



Lp(a): waar loop ik tegenaan in de dagelijkse praktijk?

Prof. dr. Erik Stroes
Amsterdam UMC



Disclosures



- Adboard/lecturing fees paid to institution by:
 - Amgen, Sanofi, Ionis, Novartis, Novo-Nordisk, Astra-Zeneca
- Investigator initiated grants:
 - Novo-Nordisk, Ionis, Amgen
- Other research funding:
 - EU (Horizon, ERA-CVD), Dutch Heart Foundation
- No patents/stocks



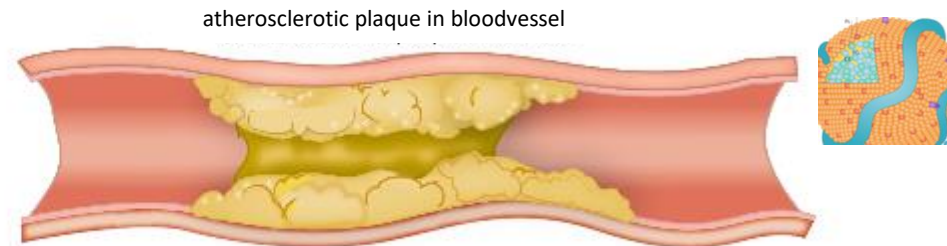
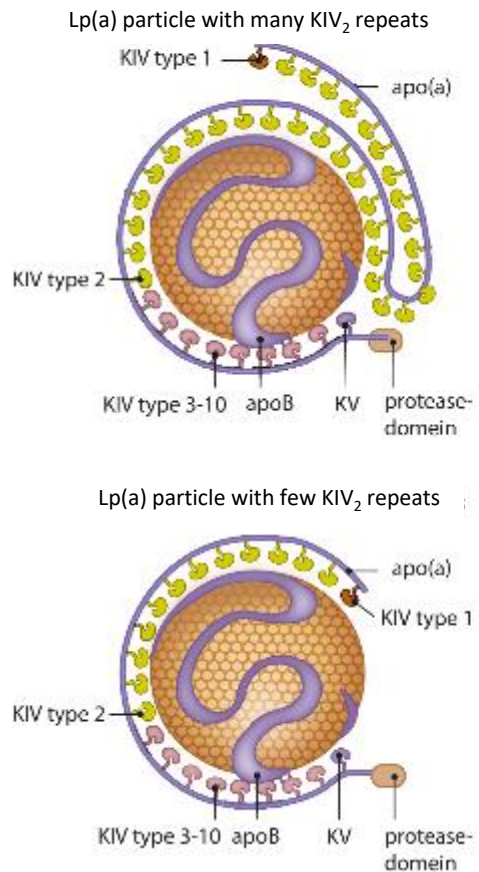
Lp(a): moet ik het 'weer' uitleggen?

<https://f.io/ShlKXDGz>

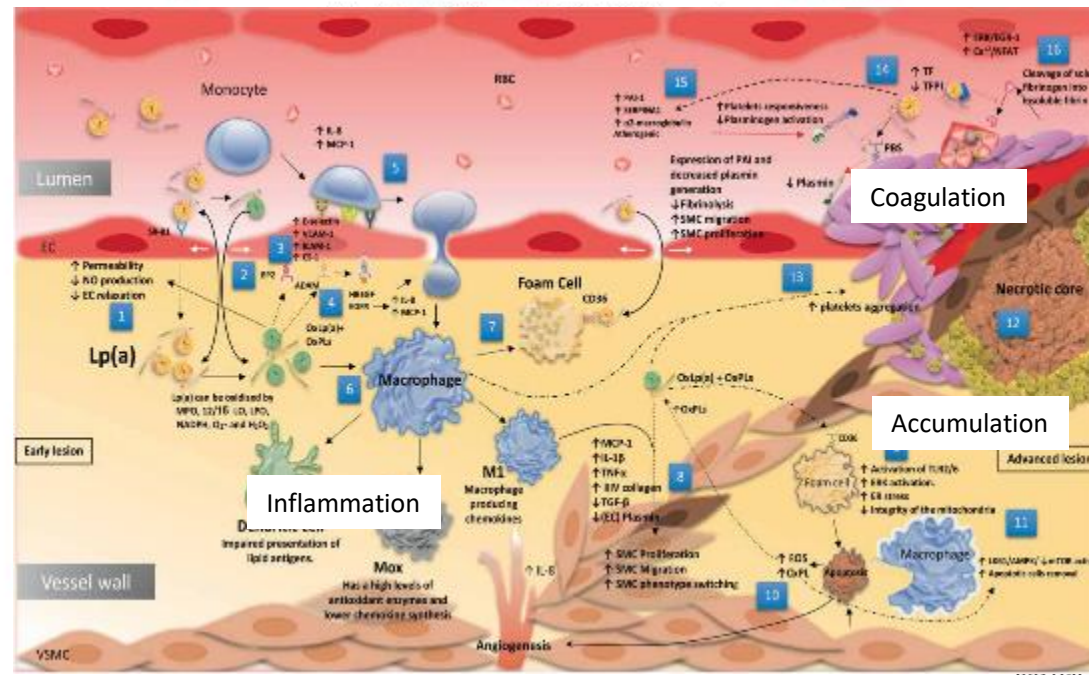
Informatie en uitleg is essentieel!

'Signaling' (Lp(a)) meer dan 'Stapeling' (LDL)

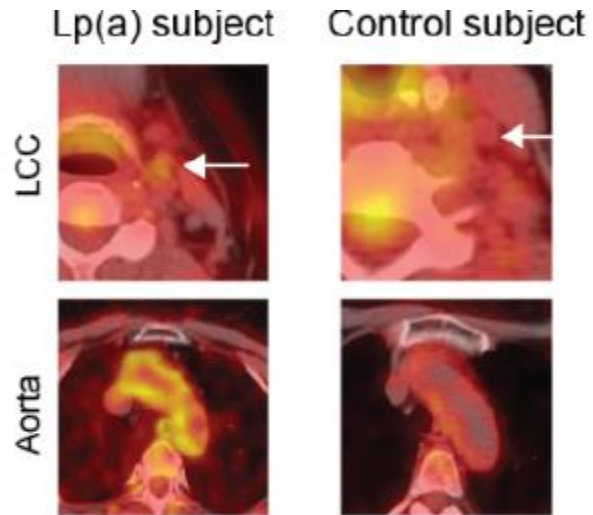
Lp(a)
nmol/l



LDL-c
mmol/l

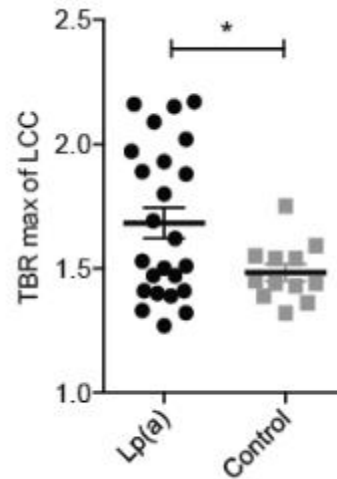


Lp(a) patiënten worden gekenmerkt door een 'inflammatoire' vaatwand ¹⁸F-FDG PET/CT-scan



¹⁸F-FDG PET/CT-scan

Yellow = metabolic activity

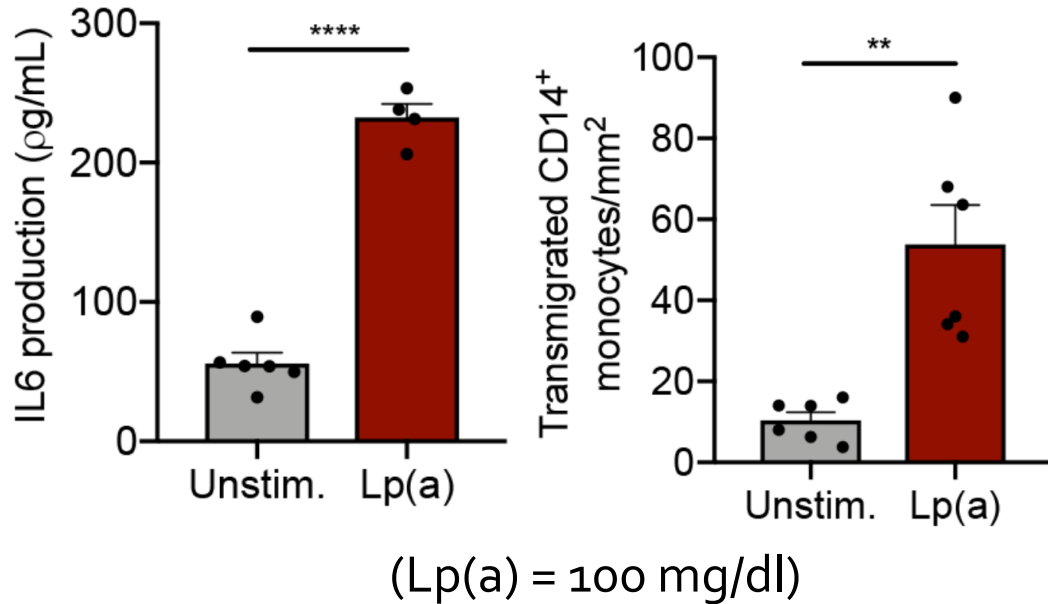


Characteristics	Healthy controls (n=30)	Subjects with elevated Lp(a) (n=30)
Age, y	53 ± 12	52 ± 11
Gender, %male	45 (9)	43 (15)
BMI	24 ± 4	24 ± 3
Lp(a), mg/dl	7[2-28]	108[50-195]
Total cholesterol	5.21 ± 0.83	5.79 ± 1.44
LDL-c	2.91 ± 0.8	2.80 ± 1.16
HDL-c	1.68 ± 0.42	1.60 ± 0.40
Triglycerides	0.8[0.24-2.18]	0.82[0.39-2.16]

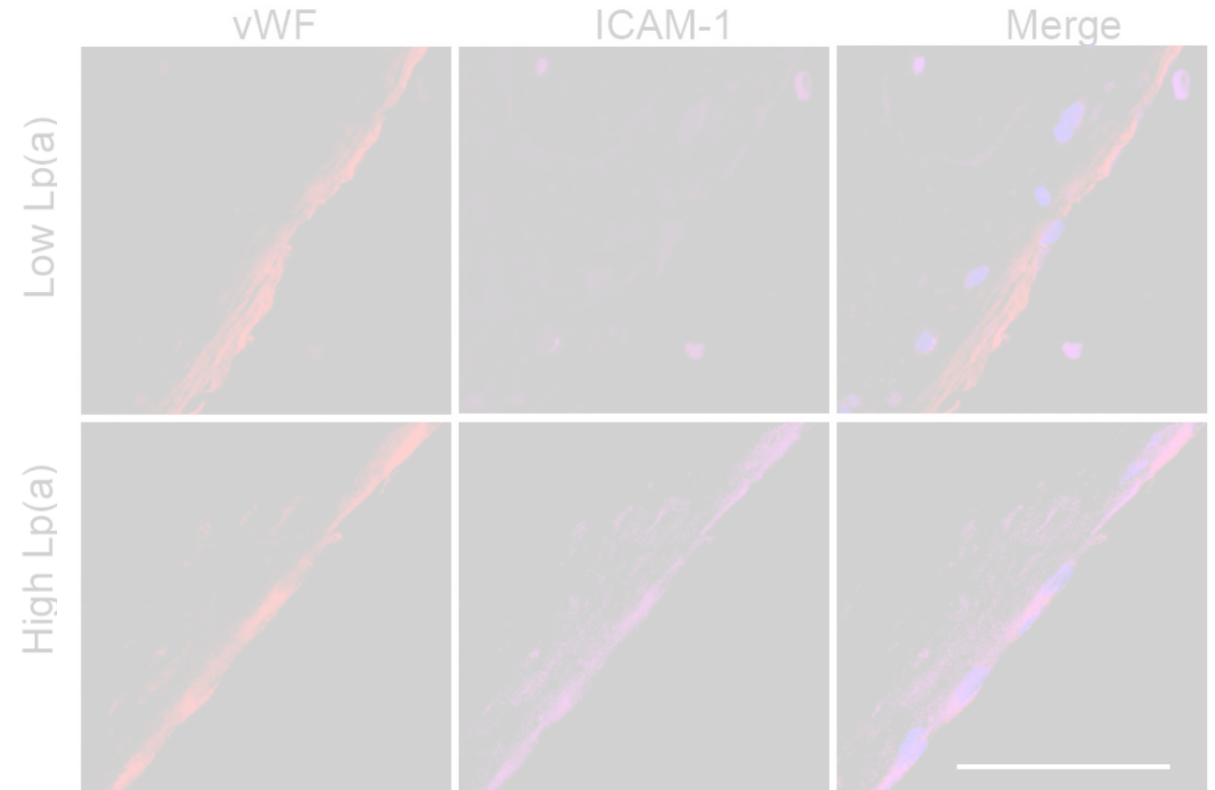
Lp(a) induceert inflammatie in endotheelcellen *in vivo*

