

# Meerwaarde van apolipoproteïnen bij de inschatting van het cardiovasculaire risico?

## Referentie

Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, et al. Comparison of conventional lipoprotein tests and apolipoproteins in the prediction of cardiovascular disease. Data from UK Biobank. *Circulation* 2019;140:542-52.  
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041149

## Duiding

Michel Langlois, gastprofessor Universiteit Gent, Faculteit Geneeskunde en gezondheidswetenschappen; klinisch bioloog AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, dienst Laboratoriumgeneeskunde

## Klinische vraag

Voegen apolipoproteïnen (apoB en apoA1) en gemeten of berekend LDL-cholesterol iets toe aan de standaardbepalingen van totaal cholesterol en HDL-cholesterol om het cardiovasculaire risico bij personen in te schatten?

## Achtergrond

Om het cardiovasculaire risico in te schatten wordt ondermeer gebruik gemaakt van de concentratie totale cholesterol en/of high-density lipoproteïne (HDL)-cholesterol in het bloed (1). Omdat het grootste deel van de totale cholesterol zich bevindt in low-density lipoproteïne (LDL)-cholesterol, kan non-HDL-cholesterol (= totaal - HDL-cholesterol) beschouwd worden als goed alternatief voor rechtstreeks gemeten LDL-cholesterol. Apolipoproteïne A1 en B (apoA1 en apoB) zijn de belangrijkste eiwitcomponenten van respectievelijk HDL- en non-HDL-cholesterol. Een eerder uitgevoerde meta-analyse van prospectieve studies toonde aan dat bepaling van apoA1 en apoB slechts in geringe mate de voorspelling van cardiovasculaire ziekte verbetert (2).

## Samenvatting

### Methodologie

#### Bestudeerde populatie

- tussen 2007 en 2010 rekruteerde de UK Biobank 502 639 personen van 37 tot 73 jaar oud uit 22 centra in het Verenigd Koninkrijk voor systolische en diastolische bloeddrukmeting; laboratoriumbepalingen van totaal cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden, LDL-cholesterol, apoA1, apoB met berekeningen van non-HDL-cholesterol en LDL-cholesterol; registratie van rookstatus (actief, gestopt, nooit gerookt), etniciteit, zelfgerapporteerde type 1- of type 2-diabetes, zelfgerapporteerd gebruik van insuline, statines, antihypertensiva, zelfgerapporteerde voorgeschiedenis van angor, myocardinfarct, cerebrovasculair accident, TIA.

### Onderzoeksopzet

Observationeel prospectief onderzoek

- personen werden na inclusie opgevolgd tot overlijden, eerste ziekenhuisopname wegens cardiovasculaire gebeurtenis, einde van de follow-up (tot 31 januari 2018 voor centra in Engeland en Wales; tot 30 november 2016 voor centra in Schotland) of lost to follow-up
- men maakte gebruik van verschillende databanken voor overlijden en hospitalisatie.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verband tussen lipide/proteïne-concentratie en incidentie van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit (samengestelde uitkomst); berekend met Cox proportional hazards model waarbij men corrigeerde voor leeftijd, geslacht, etniciteit,

systolische en diastolische bloeddruk, antihypertensiva, diabetes en roken (in overeenstemming met de ACC/AHA richtlijnen)

- secundaire uitkomstmaat: verband tussen lipide/proteïne-concentratie en incidentie van cardiovasculaire mortaliteit; berekend met Cox proportional hazards model waarbij men corrigeerde voor leeftijd, geslacht, systolische bloeddruk, antihypertensiva en roken (in overeenstemming met de SCORE-tabel)
- sensitiviteitsanalyse waarbij men het nut van LDL-cholesterol- en apoB bepaalde in een discordante subgroep van personen waarbij de percentielen voor LDL-cholesterol en apoB-concentratie verschilden met >10 procentpunten.

