

## VÁLASZ

Dr Kiss Róbert Gábor

MTA doktori értekezés bírálata

Tisztelt Tanár Úr!

Hálásan köszönöm, hogy elvállalta a doktori értekezésem bírálatát, köszönöm kritikai észrevételei mellett elismerő szavait, elgondolkodtató kérdéseit és az, hogy az értekezés nyilvános vitára történő bocsájtását támogatta.

A Tanár úr által megfogalmazott észrevételekre és kérdésekre a következőket válaszolom:

*Szerző a 17. oldalon egy összefoglaló ábrán tárgyalja a reverz koleszterin transzport folyamatát, ahol az értekezésben először kerül említésre a koleszterin-észter transzfer protein (CETP). Később a módszerek (50. oldal), eredmények (80. oldal) és a diszkusszió (112. oldal) fejezetekben is szóba kerül a CETP. Bíráló hiányolja, hogy a négy szakasz egyikében sem esik szó a CETP-ről, mint korunk tudományos fiaskójáról, hiszen ismert, hogy számos klinikai 2 tanulmány futott zátonyra, melyek ennek a proteinnak a befolyásolásával ugyan elérték, hogy a HDL emelkedjen és az LDL csökkenjen, ezt klinikai javulás érdemben nem vagy alig követte.*

A koleszterin-észter transzfer protein (CETP) gátlókkal végzett, kiábrándító eredményű klinikai vizsgálatok valóban nagy visszhangot váltottak ki, és biztosan évekre, talán évtizedekre vetették vissza a HDL-lel kapcsolatos alap- és klinikai kutatásokat. Mint ismert, a CETP gátlók kifejlesztését a CETP deficiencia kapcsán észlelt jelentősen emelkedett HDL-C és csökkent LDL-C szintekhez társuló csekély érlemeszesedés kockázat motiválta (1). Ugyanezt a hatást remélték a CETP gátlók adásától is, azonban a nagy klinikai vizsgálatok meglepő eredménnyel jártak. Az első nagy vizsgálatot (*ILLUMINATE*) a torcetrapibbal végezték egy igen nagy, több mint 15 ezer fős, nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegpopuláción, mely megdöbbentő módon a kardiovaszkuláris események és a kardiovaszkuláris halálozás kockázatának szignifikáns mértékű emelkedését igazolta. Ennek hátterében a torcetrapib kiváltotta hiperaldoszteronizmus okozta elektrolitzavar és mintegy 5 Hgmm-es szisztolés vérnyomás emelkedés állhatott. Bár a 72%-os HDL-C szint emelkedés bekövetkezett, a mérsékelt LDL-C csökkenés az indirekt módon történt meghatározás miatt korlátozottan értékelhető (2). A dalcetrapibbal csaknem 16 ezer akut koronária szindrómás betegen végzett *dal-OUTCOMES* vizsgálatban mintegy 30%-os HDL-C szint emelkedés mellett nem tapasztaltak érdemi LDL-C szint csökkenést, nem csökkent a kardiovaszkuláris események előfordulási gyakorisága, ugyanakkor 0,6 Hgmm-es szisztolés vérnyomás emelkedést tapasztaltak, így a vizsgálatot a hatékonyság hiánya miatt a tervezett befejezés előtt leállították. Igaz, nem zárták ki a hatékonyságot bizonyos genetikai szempontból elkülöníthető, adenilát-cikláz 9 gén bizonyos egy nukletotid cserével járó polimorfizmusaival rendelkező alcsoportokban (3, 4). Az *ACCELERATE* vizsgálatban a több mint 12 ezer nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegen alkalmazott evacetrapib a látványos, 133%-os HDL-C szint emelés mellett nem csökkentette a kardiovaszkuláris események előfordulási gyakoriságát, 1,2 Hgmm-es szisztolés vérnyomás emelkedést