In vitro : Cytokine production, monocyte migration

Human arterial endothelial cells

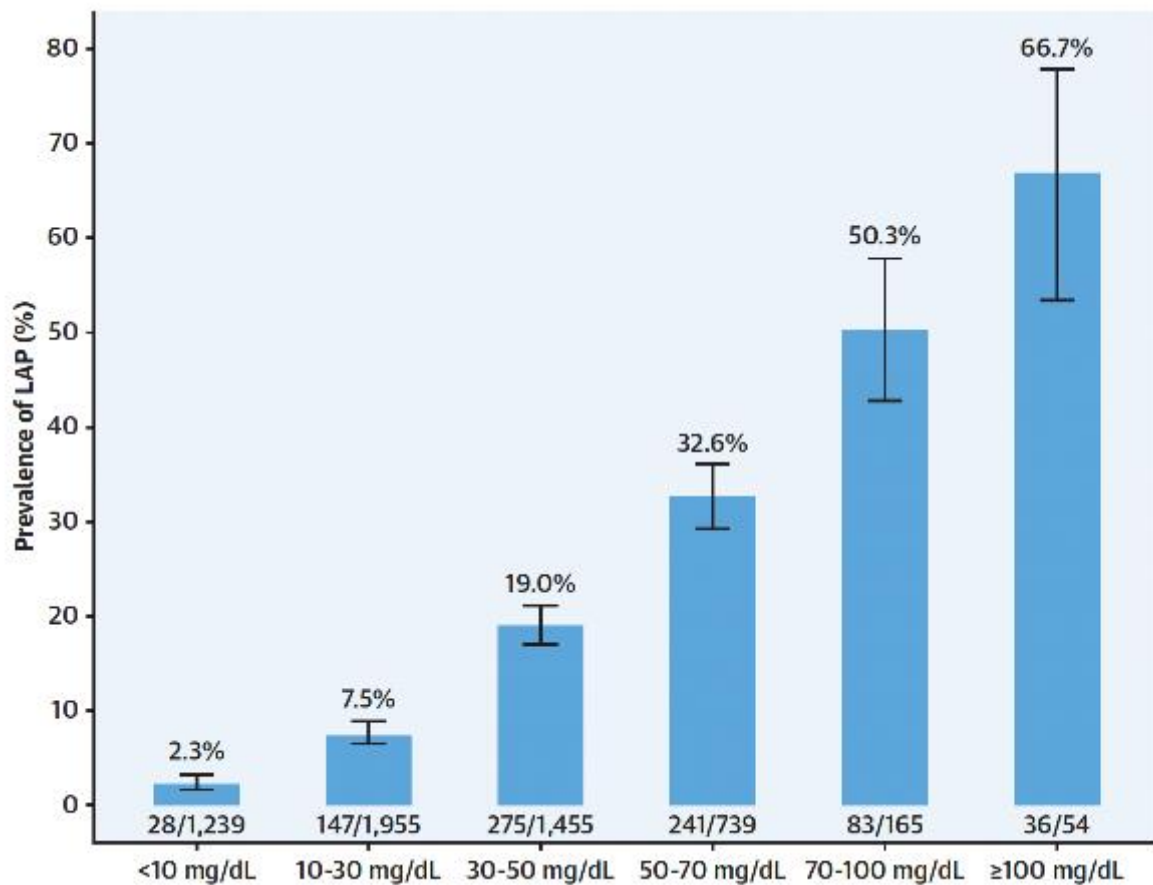


In vivo carotid endarterectomy: Inflammation

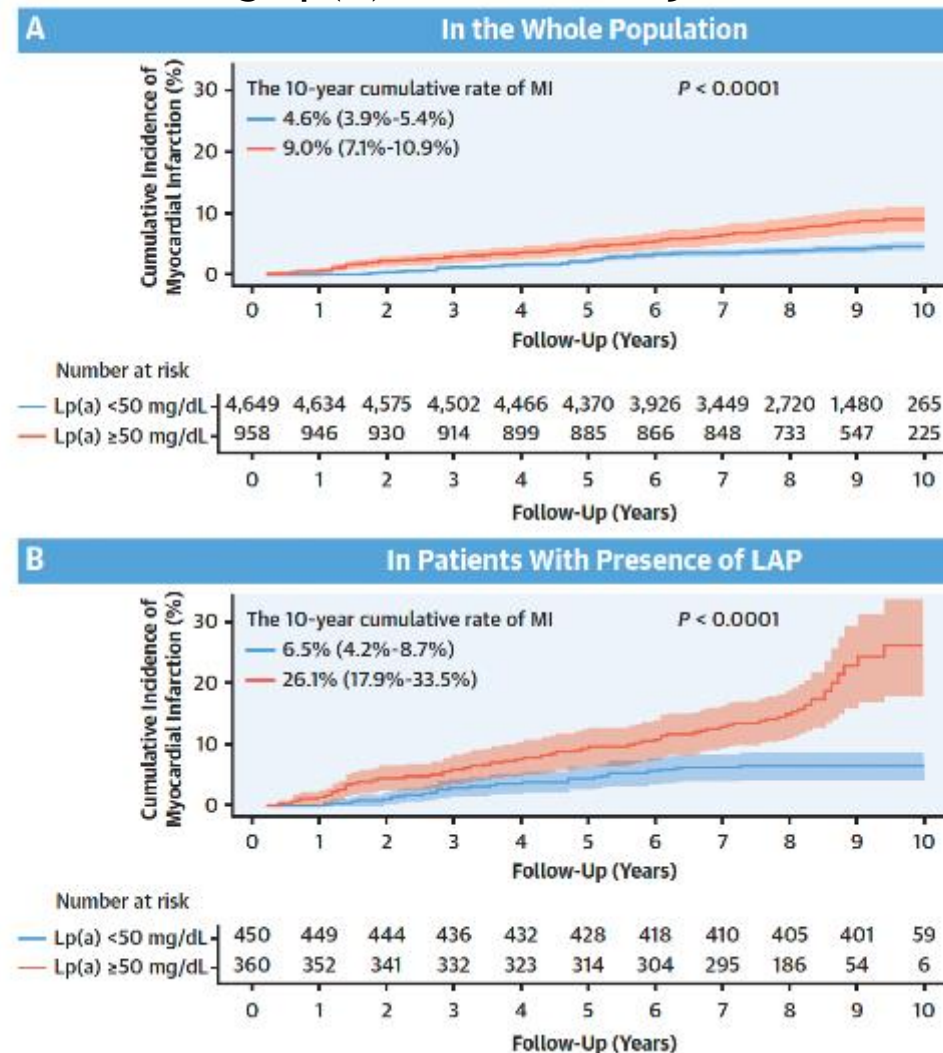


Lp(a) induceert 'instabiele' plaques met hoger MI risico

Hoog Lp(a) = meer 'low attenuation' plaque



Hoog Lp(a) = meer MI bij LAP



Richtlijnen adviseren het te meten bij CV-risico

ESC/EAS GUIDELINES

2019



Lp(a) measurement should be considered at least once in each adult person's lifetime

Atherosclerosis 290: 140-205, 2019

Eur.Heart J. 41:111-188, 2020



Canadian Cardiovascular Society

Leadership. Knowledge. Community.

2021

We recommend measuring Lp(a) level once in a person's lifetime as a part of the initial lipid screening.