## Resultaten

- de mediane follow-up bedroeg 8,9 (IQR 8,2 tot 9,5) jaar
- van de 346 686 personen zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis en zonder statinegebruik waarvoor lipidenbepalingen beschikbaar waren, maakten 6 216 personen (1,8%) een fatale of niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenis en 1 656 deelnemers (0,5%) een fatale cardiovasculaire gebeurtenis door
  - 1 SD-toename in LDL-cholesterol (+31mg/dL), non-HDL-cholesterol (+39,2 mg/dL) en apoB (+0,23 g/L) was geassocieerd met een vergelijkbare toename in cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit (HR respectievelijk 1,20 (95% BI van 1,17 tot 1,23), 1,21 (95% BI van 1,18 tot 1,24) en 1,23 (95% BI van 1,20 tot 1,26)); 1 SD-toename in HDL-cholesterol en apoA1 was geassocieerd met een vergelijkbare afname in cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit (HR respectievelijk 0,81 (95% BI van 0,79 tot 0,84) en 0,81 (95% BI van 0,78 tot 0,83))
  - in de discordante subgroep voor LDL-cholesterol en apoB (n=63 520) was alleen apoB geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico (HR 1,23 met 95% BI van 1,12 tot 1,35)
  - toevoeging van gemeten of berekend LDL-cholesterol of van apolipoproteïnen aan een risicoscore met klassieke risicofactoren, totaal cholesterol en HDL-cholesterol leidde niet tot een beter discriminerend vermogen
- voor 68 649 personen met of zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis die statines gebruikten zag men:
  - per 1 SD-toename in LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol en apoB een vergelijkbare toename in cardiovasculair risico (HR respectievelijk 1,15 (95% BI van 1,1 tot 1,19), 1,16 (95% BI van 1,16 (95% BI van 1,12 tot 1,20) en 1,16 (95% BI van 1,12 tot 1,20))
  - toevoeging van gemeten of berekend LDL-cholesterol of apolipoproteïnen aan een risicoscore met klassieke risicofactoren en non-HDL-cholesterol leidde niet tot een beter discriminerend vermogen.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een niet-nuchtere bepaling van totaal cholesterol en HDL-cholesterol meestal voldoende is om het cardiovasculaire risico op basis van een lipidenbepaling in te schatten. Er is op populatieniveau geen substantiële verbetering van de risicovoorspelling door toevoeging van apolipoproteïnen, gemeten of berekend LDL-cholesterol.

## Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd door de Chest, Heart, and Stroke Association Scotland; en een van de auteurs werd gefinancierd door een Medical Research Council Doctoral Training Partnership.

## Belangenconflicten van auteurs

Een van de auteurs meldde dat hij een onderzoekssubsidie kreeg van Roche, AstraZeneca en Boehringer Ingelheim; een tweede auteur meldt dat hij adviesvergoeding, presentatievergoeding en honorarium ontving van Roche, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo-Nordisk, Amgen, Sanofi/Regeneron en Janssen.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Het gaat over een uitgebreid cohortonderzoek met een grote groep personen die in aanmerking kwamen voor cardiovasculaire risicoscreening. Het gemiddelde cardiovasculaire risico was relatief laag. Door de grootte van de onderzoekspopulatie deden er zich tijdens de mediane follow-up van ongeveer 9 jaar echter een aanzienlijk aantal cardiovasculaire gebeurtenissen voor. Men maakte gebruik van betrouwbare databanken om cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit op te sporen. De laboratoriumbepalingen voor de verschillende lipiden/proteïnen gebeurden op een gestandaardiseerde manier. LDL-cholesterol werd op basis van een directe methode (zonder ultracentrifugatie voor afscheiding van de lipoproteïnenfracties) gemeten. Voor de berekening van LDL-cholesterol gebruikte men de klassieke Friedewaldformule (totaal cholesterol – cholesterol – triglyceriden/5) (in mg/dl) en de gewijzigde Martin/Hopkinsformule (totaal cholesterol – HDL cholesterol – triglyceriden/variabele noemer (gepersonaliseerde noemer van de breuk in functie van triglyceriden en non-HDL-cholesterol van de patiënt)) (3). Non-HDL-cholesterol berekende men door totaal cholesterol te verminderen met HDL-cholesterol. Voor apoB mat men het apolipoproteïne aanwezig op LDL-partikels. Alle laboratoriumbepalingen werden uitgevoerd bij personen in niet-nuchtere toestand, dat wil zeggen zonder het traditionele voorafgaandelijke 12-uur vasten. Het verband tussen lipide/proteïne-concentratie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit werd berekend met een Cox proportional hazards model dat corrigeerde voor andere cardiovasculaire risicofactoren. Personen met een voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden en personen die reeds statines gebruikten, werden apart geanalyseerd.