váltott ki, az LDL-C meghatározása pedig ezúttal is indirekt módon történt, korlátozottan értékelhetővé téve az eredményeket. Bár a bármely okból bekövetkező halálozás kockázata csökkent, de a vizsgálatot a hatékonyság hiánya miatt a tervezett befejezés előtt leállították (5). Az egyetlen, sikeresnek ítéltető **REVEAL** vizsgálatban több mint 30 ezer nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegnél alkalmaztak anacetrapibot, amely 104%-os HDL-C szint emelkedést, 17 %-os LDL-C szint csökkenést, a koronária események (koronária halálozás, miokardiális infarktus, koronária revaszkularizáció) kockázatának csökkenését, de ismét 0,7 Hgmm-es szisztolés vérnyomás emelkedést eredményezett. A vizsgálat megítélése így sem egységesen pozitív. Az általános vélekedés az, hogy ezek a szerek nem okoznak olyan mértékű LDL-C szint csökkenést, amely ilyen rövid időn belül mérhetően csökkentenék a kardiovaszkuláris kockázatot, legalábbis az eme vizsgálatokban alkalmazott alacsony bevonási LDL-C szintek mellett. A szisztolés vérnyomás emelő hatás pedig biztonságossági kérdéseket vet fel, bár vérzéses stroke kockázata nem nőtt. Érdekes módon a CETP deficiencia nem jár magasabb vérnyomás értékekkel, és a kisebb, előzetes vizsgálatok sem utaltak ilyen hatásra. Megemlítenéd, hogy a REVEAL vizsgálatban az anacetrapib mérsékelte az újonnan diagnosztizált diabetes kockázatát, és a nem diabeteses betegek HbA1c szintjét csökkentette, melynek mechanizmusa szintén nem tisztázott (6). Megjegyzendő, hogy a CETP gátlók monoterápiában hatékonyabbak, mint statin terápia mellett alkalmazva, melyeket a hatásmechanizmusban tapasztalható átfedések magyarázhatnak, így a CETP gátlásnak legfeljebb statin intoleranciában juthatott volna szerep, de az egyéb új, hatékony és biztonságos lipidcsökkentők megjelenésével erre aligha van reális esély (7).

A CETP gátló vizsgálatok ugyan bebizonyították, hogy önmagában a HDL-C szint emelése nem jár kardiovaszkuláris haszonnal, de ez nem jelenti azt, hogy a HDL funkció kedvező befolyásolása egyéb módon ne lehetne eredményes a jövőben. Véleményem szerint a HDL-C szint meghatározását előbb-utóbb ki kell egészíteni a szubfrakciók és bizonyos, az antiaterogén funkciót jellemző egyéb paraméterek meghatározásával, ezek nélkül a jövőben a HDL-re ható szerek értékelése értelmetlen.

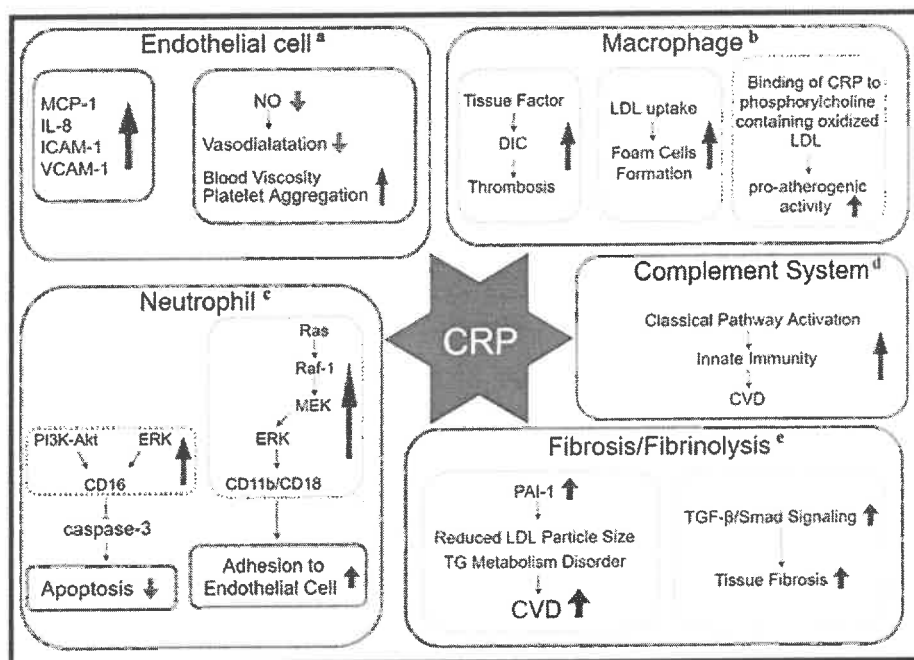
***A 17. oldalon szerző említi, hogy az oxidált LDL a prosztaglandin I2 szintjének emelésén keresztül tromboxán hatású. Ez bizonyára elírás, a tromboxán A2 emelésére igaz, viszont a PGI2 ezzel ellentétes, antithrombotikus hatású.***