Can.J.Cardiol 37:1129-50, 2021

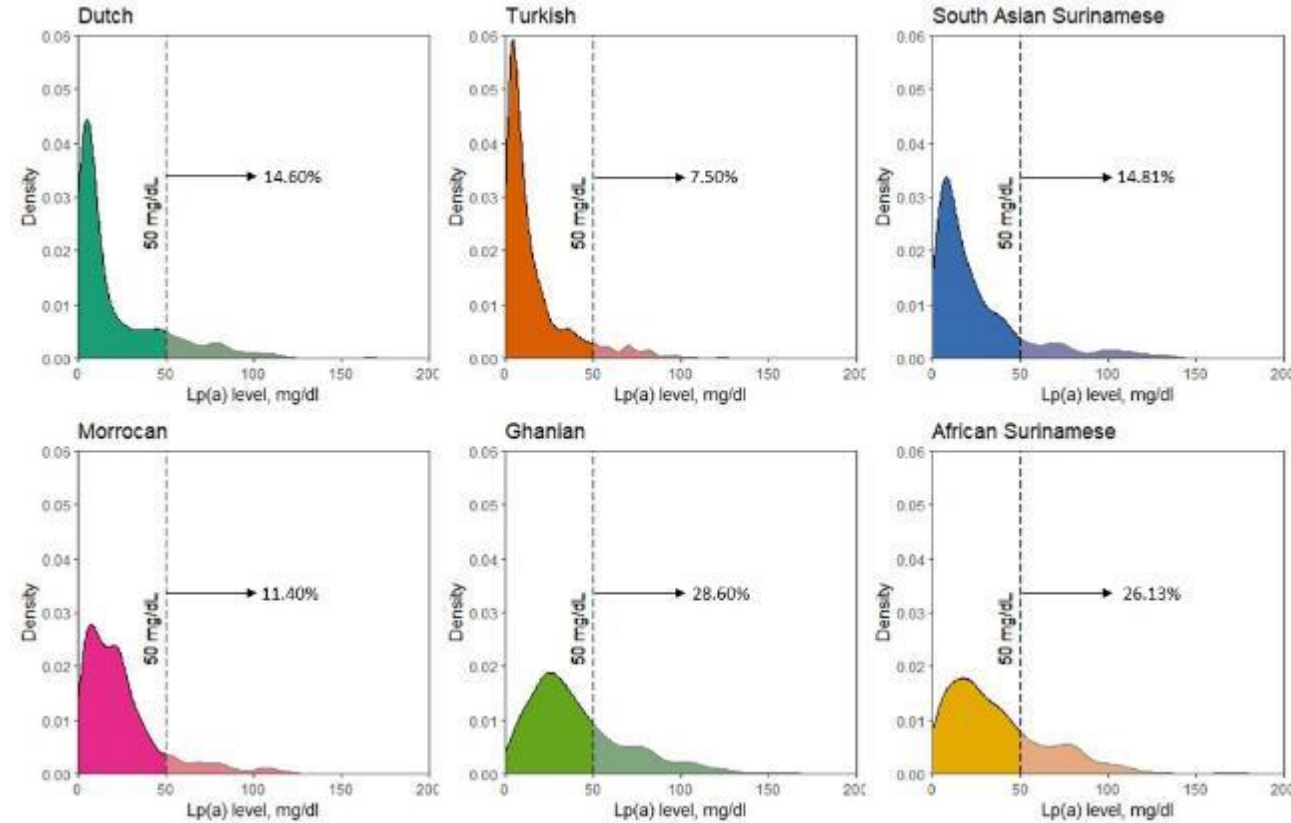
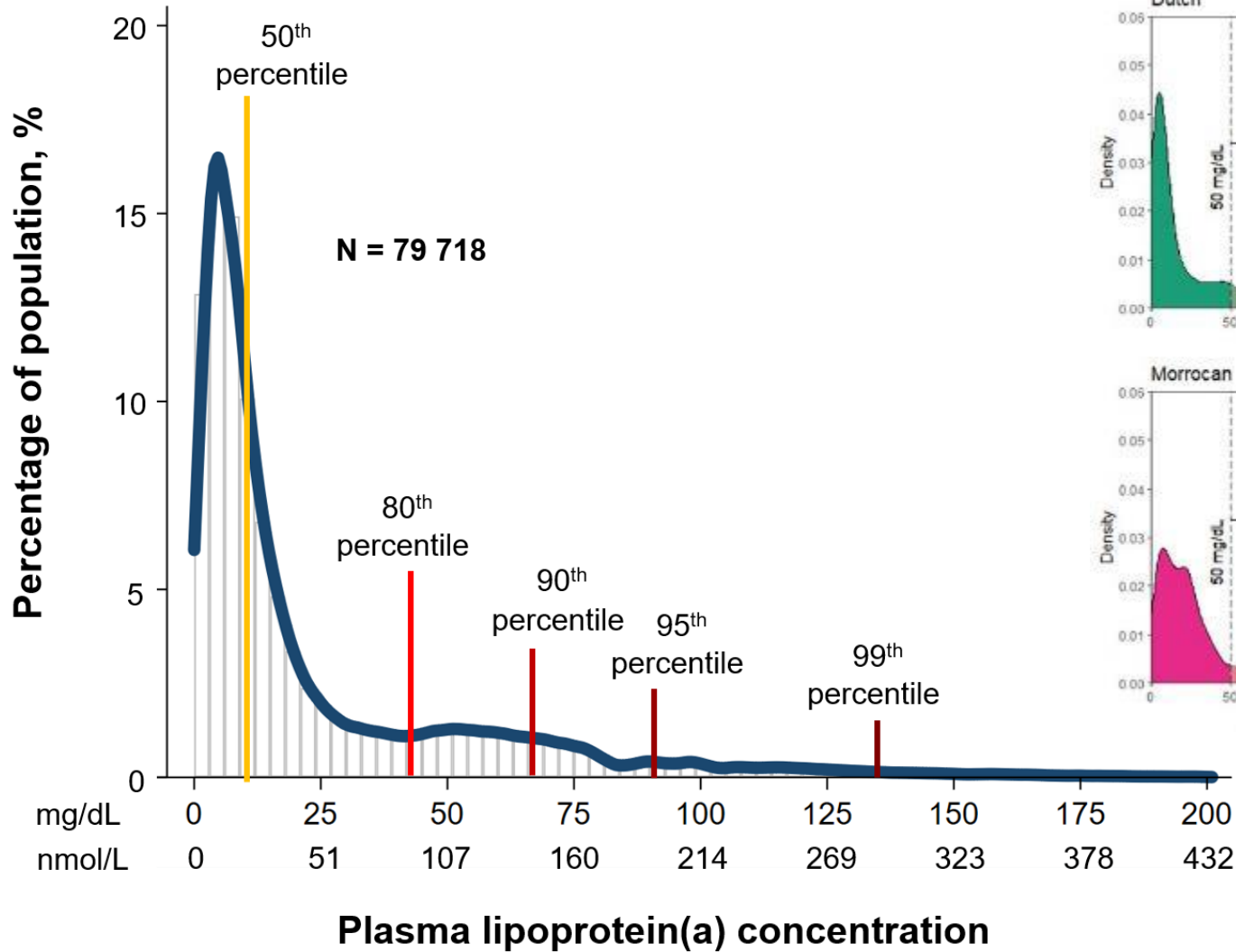
wacht niet totdat de cardiovascular event heeft plaatsgevonden!



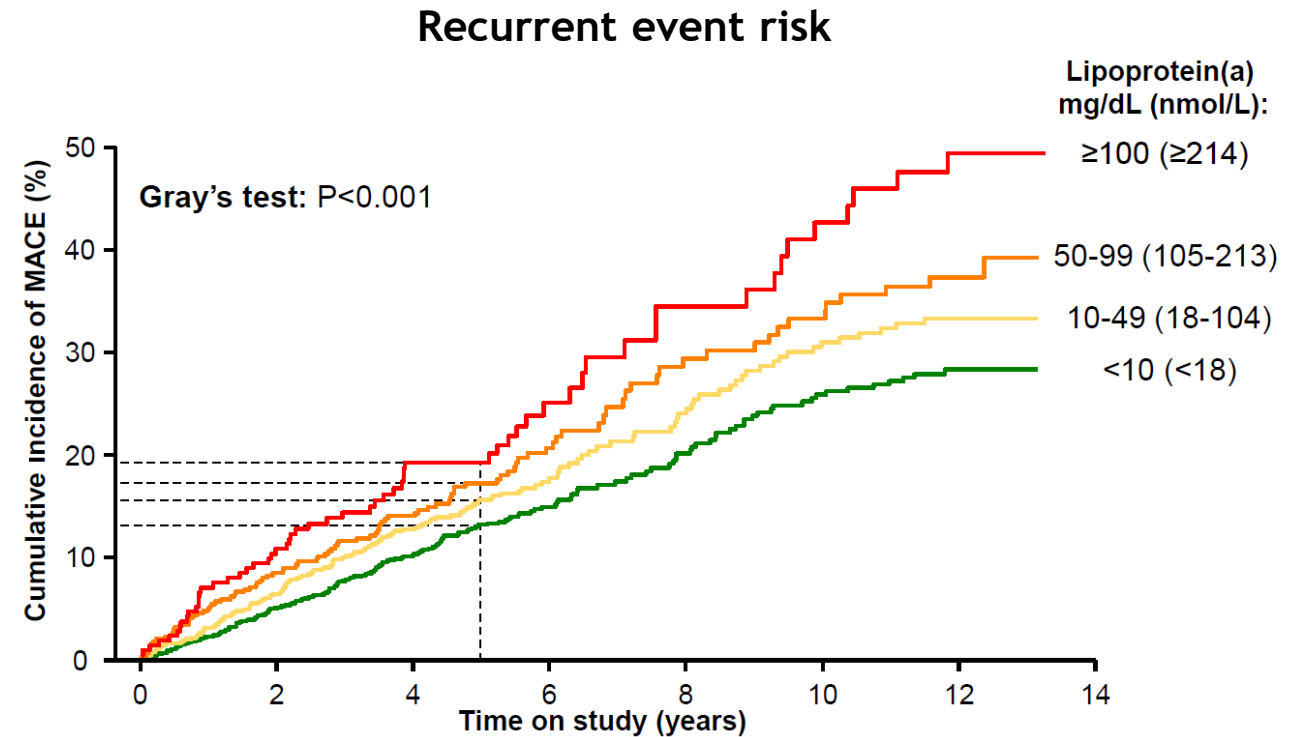
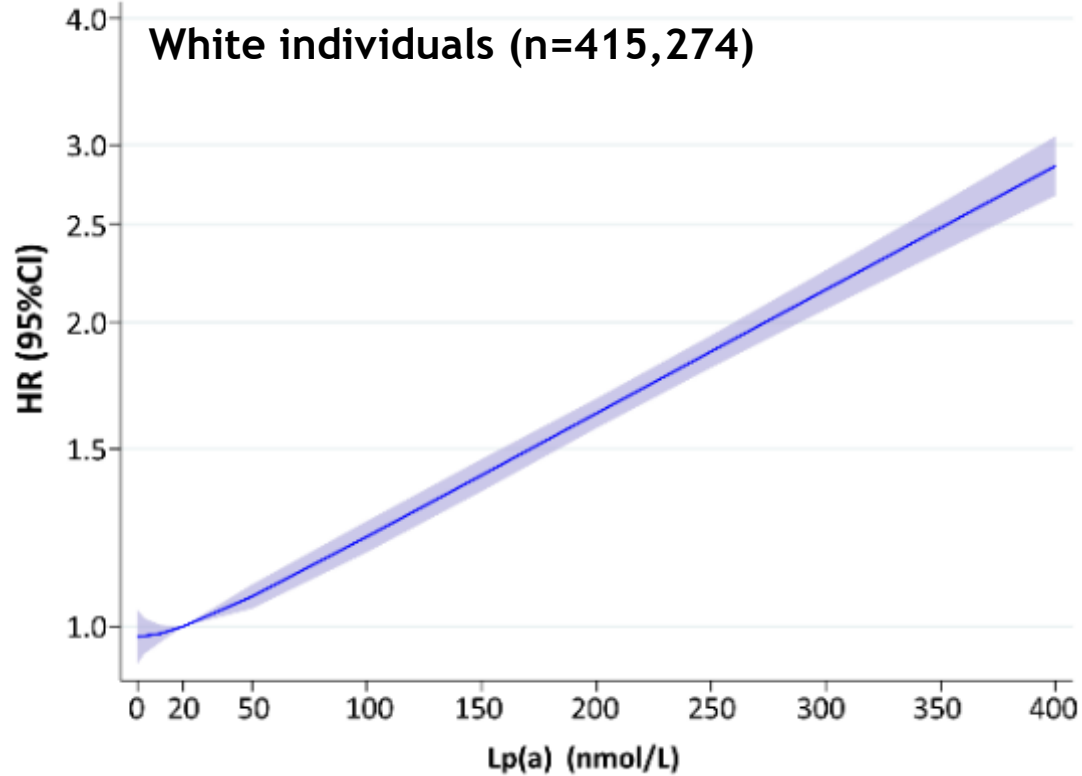
Lp(a): waar loop ik tegenaan in de praktijk?

- **Geen interesse: is als zoeken naar een speld in een hooiberg**
- Ik focus liever op bereiken van streefwaarde van LDL: veel belangrijker
- Ik kan het wel meten; maar ik kan er toch (nog) niets aan doen.
- Moet ik dan ook de hele familie gaan screenen?
- Kan ik het niet af met lifestyle en dieet?

