



UMC Utrecht

# What's hot, what's not

**NLA Lipidendag 2018**

**Jan Westerink**, internist-vasculair geneeskundige

Vasculaire Geneeskunde  
UMC Utrecht



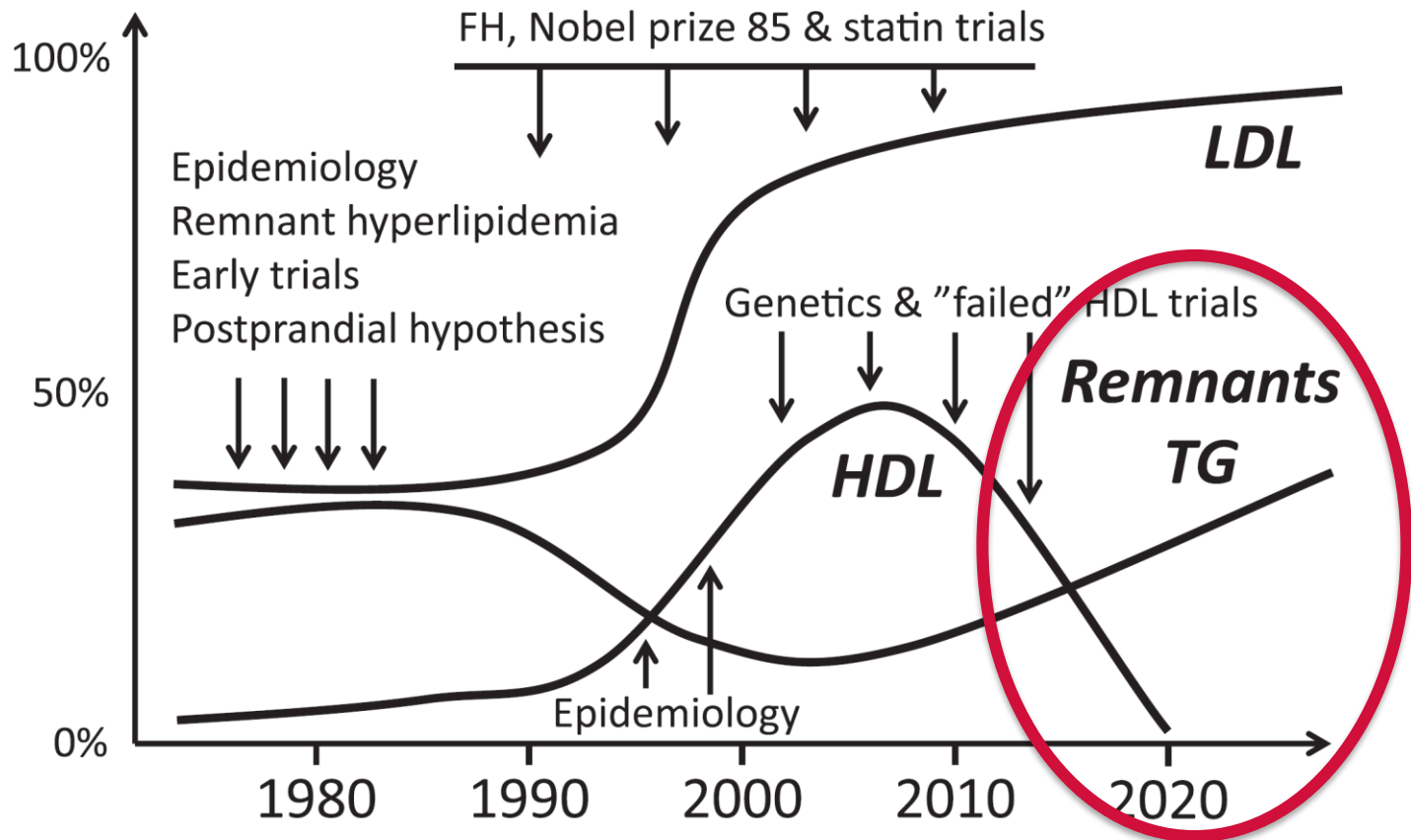
# Disclosures voor deze presentatie

(potentiële) belangenverstrengeling	<b>Geen</b>
	(Lokale PI voor PROMINENT in UMCU)