Köszönöm a korrekciót, valóban, az adott mondat helytelen, az oxidált LDL a tromboxán A2 emelésén keresztül tromboxán hatású (8).

***A 18. oldalon szerző leírja, hogy a C-reaktív protein felismeri az oxidált LDL-t és komplement aktivációt vált ki. Ismert, hogy a C-reaktív protein jelenléte szükséges az atherosclerosis alaplépéséhez, a macrophagok által oxidált LDL molekulák felvételéhez. Ha van itt esetleges ellentmondás, szerző azt válaszában kérem oldja fel.***

A CRP szerepe az érlemezés egyes fázisaiban sokrétű. A keringésben pentamerként kimutatható CRP a periférián monomerré disszociálva számos, részben párhuzamosan zajló hatást vált ki, melyek egyenként és egymásra épülve is elősegítik az érlemezés kialakulását (9). Ezen hatások között említik a CRP oxidált LDL-hez történő kötődését, mely a makrofágok aktivációjához és az oxidált LDL felvételéhez vezet. Ezzel párhuzamosan a komplement rendszer klasszikus útvonalának aktivációját

váltja ki. A C1q képes a CRP megkötésére, melynek hatására további konformációs változásokon keresztül, melyek a C1r és C1s szerin proteáz alegységek aktivációját váltják ki, ami képes a kaszkárendszer következő komponensét, a C2 és a C4 fehérjéket aktiválni, létrehozva a C3 aktivációján át a C5b-9 komplexet (10).



Luan YY and Yao YM. *Frontiers in Immunology*, 07 Jun 2018, 9:1302 (9)

**A 31. oldalon szerző a helyes életmód kapcsán említi a dohányzásról való leszokást, mint a koleszterinszint csökkentésének egyik első lépését. Kézenfekvőnek tűnik a mondat, de vajon van-e erre tudományos bizonyíték?**

Bár az ajánlások mindegyik tartalmazza az életmód terápiaán belül a dohányzásról történő leszokást, a kérdés jogos, a tudományos bizonyítékokról ritkán esik szó.

Először is fontos hangsúlyozni, hogy a dohányosok (aktív és passzív dohányosok egyaránt) szérum összkoleszterin és triglicerid szintje, valamint koleszterin/HDL-C aránya nagyobb, mint a nem dohányosoké, míg HDL-C szintjük kisebb (11, 12).

Egy 2003-ban publikált metaanalízis 27 vizsgálat adatait feldolgozva azt találta, hogy lipidcsökkentő kezelésben nem részesülők esetén a dohányzás felfüggesztése a HDL-C szintet szignifikánsan emelte, de nem befolyásolta a triglicerid, az összkoleszterin és az LDL-C szintjét (13). Kiseb vizsgálatokban a HDL-C emelkedése mellett az összkoleszterin, LDL-C és triglicerid szint csökkenését is leírták, de a kapott eredmények valóban ellentmondásosak (14). Ugyanakkor a dohányzás okozta kedvezőtlen lipideltérések visszafordíthatóak a leszokással. Egérmodellben a dohányzás elhagyása szignifikánsan csökkentette a dohányzás miatt emelkedett foszfatidilkolin, plazmalogének, szfingomielin, szfinganin-1-foszfát és globotriazilceramid szintjét (15).