Relevantie: 1 : 5 personen hoog Lp(a)

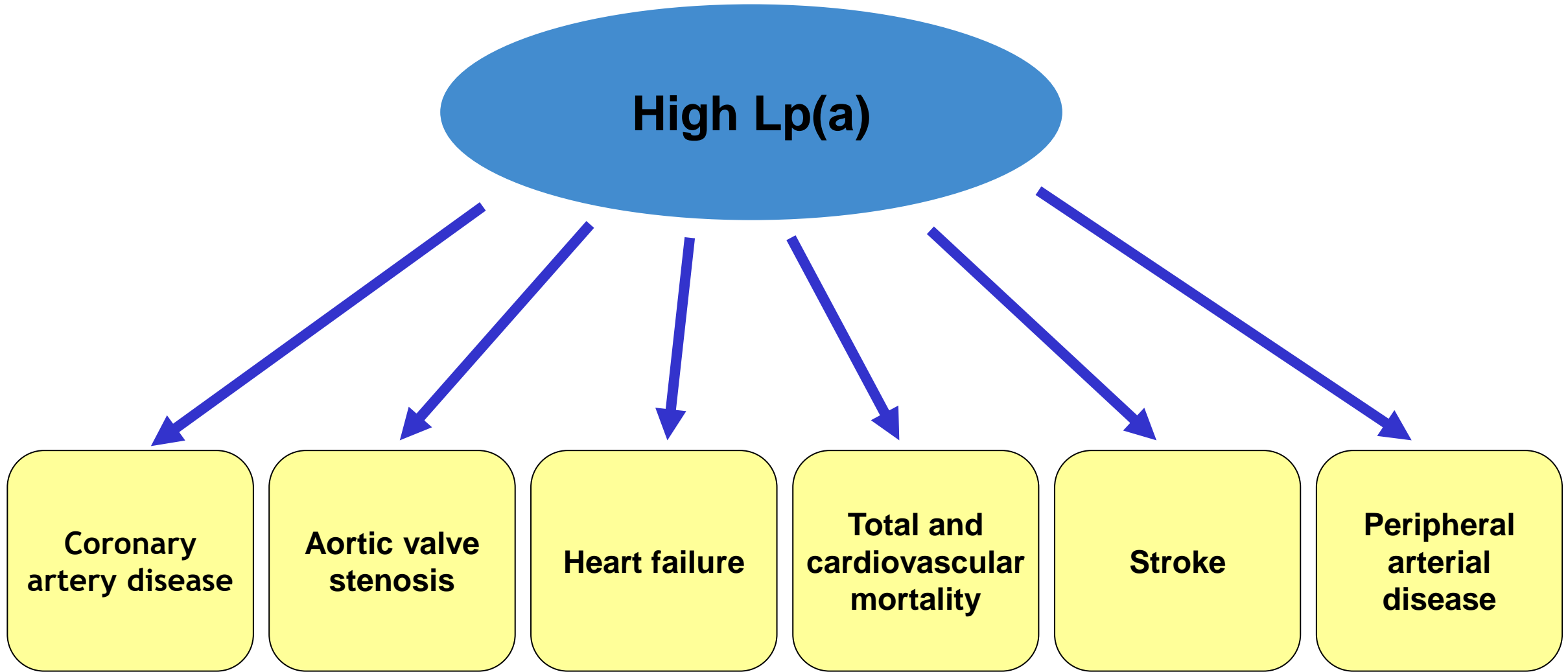


Lineaire associatie tussen hoog Lp(a) en CV-risico



* defined as the composite of the first occurrence of fatal or non-fatal myocardial infarction, fatal or non-fatal ischemic stroke, or coronary revascularization [percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft surgery]

Ook relevant voor ,andere' CV-ziektes





Lp(a): waar loop ik tegenaan in de praktijk?

- Geen interesse: is als zoeken naar een speld in een hooiberg
- **Ik focus liever op bereiken van streefwaarde van LDL: veel belangrijker**
- Ik kan het wel meten; maar ik kan er toch (nog) niets aan doen.
- Moet ik dan ook de hele familie gaan screenen?
- Kan ik het niet af met lifestyle en dieet?

Lp(a) blijft een risicofactor onafhankelijk van LDL-C

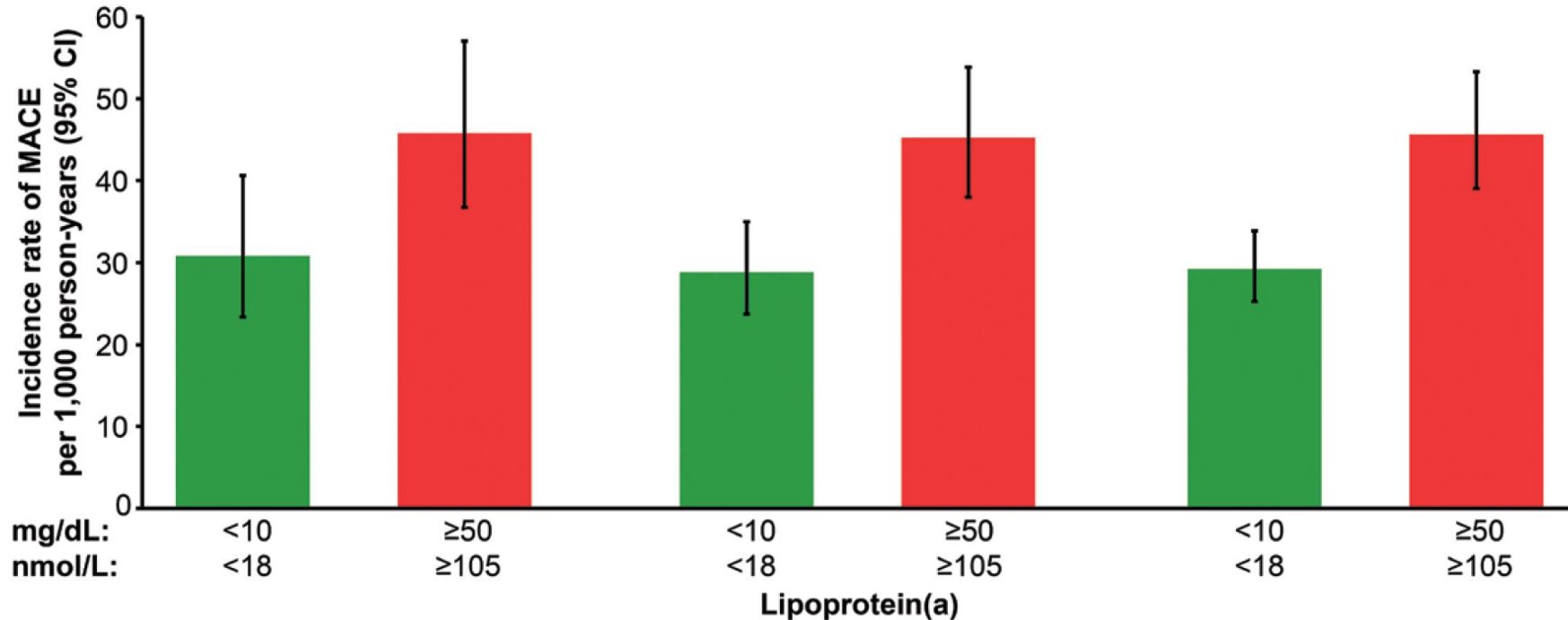


LDL-C_{corr}: <1.8mmol/L (70mg/dL)

<2.6mmol/L (100mg/dL)

All

P for interaction: 0.11



mg/dL:
nmol/L:

<10 ≥50
<18 ≥105

<10 ≥50
<18 ≥105

<10 ≥50
<18 ≥105

Lipoprotein(a)

Individuals:	308	341	658	512	1,086	649
Events:	50	79	102	126	178	159
Unadjusted IRR:	Ref.	1.49 (1.04-2.12)	Ref.	1.57 (1.21-2.04)	Ref.	1.56 (1.26-1.93)
Adjusted IRR:	Ref.	1.69 (1.16-2.46)	Ref.	1.65 (1.25-2.16)	Ref.	1.65 (1.31-2.06)
P-value:	Ref.	0.006	Ref.	<0.001	Ref.	<0.001

Lp(a) per partikel 6x meer atherogeen dan LDL

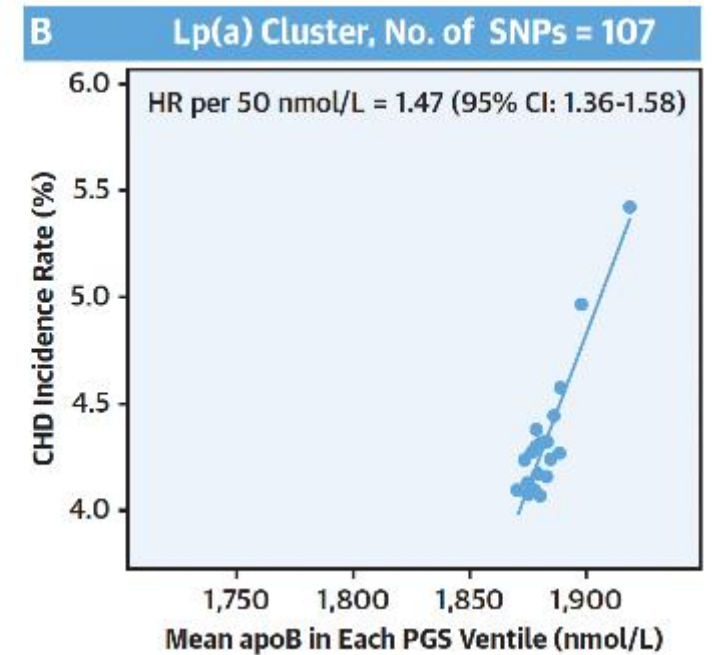
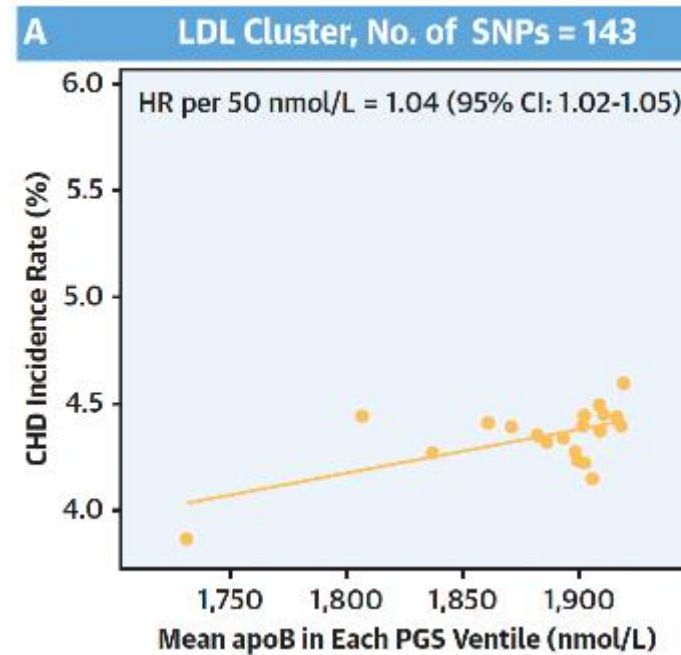
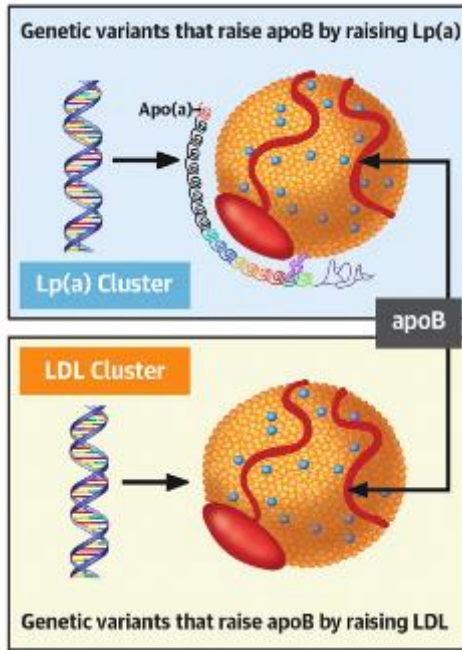
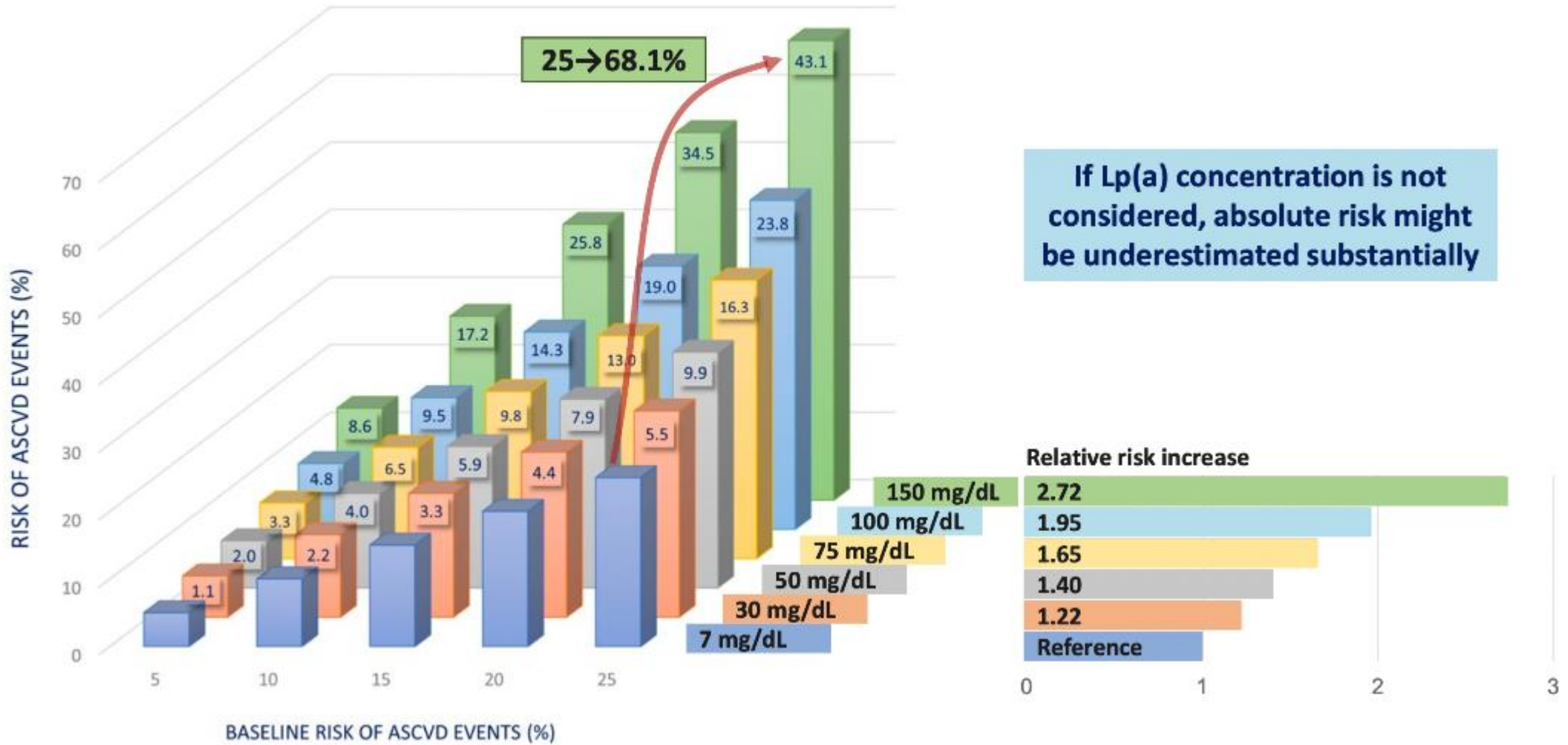