### Interpretatie van de resultaten

De UK Biobank-studie biedt een aantal belangrijke inzichten. Vanuit een klinisch oogpunt wil de arts bij het zien van een patiënt weten: "Wat is de kans dat mijn patiënt een cardiovasculaire ziekte zal ontwikkelen in de toekomst?" Klinisch nuttige biomerkers geven een nauwkeurige inschatting van het risico en beïnvloeden het preventieve beleid bij individuele patiënten. Uit de resultaten van de UK Biobank-studie blijkt dat totaal cholesterol en HDL-cholesterol adequate parameters zijn om het cardiovasculaire risico in te schatten bij de meeste personen zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis. De extra voorspellende waarde van apolipoproteïnen bleek verwaarloosbaar te zijn op populatieniveau wanneer totaal cholesterol en HDL-cholesterol vervangen of eraan toegevoegd werden. Voor een meerderheid van de patiënten moet het meten van totaal cholesterol en HDL-cholesterol dus volstaan. In het kader van 'personalized medicine' moeten we echter ook rekening houden met discordante testresultaten. ApoB en LDL-cholesterol (of non-HDL-cholesterol) zullen bij de meeste personen sterk gecorreleerd zijn. Maar, bij een bepaald percentage patiënten komen deze testen niet overeen. Door beide parameters te onderzoeken in een groep met discordante testresultaten kunnen we beoordelen in hoeverre ze klinisch gelijkwaardig zijn (4). In de subpopulatie van de UK Biobank-studie met discordante testresultaten (>10 procentpunten verschil in de percentielen voor LDL-cholesterol en apoB-concentratie) bleek alleen apoB geassocieerd te zijn met een verhoogd cardiovasculair risico en zag men geen verhoogd risico met direct gemeten of berekend LDL-cholesterol, noch met non-HDL-cholesterol. Deze discordante subpopulatie van deelnemers vertegenwoordigde ongeveer 15% van de UK Biobank-studiepopulatie en was relatief gezonder dan de algemene Britse bevolking. In andere studiepopulaties bedroeg het aandeel van personen met discordante apoB en LDL-cholesterol testresultaten ten minste een kwart van de algemene bevolking en zag men in deze groep een grotere prevalentie van cardiometabole risicofactoren zoals obesitas, metabool syndroom en diabetes mellitus (4). Omdat elk LDL-partikel één apoB-proteïne draagt, biedt apoB een accurate en ondubbelzinnige kwantificering van het aantal LDL-partikels in het bloed, terwijl het cholesterolgehalte van de partikels (gemeten of berekend als LDL-cholesterol) sterk kan variëren en tot risico-onderschatting kan leiden bij personen met overmatig kleine, cholesterolarme LDL-partikels zoals diabetici (4). De eerste boodschap van de UK Biobank-studie is daarom dat voor de meeste gezonde personen het standaard lipidenprofiel volstaat om het

atherosclerotisch cardiovasculaire risico te beoordelen, maar dat er een subgroep van personen (15-25%) met laag of normaal LDL-cholesterol bestaat waarvoor apoB de risicobeoordeling verder kan verfijnen. De klinische consequenties hiervan zijn echter nog onduidelijk en moeten verder worden onderzocht.

Een tweede belangrijke vaststelling van de UK Biobank-studie is dat niet-nuchtere lipidenbepalingen bruikbaar zijn voor de beoordeling van het cardiovasculaire risico. Risico-inschattingen van cardiovasculaire ziekten op basis van niet-nuchtere bloedmonsters in de UK Biobank waren vergelijkbaar met deze van andere studies die gebruik maakten van nuchtere of niet-nuchtere lipiden. Zo vond een recente analyse van de ASCOT-LLA-studie (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) vergelijkbare associaties van niet-nuchtere en nuchtere lipiden en apolipoproteïnen met cardiovasculair risico (5). Het weglaten van het traditionele vasten voor bloedafname betekent een logistieke vereenvoudiging van de organisatie van patiëntenconsultaties in de klinische praktijk en heeft dus geen impact op de interpretatie van de lipidenbepalingen, met uitzondering van een minimale verhoging van de triglyceriden die klinisch niet belangrijk is (6). De diagnostische cut-off waarde voor hypertriglyceridemie wordt daarom aangepast voor niet-nuchtere (>175 mg/dl) en nuchtere (>150 mg/dl) triglyceriden (6). De tweede boodschap van de UK Biobank-studie is dan ook dat een correcte beoordeling van het lipidenprofiel niet moet gebeuren op een nuchter bloedstaal.