Összességében a tudományos bizonyítékok, melyek a dohányzásról történő leszokás koleszterinszint csökkentő hatására vonatkoznak, valóban nem meggyőzőek, de az

egyéb káros hatásait is figyelembe véve, minden bizonnyal továbbra is az ajánlások részét képezi majd.

***Bírálót meggyőzte a statin pleiotropia szerző által is exponált jelentősége. Az újabb, nagyhatású, nem statin típusú LDL csökkentők (PCSK-9 gátlók) klinikai eredményeinek a fényében ezek a hatások mennyire maradjanak gondolkodásunk előterében a jövőben?***

A PCSK9 gátlók nyilvánvalóan hatalmas lépést jelentenek a hatékony LDL-C csökkentésben és az érlemezésedés gátlásában, de éppen a PCSK9 gátlók legfontosabb célcsoportját: az akut koronária szindrómán átesett betegeket illetően fogalmazódott meg lemarkánsabban a maradék kockázat jelentősége, amelyet a gyulladáso, metabolikus, oxidatív, immun és trombogén, valamint egyéb, kevésbé ismert folyamatok magyaráznak (16). Sőt, a PCSK9 gátlók esetén is írtak már le non-lipid, vagy pleiotróp, ezen belül antioxidáns, antiinflammatorikus, antiapoptotikus és antithrobotikus hatásokat (17). Ezért véleményem szerint az érlemezésedés folyamatának komplex jellege miatt a pleiotróp hatásokkal a jövőben is érdemes foglalkozni, akármilyen hatékony LDL-C csökkentő szerrel is bővülnek a terápiás lehetőségek.

***A PCSK-9 gátlók sok mindent megváltoztatnak a gondolkodásunkban. Kik, mely betegek maradnak az LDL aferezis gondolatkörében?***

Az LDL aferezis 2015-ig a statin és ezetimib kezelés után a harmadik lépést jelentette a súlyos heterozigóta és homozigóta familiáris hypercholesterinaemia (FH) esetén. A PCSK9 gátlók mind a heterozigóta, mind a homozigóta, az Apolipoprotein B100 szintézis gátlók és mikroszomális transzfer protein (MTP) gátlók pedig a homozigóta FH-s betegek esetén átvették ezt a helyet, és az LDL aferezis kezelés csak ezt követően jön szóba. Azt, hogy a PCSK9 gátlók valóban alternatívát jelentenek az LDL aferezis kezelésben részesülő betegeknek az **ODYSEY ESCAPE** vizsgálat bizonyította. Ebben a kettősvak vizsgálatban 62 heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiás beteg vett részt, akit hetente vagy kéthetente részesültek LDL aferezis kezelésben. 2:1 arányú randomizációt követően kéthetente sc. alirocumab 150 mg (n= 41) vagy placebo (n= 21) csoportba kerültek. Az 1 nap és a 6. hét között az aferezis gyakoriság fix volt, a 7. és 18 hét között az LDL-C értékektől függően ritkították a kezeléseket számát. Ha az LDL-C >30%-kal kevesebb volt, mint a kiindulási LDL-C szint, akkor végeztek LDL aferezis kezelést. A standardizált aferezis gyakoriságot mérték, amely az elvégzett aferezis szám és a tervezett aferezis szám hányadosa volt. Az alirocumabbal kezelt csoportban 75%-kal kevesebb volt a standardizált aferezis gyakoriság a placebo csoporthoz képest. A vizsgált periódusban az alirocumabbal kezelt csoportban a betegek 63,4%-a egyáltalán nem igényelt aferezis kezelést, 92,7%-uk esetén legalább a kezeléseket fele elhagyható volt (18). Bár a vizsgálat alátámasztja, hogy a PCSK9 gátlás az esetek jelentős részében kiváltja az aferezis kezelést, ez nem következik be minden beteg esetén. Ennek oka lehet egy olyan mutáció akár az LDL receptor, akár a PCSK9 génjében, mely megakadályozza a PCSK9 gátló monoklonális antitest bekötődését, melyre magunk is találtunk példát. Egy rendszeresen LDL aferezis kezelésben részesülő nőbetegünknel a COVID-19 járvány miatt egyedi méltányossági engedéllyel PCSK9 gátló kezelést alkalmaztunk, amely hatástalannak bizonyult. A beteg genetikai vizsgálata az LDLR génben heterozigóta formában detektált 5 exont érintő (4-8. exonok) duplikációját