TABLE 2 Relative Atherogenic Potential of Lp(a)-apoB vs LDL-apoB as Assessed by Mendelian Randomization Modeling

Cohort/SNP Set	LDL-apoB Log OR per 50 nmol/L (SE)	LDL-apoB OR per 50 nmol/L	Lp(a)-apoB Log OR per 50 nmol/L (SE)	Lp(a)-apoB OR per 50 nmol/L	Relative Atherogenicity of Lp(a)-apoB Compared With LDL-apoB (95% CI)
UK Biobank present SNP set	0.038 (0.0045)	1.038	0.25 (0.017)	1.28	6.6 (5.1-8.8)
UK Biobank previously published Lp(a) SNP set ¹¹	0.038 (0.0045)	1.038	0.45 (0.028)	1.56	11.8 (9.3-15.7)
CARDIoGRAMplusC4D	0.040 (0.0056)	1.041	0.15 (0.016)	1.17	3.8 (2.7-5.4)

Lp(a) = multiplicatie factor voor 'alle' risicofactoren





Lp(a): waar loop ik tegenaan in de praktijk?

- Geen interesse: is als zoeken naar een speld in een hooiberg
- Ik focus liever op bereiken van streefwaarde van LDL: veel belangrijker
- **Ik kan het wel meten; maar ik kan er toch (nog) niets aan doen.**
- Moet ik dan ook de hele familie gaan screenen?
- Kan ik het niet af met lifestyle en dieet?

Therapeutic agents affecting Lp(a) levels⁹

- Increase:

- Statins +10-20%⁴

- ‘small-moderate’ decrease:

- Niacin -23%²

- **Apheresis** -35%⁴

- **CETP-inhibition** -35%⁵

- apoB-antisense -26%⁶

- aspirin -18%¹

- IL6-antibodies -30%⁸

- Estrogen -25%³

- **PCSK9-ab** *median* -27%⁷

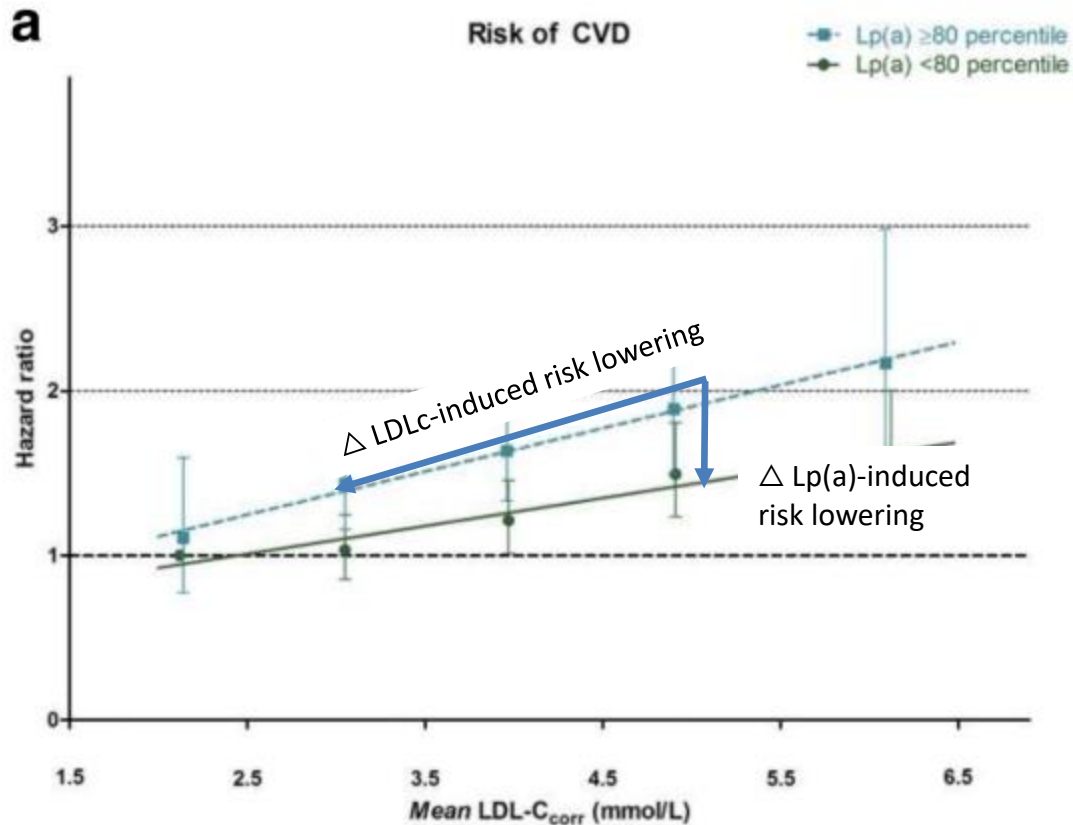
- high Lp(a)* -16%

1. Akaike, Clin Chem 2002
2. Sahebkar, Metabolism 2016
3. Salpeter, DOM 2006
4. Jaeger, Nat Clin Pract CV Med 2009
5. Nicchols, J Clin Lipidol 2016
6. Santos, ATvB 2015
7. O'Donahue, Circ 2019
8. Gabbay, Ann Reum Dis 2016
9. Gencer, Drugs 2020

Hoog Lp(a) in primaire preventie

LDLc lowering does not attenuate, but can 'circumvent' Lp(a)-induced CV risk increase

Reduction in LDLc needed to mitigate Lp(a)-induced CV-risk increase



Lp(a) nmol/L	Lp(a) percentile	Δ Lp(a) compared to median	HR for MCE	Age (years) to begin lowering LDL-C				RRR
				30	40	50	60	
320	99	300	2.56	1.2	1.4	1.7	2.3	60.9
270	97.5	250	2.19	1.0	1.2	1.5	1.9	54.3
220	93.5	200	1.87	0.8	0.9	1.2	1.5	46.5
170	90	150	1.60	0.6	0.7	0.9	1.1	37.5
120	82.5	100	1.37	0.4	0.5	0.6	0.8	26.9
70	75	50	1.17	0.2	0.2	0.3	0.4	14.5
20	50	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	