Ten derde, kunnen we ons afvragen wat de waarde is van directe LDL-cholesterol-bepalingen in plaats van het berekende LDL-cholesterol. De meeste grote epidemiologische studies waarop het cardiovasculaire risico-predictiemodel is gebaseerd, gebruikten de Friedewaldformule om LDL-cholesterol te berekenen (4). De huidige UK Biobank-studie vergelijkt direct gemeten LDL-cholesterol, berekend LDL-cholesterol met 2 formules, en berekend non-HDL-cholesterol. Toevoegen van direct LDL-cholesterol, Friedewald-berekend LDL- of Martin/Hopkins-berekend LDL-cholesterol aan een predictiemodel met totaal en HDL-cholesterol leverde geen betere voorspelling op van cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit. Vandaar de derde boodschap van de UK Biobank-studie dat directe meting van LDL-cholesterol geen extra risico-informatie biedt in vergelijking met berekend LDL-cholesterol of berekend non-HDL-cholesterol. In tegenstelling tot een directe meting kunnen deze berekeningen kosteloos gehaald worden uit het standaard lipidenprofiel. De gewijzigde Martin/Hopkinsformule is hierbij accurater dan de Friedewaldformule bij zeer lage LDL-cholesterolconcentraties <70 mg/dl en niet-nuchtere toestand (3). Wanneer LDL-cholesterol niet berekend kan worden (bij hoge triglyceriden >400 mg/dl), kan non-HDL-cholesterol als alternatief gebruikt worden om het risico in te schatten en is een extra directe LDL-meting niet nodig (4).

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De SCORE-risicotabel maakt gebruik van totaal cholesterol en HDL-cholesterol om het cardiovasculaire risico in te schatten (1). De 2018 American Heart Association & American College of Cardiology (AHA/ACC) guidelines identificeren verhoogde apoB-concentratie als een 'risico-versterkende factor' voor cardiovasculair lijden in geval van primaire preventie (7). Aanwezigheid van  $\geq 1$  risicoversterkende factor (waaronder apoB) kan de balans doen kantelen in de richting van een vluigere initiatie van statinetherapie bij patiënten met een matig cardiovasculair risico (7). Ook recente consensusrichtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC), de European Atherosclerosis Society (EAS) en de European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) adviseren om bij voorkeur apoB (indien beschikbaar) of non-HDL-cholesterol te gebruiken voor risico-inschatting bij patiënten met triglyceriden >175 mg/dl, obesitas, metabool syndroom of diabetes mellitus (8,9). Tot slot is vasten niet meer nodig voor bloedafname in kader van een lipidenbepaling, zoals ook opgemerkt in de 2018 AHA/ACC en Europese ESC/EAS guidelines (7,8).

## **Besluit van Minerva**

Deze grootschalige en methodologisch correct uitgevoerde cohortstudie toont aan dat een niet-nuchtere lipidenbepaling van totaal cholesterol en HDL-cholesterol (met kosteloze berekening van non-HDL-

cholesterol) bij personen met een laag risicoprofiel, waaronder de afwezigheid van cardiovasculair lijden in de voorgeschiedenis, voldoende accuraat is om het risico op fatale en niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen in te schatten. Toevoeging van apolipoproteïnen en gemeten of berekend LDL-cholesterol heeft geen meerwaarde bij de meeste personen. Mogelijks bestaat er een subgroep van patiënten met meerdere cardiometabole risicofactoren zoals obesitas en diabetes, waarbij apoB-lipoproteïnen nuttig kunnen zijn om het atherosclerotisch cardiovasculair risico te identificeren dat niet opgevangen kan worden door LDL-cholesterol of non-HDL-cholesterol.

## Referenties

1. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Ebpracticenet. Domus Medica 1/09/2007.
2. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;307:2499-506. DOI: 10.1001/jama.2012.6571
3. Brownstein AJ, Martin SS. More accurate LDL-C calculation: externally validated, guideline endorsed. *Clin Chim Acta* 2020;506:149-53. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.030
4. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL Cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018;64:1006-33. DOI: 10.1373/clinchem.2018.287037
5. Mora S, Chang CL, Moorthy MV, Sever PS. Association of nonfasting vs fasting lipid levels with risk of major coronary events in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid lowering arm. *JAMA Intern Med* 2019;179:898-905. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0392
6. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points - a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016;37:1944-58. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw152
7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-e350. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020;41:111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
9. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:496-517. DOI: 10.1515/cclm-2019-1253