igazolta, amely a szakirodalomban korábban már leírt, ismert patogén eltérés. Az LDL receptor érintett szakasza a PCSK9 kötőhelyére esik (19). További indikációt jelenthet az extrém magas kiindulási LDL-C érték, a PCSK9 gátló okozta súlyos mellékhatás vagy intolerancia (ritka), valamint a terhesség, ugyanis a PCSK9 gátlók IgG típusú antitestek (az alirocumab IgG1, az evolocumab IgG2 alosztályú), így átjutnak a placentán, ezért alkalmazásuk terhesség során kontraindikált. Mivel egyre több súlyos FH-s nő éri el a fertilis kort, kezelésük a terhesség során, amikor a hormonális változások miatt a koleszterinszint fiziológiásan is 2-3-szorosára nő, igen nagy kihívást jelent. A szelektív LDL aferezis technikák ugyanakkor biztonságosan alkalmazhatóak ebben az időszakban is (20). Emellett az aferezis gyulladáscsökkentő hatékonysága és kedvező hatása a plakk regresszióra bizonyított (21).

***A célkitűzések között szerző a carotis intima/media vastagságot is felsorolja. Ez sok ajánlásból kikerült, mivel prognosztikai ereje csekélynek bizonyult.***

Sajnos így van, a carotis intima/média vastagság, mint prognosztikai marker jelenleg nem szerepel az ajánlásokban. Sőt, a rutin carotis ultrahang leleten ez az adat nem is szerepel. Az ajánlás szerint az artériás (a. carotis vagy a. femoralis) plakk kimutatása ultrahanggal mérlegelendő a kockázat finomítására alacsony vagy közepes kockázatú egyéneknél (IIa osztályú, B szintű ajánlás) (22). A carotis ultrahang mindemellett egy nem invazív, viszonylag kis költségű képalkotó módszer, ami a klinikus számára mégis informatív az érlemezés jelenlétének megítélése szempontjából, és a beteg együttműködési készségét is javíthatja, emellett alkalmas a kezelés hatékonyságának követése, a regresszió megítélése céljából.

***A 3. fejezetben a betegek kiválasztásakor a statin intolerancia kritériumai a jelenlegi ESC guideline kritériumaival nincsenek fedésben. Ez nyilvánvalóan azért van így, mert itt szerző 2013-as, 2014-es közleményeire utal, tehát a kritériumok akkor helyesek voltak.***

Valóban, a statin intolerancia kritériumai az elmúlt évtizedben változtak, illetve az egyes társaságok által publikált irányelvekben sem egyeztek meg. Az általunk alkalmazott kritériumok megfeleltek az akkor érvényes ajánlásoknak, melyek sokkal kisebb figyelmet fordítottak erre a területre, valójában a jelenleg érvényes kritériumrendszerhez hasonló részletességű ajánlást nem tartalmaztak. A jelenleg érvényes 2019-es ESC/EAS ajánlás (22) mellett a gyakorlatban jól használhatóak a Banach és mtsai, illetve az International Lipid Expert Panel által 2015-ben publikált position paper-ben leírt elvek (23), melyek egyúttal egyértelművé teszik a téma bonyolultságát, az egyes esetek egyedi elbírálásának szerepét a társbetegségek, egyéb alkalmazott gyógyszerek, a genetikai háttér és további, részben szubjektív szempontok alapján. A statin intolerancia valójában igen fontos kérdés, a hatékony statin kezelés egyik sarokköve, amivel napi szinten szembesül minden kardiovaszkuláris prevencióval foglalkozó kolléga. Bár az egyre pontosabb, részletesebb kritériumrendszerek nagy segítséget jelentenek, a téma ma is vitatott, és minden bizonnyal további változtatásokra lehet számítani a kritériumokat illetően.