Risico schatting via *lpaclinicalguidance.com*

Cholesterol units: mmol/L mg/dL

Height units: cm in

Weight units: kg lbs

Sex: Male Female

Age (ages 30-75): 49

Height (cm): 184

Weight (kg): 115

Cholesterol: Total Cholesterol (mmol/L) (range 3.5 - 8.0): 3.51

LDL Cholesterol (mmol/L) (range 2.0 - 5.0): 1.7

HDL Cholesterol (mmol/L) (range 0.6 - 2.8): 1.78

Systolic Blood Pressure (mmHg) (range 90 - 200): 132

Are you taking a medicine to lower blood pressure? No Yes

Your BMI is calculated as: BMI: 34.0

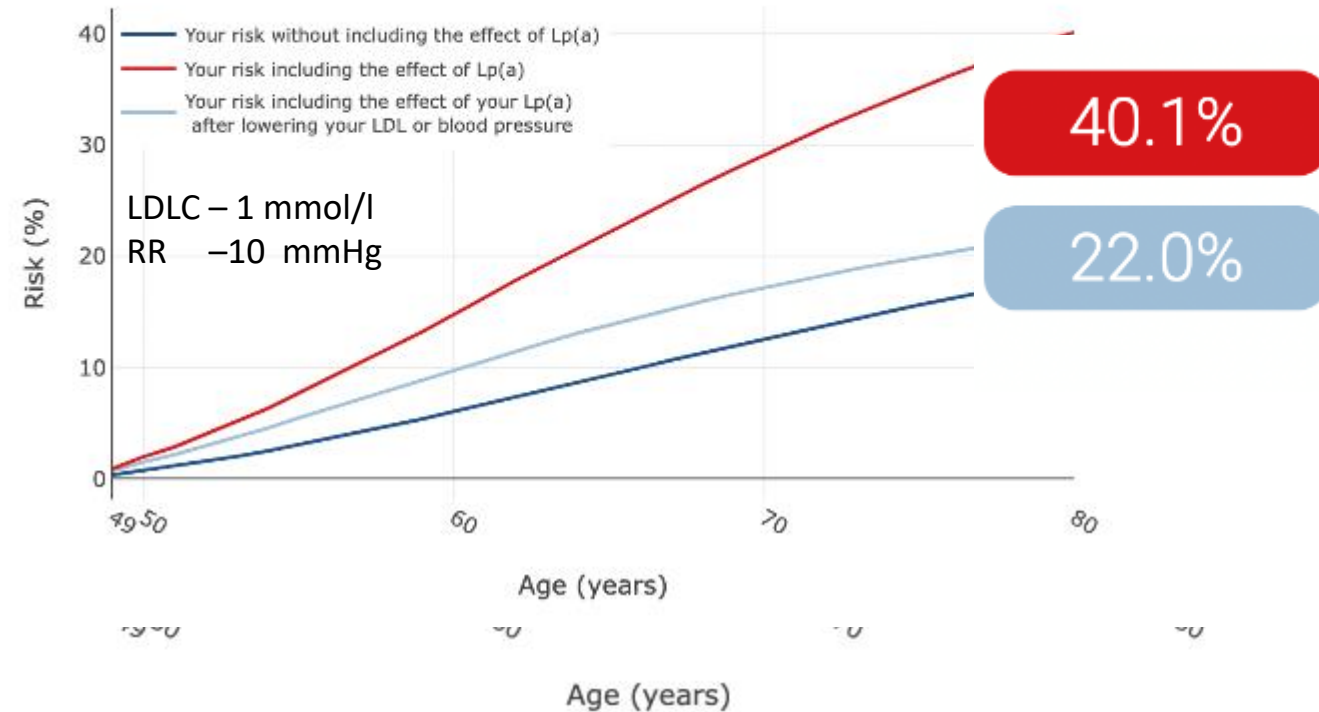
Do you have diabetes? No Yes

Do you currently smoke? No Yes

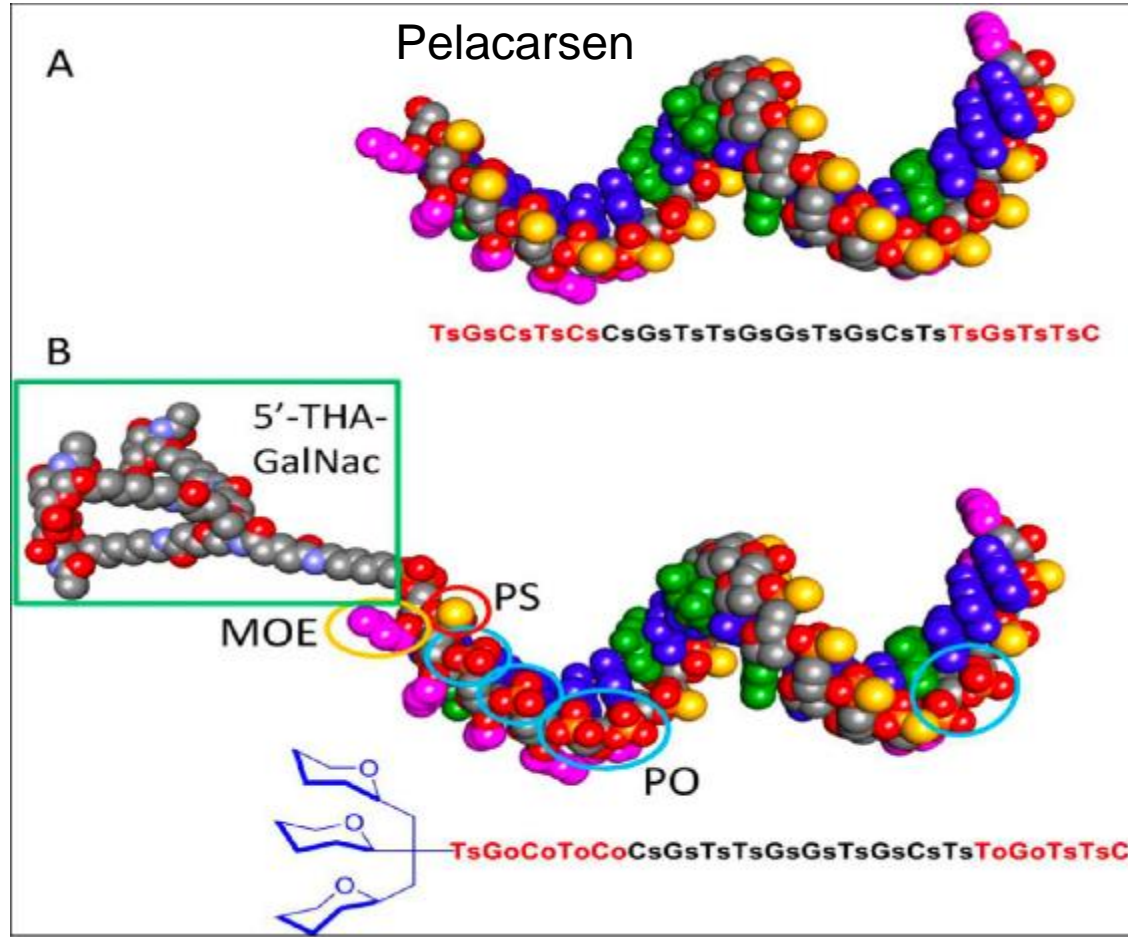
Have you ever smoked? No Yes

Has anyone in your family had a heart attack or stroke? No Yes