***A 4.2 fejezetben az átlagosan 5.27 mmol/l LDL koleszterin szintű betegeknek 10 mg atorvastatint adtak a vizsgálatban. Ez mai szemmel szokatlanul kis adag. Mi volt a dóziszválasztás szempontja.***

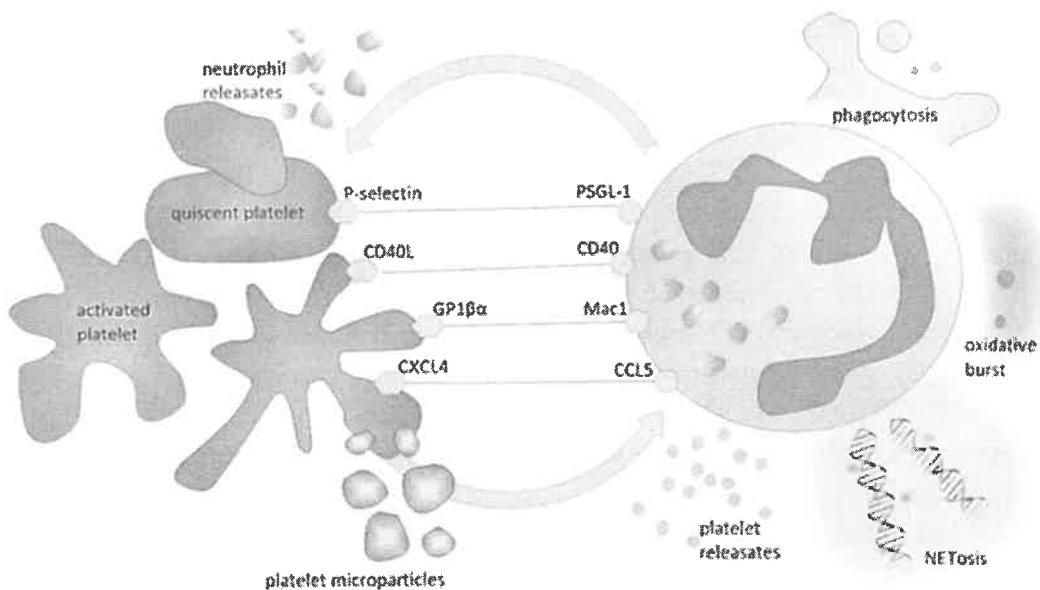
Az atorvastatinnal végzett vizsgálatokat 2004-ben, illetve 2009-ben publikáltuk. A bevont betegek hypercholesterinaemiások voltak, de nem akut koronária szindrómán vagy egyéb vaszkuláris eseményen átesettek. Az akkor érvényes ajánlás a NCEP ATP III (24), valamint ennek 2004. évi módosítása (25) volt. Az adott betegcsoport döntően a közepes kockázati csoportba tartozott, ahol a 2001-es ajánlás szerint 3,4 mmol/l, a 2004-es szerint 2,6 mmol/l volt az elérendő LDL-C célérték. A STELLAR vizsgálat alapján az atorvastatin napi 10 mg dózisban átlagosan 39%-os LDL-C csökkentésre képes (26), melynek alapján az 5,37-es kiindulás érték esetén 3,28 mmol/l-es eredményre számíthattunk, ami a 3,4 mmol/l -es célérték alatti. Valójában 2004-es vizsgálatban a kiindulási LDL-C szint ennél jelentősebben,  $2,24 \pm 0,73$  mmol/l-ra csökkent.

A 2009-ben publikált vizsgálatban a kiindulási LDL-C (mmol/l)  $4,39 \pm 0,51$  mmol/l volt, az elért LDL-C szint célérték közeli:  $2,66 \pm 0,54$ , ami az irodalmi adatoknak megfelelő, 39,4%-os csökkenést jelentett.

Ebben az időszakban az atorvastatin a legnépszerűbb statin készítménynek számított, és általánosan elfogadott volt a kis dózissal indított, szükség esetén tovább titrált terápia.