Your risk of having a heart attack or stroke

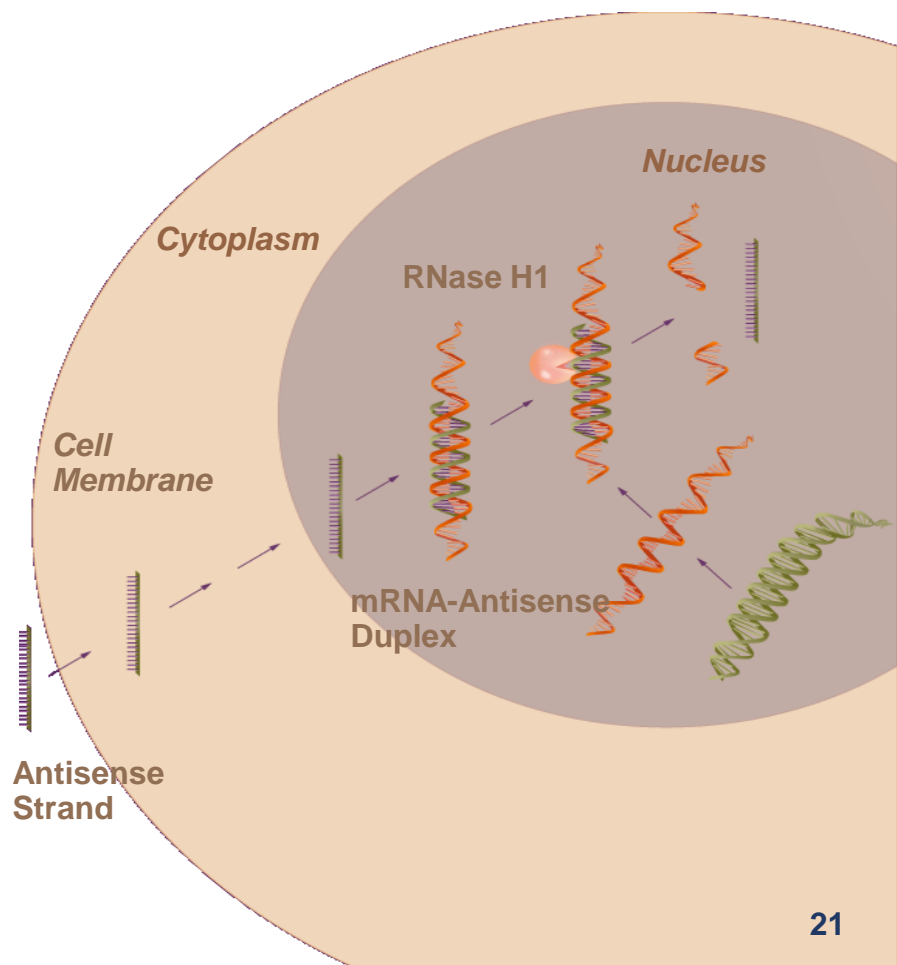


RNA-based therapies and Lp(a): *RNaseH1 and siRNA Antisense Mechanisms*

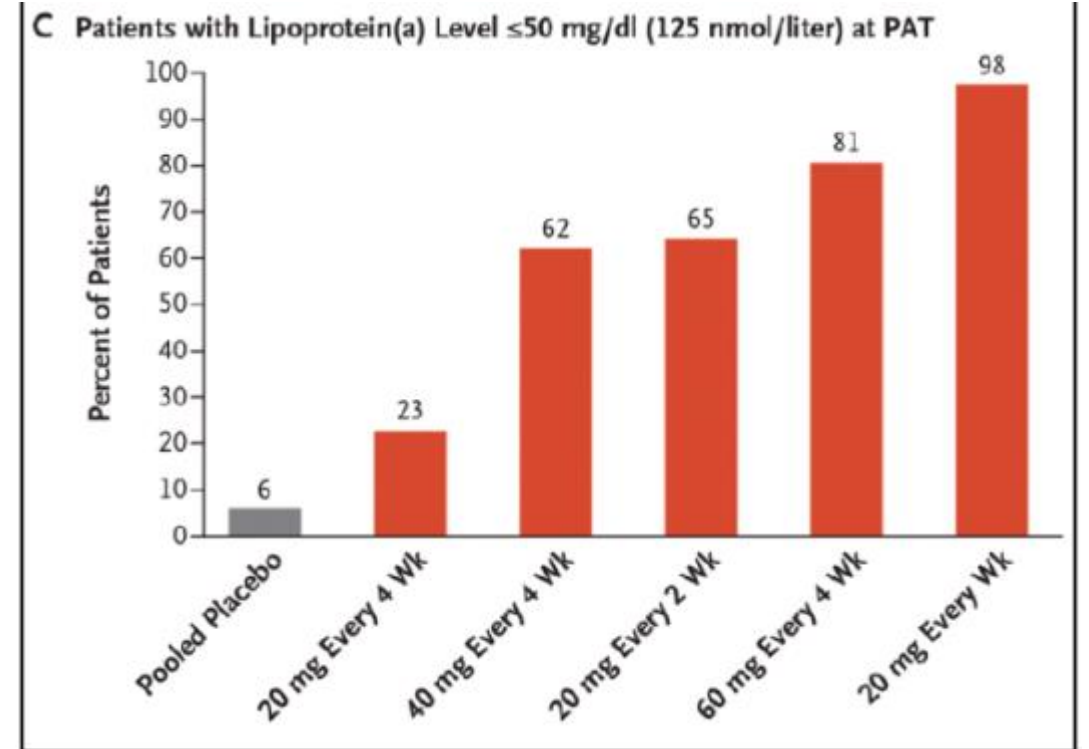
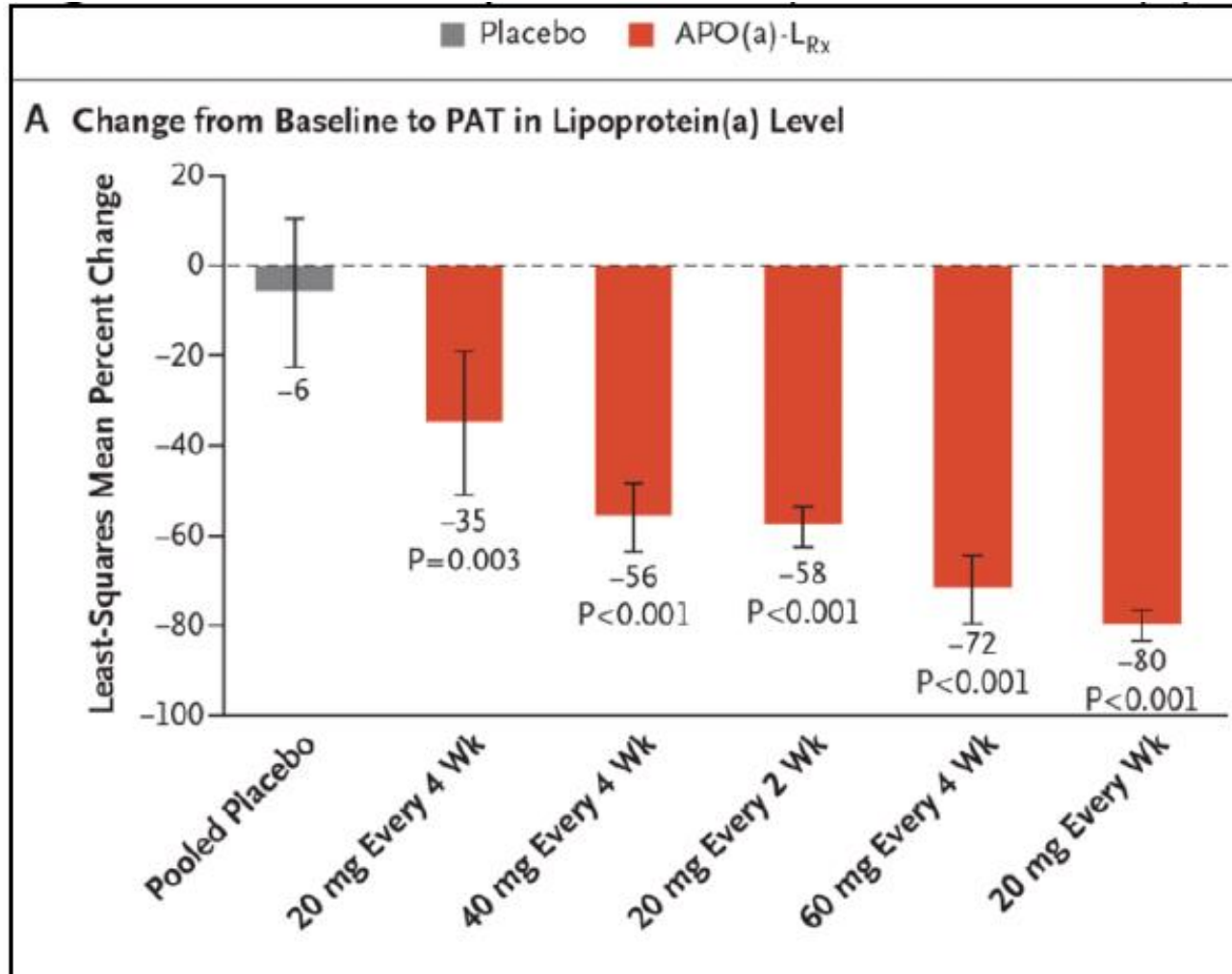


- 5 methoxyethyl modified ribonucleosides
- 6 phosphorothioate substitutions
- Phosphodiester linkages
- triantennary N-acetylgalactosamine complex

Antisense - RNase H1 Mechanism

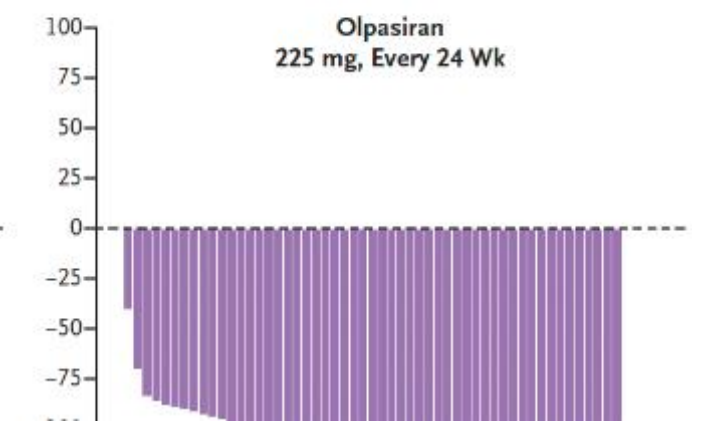
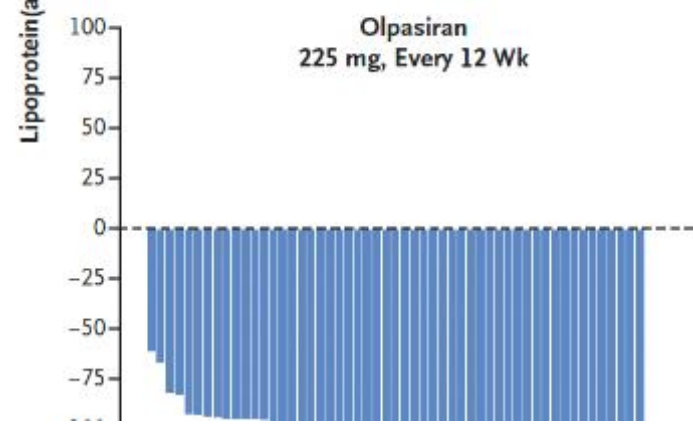
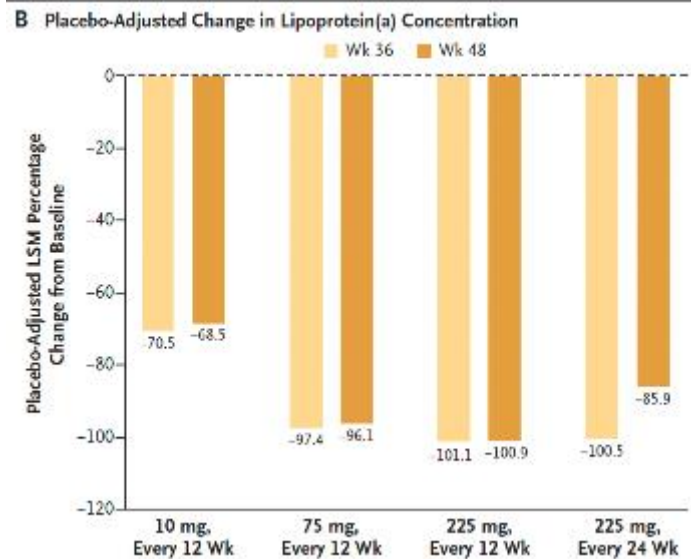
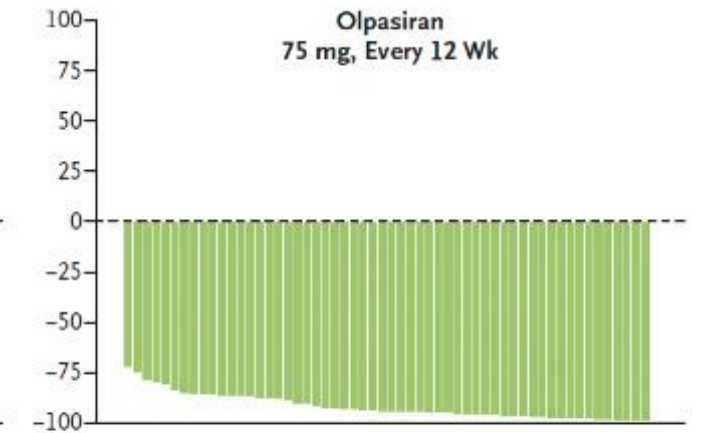
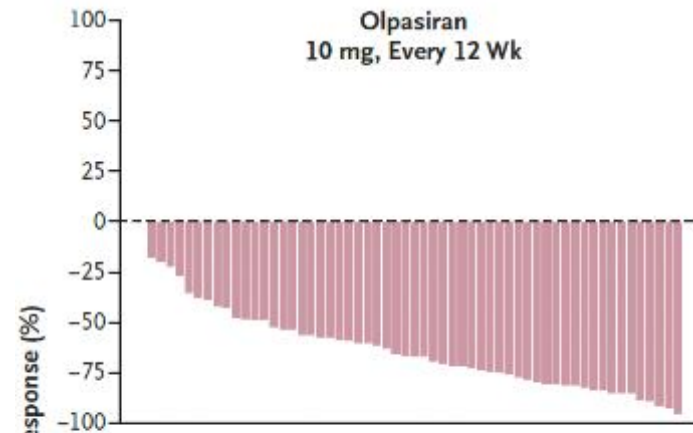
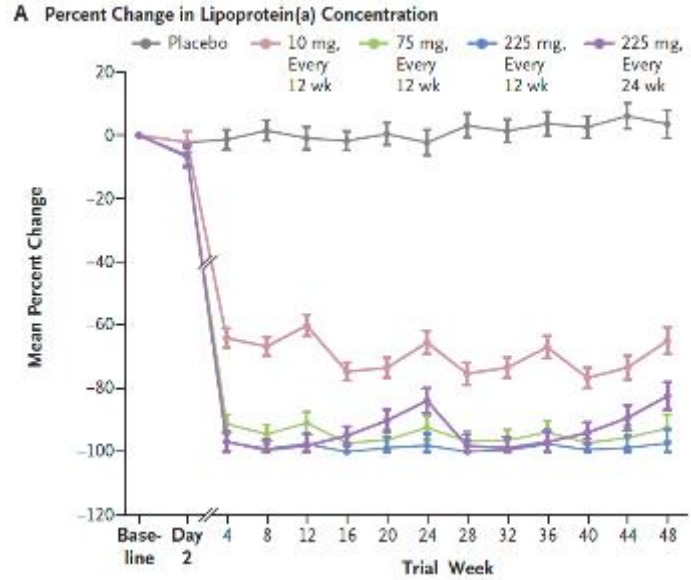


Gal-nac apo(a) antisense lowers Lp(a) > 75%



CVOT HORIZON trial: EInd 2025

Apo(a)-siRNA (*olpasiran*) reduces Lp(a)