***A következő fejezetben (5.1.3.) említés történik a polimorfonukleáris leukociták aktivációjához kötött folyamatokról, melyek között egy vérlemezke függő molekula, a szolubilis CD40 ligand is említésre kerül. Szerző oldja fel ezt a látszólagos ellentmondást.***

A CD40 ligand (CD40L) a fumorn nekrozis faktor szupercsalád tagja. Az aktivált vérlemezkék felszínükön CD40L-ot expresszálnak, emellett a szolubilis CD40L (sCD40L) legfontosabb forrását jelentik, mivel a keringő sCD40L több mint 95%-a az aktivált vérlemezkékből származik. A CD40L kötődik a neutrofil sejtek, azaz polimorfonukleáris leukociták CD40 receptorához (27), illetve sCD40L aktiválja a Mac-1 integrint a neutrofil sejteken, mely a neutrofil sejtek érfali adhéziójához és transzmigrációjához elengedhetetlenül szükséges (28).



Łukasik ZM et al. Rheumatology International (2018) 38:959–974 (27)

***Bíráló itt visszatér a CETP kérdéskörhöz. A CETP szintjét az atorvastatin csökkentette, ez okozhatja a HDL 3 szubfrakció más HDL szubfrakciókhoz képest ellentétes változását, a növekedést. Ismert, hogy a CETP gátlók a HDL emelésen túlmenően az LDL-t éppúgy csökkentik, mint például az atorvastatin. Hogyan volt lehetséges, hogy az LDL-csökkentéssel nem járt klinikai hatás ezekben a vizsgálatokban?***

A CETP gátlókkal kapcsolatos ellentmondásos eredményeket az első válaszpontban már ismertettem. Még egyszer hangsúlyoznám, hogy a **REVEAL** vizsgálatban az anacetrapib a 104%-os HDL-C szint emelkedés mellett 17 %-os LDL-C szint csökkenést eredményezett, ami a koronária események (koronária halálozás, miokardiális infarktus, koronária revaszkularizáció) kockázatának csökkenésével járt (6). Ez a mértékű LDL-C csökkenés azért elmarad az atorvastatin 10, 20, 40 és 80 mg napi dózisának átlagosan 39, 45, 47, illetve 51%-os LDL-C csökkentő hatáshoz képest (26). Az ILLUMINATE és az ACCELERATE vizsgálatban észlelt LDL-C szint csökkenés a nem direkt módon elvégzett meghatározás miatt (kalkulált LDL) nehezen értékelhető (2, 5). A dal-OUTCOMES vizsgálatban pedig nem tapasztaltak szignifikáns változást az LDL-C szintekben (3). Összességében tehát a CETP gátlók az LDL-C szint csökkentésre nem jelentenek ideális megoldást.

Ugyanakkor soha nem lehet tudni, hogy egy ismert gyógyszermolekula jelentősége mikor merül fel ismét, akár egy másik kórkép kapcsán. A severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) 3CL proteáz egy ígéretes célpontja a vírus replikáció gátlásának. A proteáz katalitikus helyén egy cisztein reziduum található (Cys145), az ehhez történő kötődés felelős az aktivitás gátlásáért. A CETP gátló dalcetrapib kovalensen kötődik a a CETP 13-as pozíciójú ciszteinjéhez. In vitro vizsgálatban igazolódott a dalcetrapib majdnem teljes gátló hatása a SARS-CoV-2 3CL proteáz aktivitására. Természetesen további vizsgálatok szükségesek a klinikai alkalmazhatóság megítélése céljából, de nem kizárt, hogy a dalcetrapib visszatérhet, mint antivirális szer (29).

Még egyszer köszönöm az alapos bírálatot és a kedvező véleményt.

Köszönettel:



Dr. Harangi Mariann

Debrecen, 2021.07.15.

## Irodalomjegyzék

1. Mabuchi H, Nohara A, Inazu A. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency and CETP inhibitors. *Mol Cells*. 2014;37(11):777-84.
2. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2109-22.
3. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2089-99.
4. Tardif JC, Rhoads D, Rhéaume E, Dubé MP. CETP: Pharmacogenomics-Based Response to the CETP Inhibitor Dalcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(3):396-400.
5. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1933-42.
6. Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1217-27.
7. Tall AR, Rader DJ. Trials and Tribulations of CETP Inhibitors. *Circ Res*. 2018;122(1):106-12.
8. Mahfouz MM, Kummerow FA. Oxidized low-density lipoprotein (LDL) enhances thromboxane A(2) synthesis by platelets, but lysolecithin as a product of LDL oxidation has an inhibitory effect. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2000;62(2):183-200.
9. Luan YY, Yao YM. The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:1302.
10. Hovland A, Jonasson L, Garred P, Yndestad A, Aukrust P, Lappegård KT, et al. The complement system and toll-like receptors as integrated players in the pathophysiology of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):480-94.
11. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ*. 1989;298(6676):784-8.
12. Attard R, Dingli P, Doggen CJM, Cassar K, Farrugia R, Wettinger SB. The impact of passive and active smoking on inflammation, lipid profile and the risk of myocardial infarction. *Open Heart*. 2017;4(2):e000620.
13. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med*. 2003;37(4):283-90.
14. Chelland Campbell S, Moffatt RJ, Stamford BA. Smoking and smoking cessation -- the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. *Atherosclerosis*. 2008;201(2):225-35.
15. Lietz M, Berges A, Lebrun S, Meurrens K, Steffen Y, Stolle K, et al. Cigarette-smoke-induced atherogenic lipid profiles in plasma and vascular tissue of apolipoprotein E-deficient mice are attenuated by smoking cessation. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):86-93.
16. Patel KV, Pandey A, de Lemos JA. Conceptual Framework for Addressing Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in the Era of Precision Medicine. *Circulation*. 2018;137(24):2551-3.
17. Karagiannis AD, Liu M, Toth PP, Zhao S, Agrawal DK, Libby P, et al. Pleiotropic Anti-atherosclerotic Effects of PCSK9 Inhibitors From Molecular Biology to Clinical Translation. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20(4):20.
18. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J*. 2016;37(48):3588-95.
19. Sarkar SK, Foo ACY, Matyas A, Asikhia I, Kosenko T, Goto NK, et al. A transient amphipathic helix in the prodomain of PCSK9 facilitates binding to low-density lipoprotein particles. *J Biol Chem*. 2020;295(8):2285-98.
20. Cashin-Hemphill L, Noone M, Abbott JF, Waksmonski CA, Lees RS. Low-density lipoprotein apheresis therapy during pregnancy. *Am J Cardiol*. 2000;86(10):1160, A10.
21. Stefanutti C, Mazza F, Pasqualetti D, Di Giacomo S, Watts GF, Massari MS, et al. Lipoprotein apheresis downregulates IL-1 $\alpha$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  mRNA expression in severe dyslipidaemia. *Atheroscler Suppl*. 2017;30:200-8.
22. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019.
23. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*. 2015;11(1):1-23.
24. Expert Panel on Detection Ea, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
25. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.



26. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152-60.
27. Łukasik ZM, Makowski M, Makowska JS. From blood coagulation to innate and adaptive immunity: the role of platelets in the physiology and pathology of autoimmune disorders. *Rheumatol Int.* 2018;38(6):959-74.
28. Jin R, Yu S, Song Z, Zhu X, Wang C, Yan J, et al. Soluble CD40 ligand stimulates CD40-dependent activation of the  $\beta$ 2 integrin Mac-1 and protein kinase C zeta (PKC $\zeta$ ) in neutrophils: implications for neutrophil-platelet interactions and neutrophil oxidative burst. *PLoS One.* 2013;8(6):e64631.
29. Niesor EJ, Boivin G, Rhéaume E, Shi R, Lavoie V, Goyette N, et al. Inhibition of the 3CL Protease and SARS-CoV-2 Replication by Dalcetrapib. *ACS Omega.* 2021;6(25):16584-91.