Key phase 2 and 3 trials targeting Lp(a) gene transcription or Lp(a) assembly

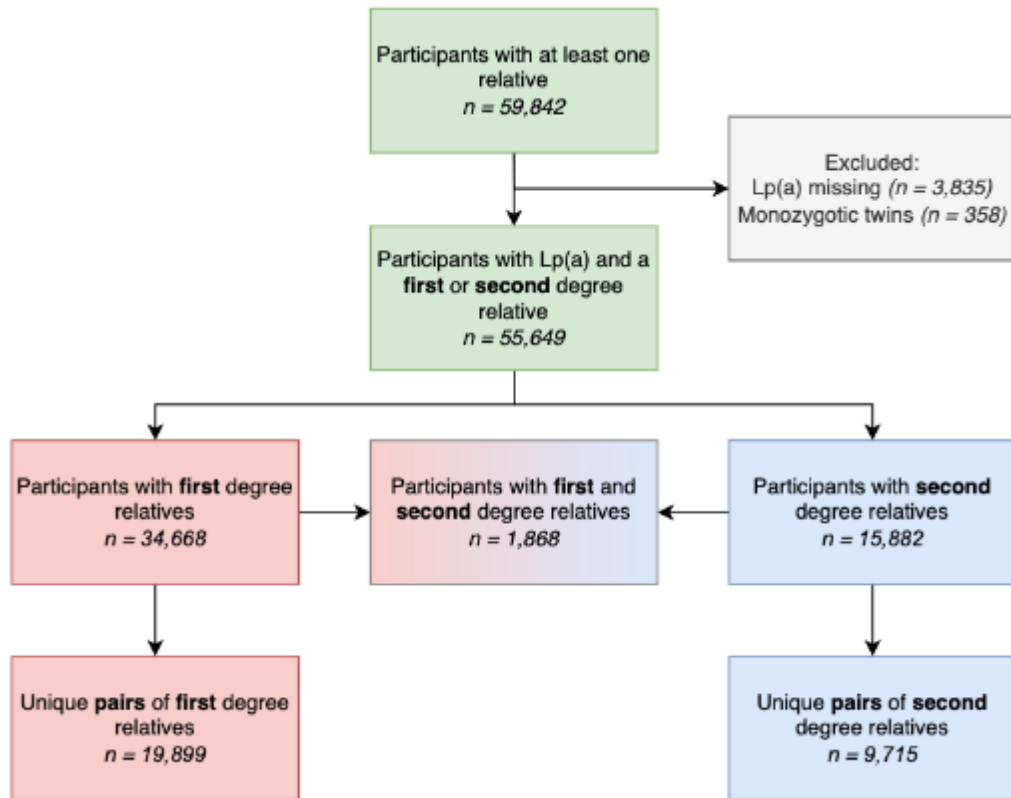
Study Name	Trial phase	Compound	Mechanism	Status / Results
AKCEA-APO(a)-L _{Rx}	2	Pelacarsen (AKCEA-APO(a)-L _{Rx} ; IONIS-APO(a)-L _{Rx})	ASO	Up to 80% Lp(a) reduction at highest dose
HORIZON	3	Pelacarsen (AKCEA-APO(a)-L _{Rx} ; IONIS-APO(a)-L _{Rx})	ASO	Expected completion 5/2025.
OCEAN(a)-DOSE	2	Olpasiran (AMG 890)	siRNA	>95% reduction at highest doses
OCEAN(a)-Outcomes	3	Olpasiran (AMG 890)	siRNA	Expected completion 12/2026
ALPACAR 360	2	Zerlasiran (SLN360)	siRNA	≥90% reduction. Follow-up is ongoing.
KRAKEN	2	Muvalaplin (LY3473329)	Small molecule inhibitor	Expected completion 3/2024
LY3819469	2	Lepodisiran (LY3819469)	siRNA	Expected completion 10/2024
ACCLAIM-Lp(a)	3	Lepodisiran (LY3819469)	siRNA	Enrolling. Expected completion 3/2029

Lp(a): waar loop ik tegenaan in de praktijk?

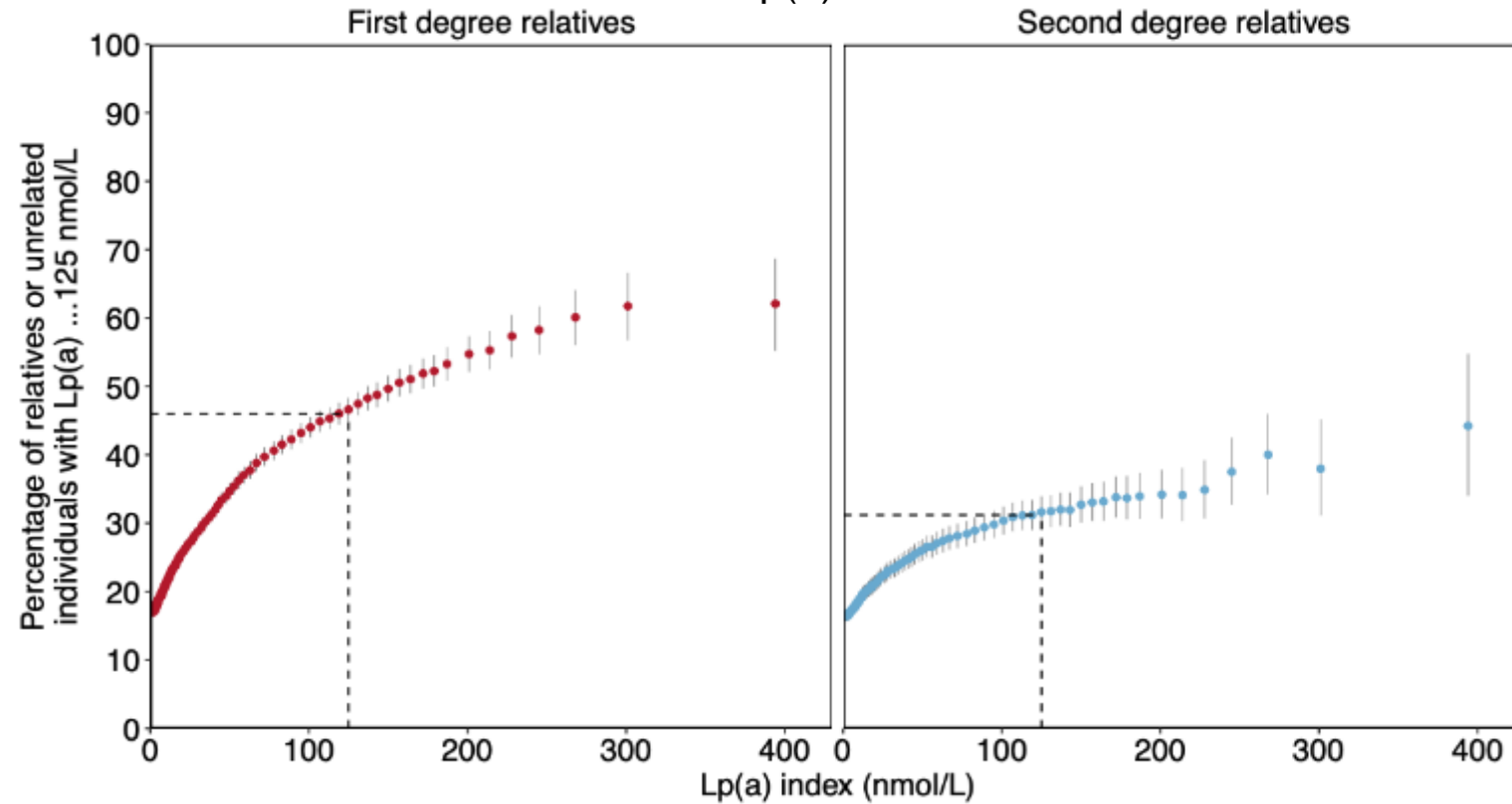
- Geen interesse: is als zoeken naar een speld in een hooiberg
- Ik focus liever op bereiken van streefwaarde van LDL: veel belangrijker
- Ik kan het wel meten; maar ik kan er toch (nog) niets aan doen.
- **Moet ik dan ook de hele familie gaan screenen?**
- Kan ik het niet af met lifestyle en dieet?

Lp(a) indentificeert hoog risico families!

UK biobank



Percentage of first- and second-degree relatives with high Lp(a) (≥ 125 nmol/L) for any index cut-off Lp(a) concentration.



Lp(a): waar loop ik tegenaan in de praktijk?

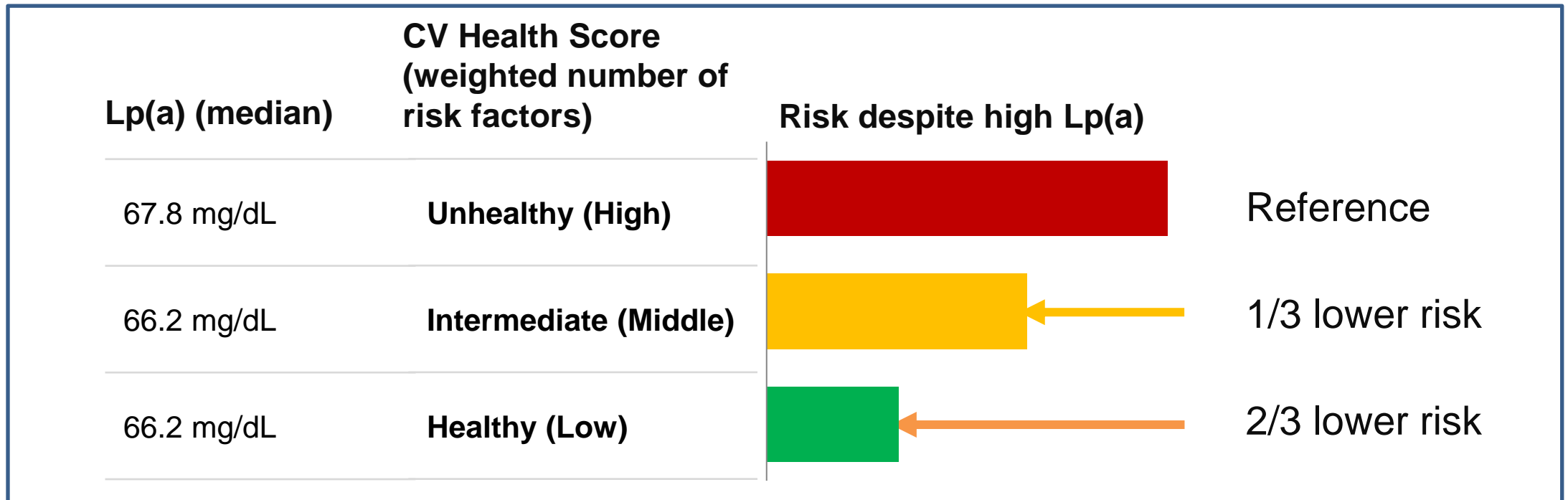
- Geen interesse: is als zoeken naar een speld in een hooiberg
- Ik focus liever op bereiken van streefwaarde van LDL: veel belangrijker
- Ik kan het wel meten; maar ik kan er toch (nog) niets aan doen.
- Moet ik dan ook de hele familie gaan screenen?
- **Kan ik het niet af met lifestyle en dieet?**

Individuals with Lp(a) above 50 mg/dL: Cardiovascular events during 11.5 years of follow-up

Risk factors for CVD*:

*7 health metrics prioritized by AHA to reduce the burden of CVD.

- Smoking
- Overweight
- Diabetes
- Hypertension
- High cholesterol
- Physical inactivity
- Unhealthy diet



Conclusie:

Waarom moet ik echt Lp(a) in de dagelijkse praktijk gaan meten?

- Lp(a) verhoging is meest voorkomende 'genetische' risicofactor voor hoog CV risico
- Niet meten van Lp(a) resulteert in het missen van 'behandelbaar' risico; ofwel door behandelen andere risicofactoren; danwel door verlagen Lp(a)*
- Lp(a) werkt als vermenigvuldigingsfactor voor CV-risico, waarbij atherogeniciteit per partikel voor Lp(a) veel hoger is dan voor LDL
- Door familie van hoog Lp(a)-index te controleren, kun je vroegtijdig preventie overwegen

Lp(a) meting dient een routine onderdeel te zijn van het cholesterolspectrum, als dit nog niet eerder gemeten is bij de patiënt

* in afwachting van eindpunten studies