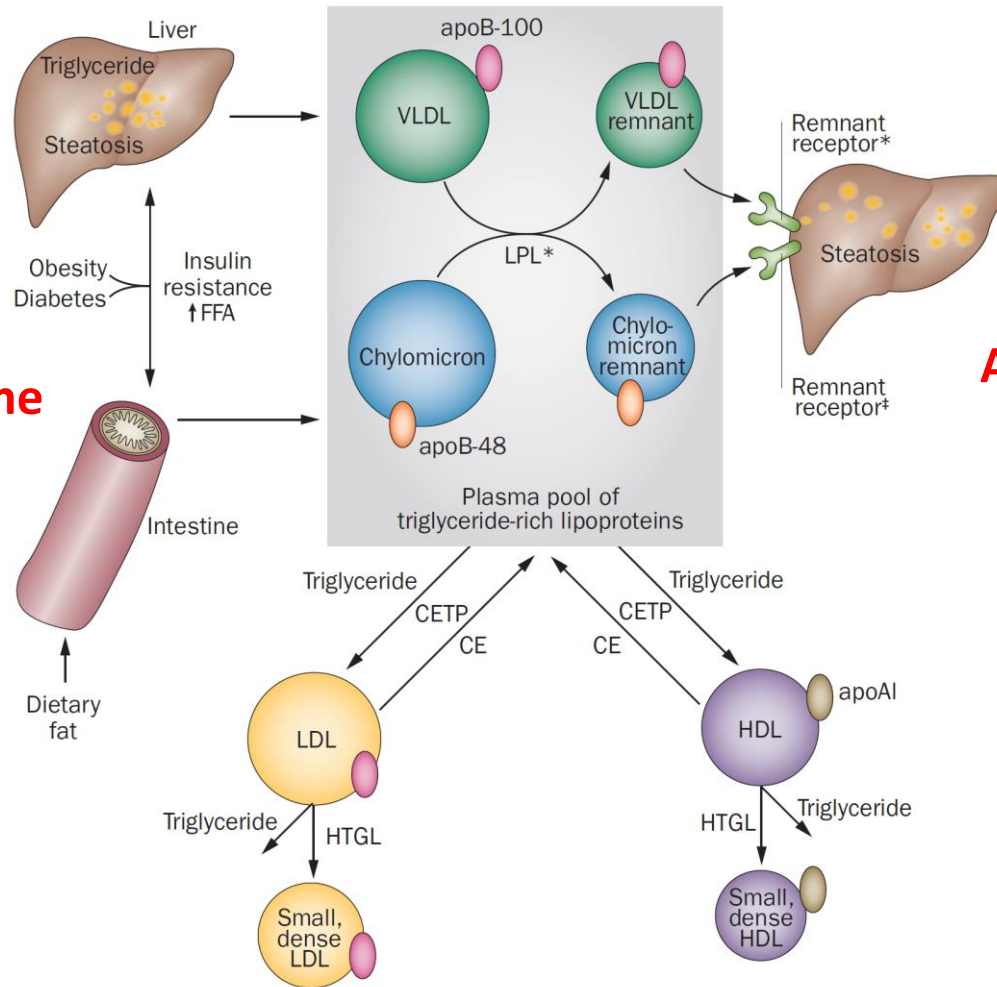
# Triglyceride Rich Lipoproteins (TRL) zijn hot

Clinical focus on lipoproteins for ASCVD prevention



# Het ontstaan van TRL

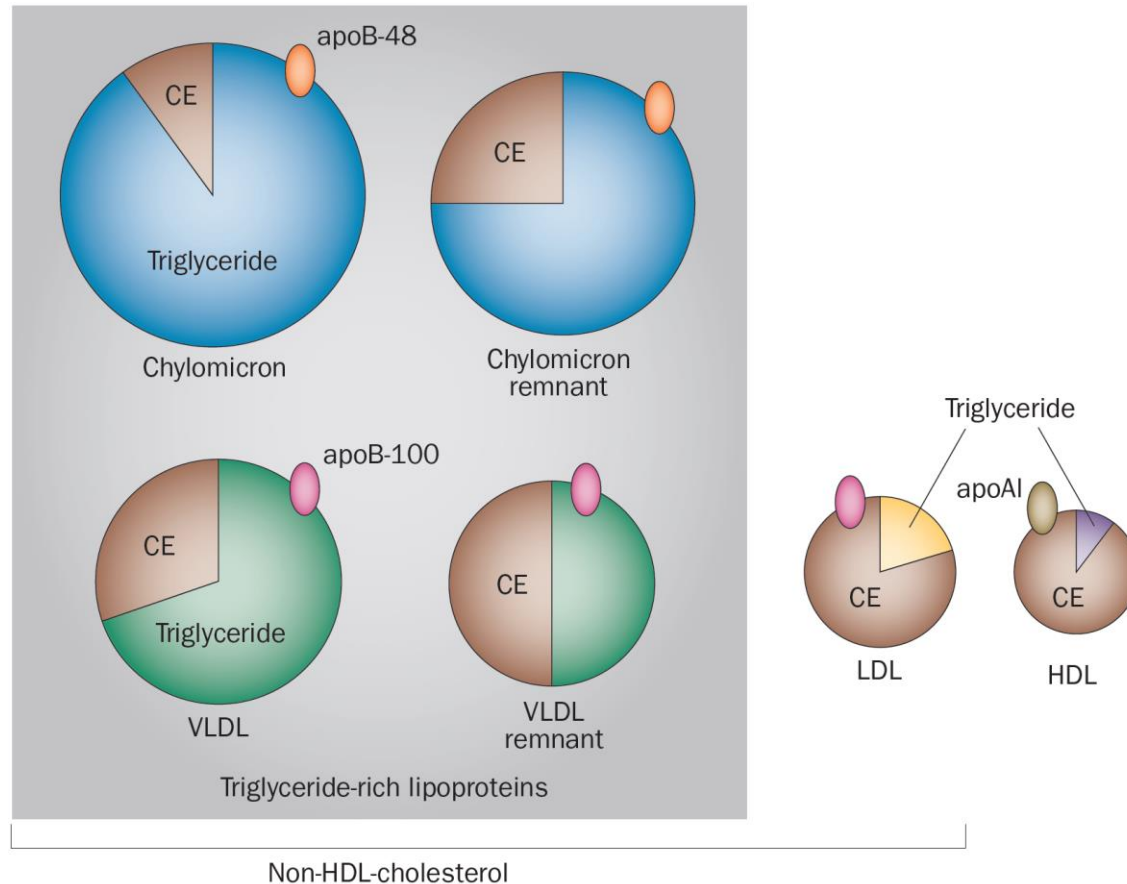
**Toegenomen  
productie en opname**



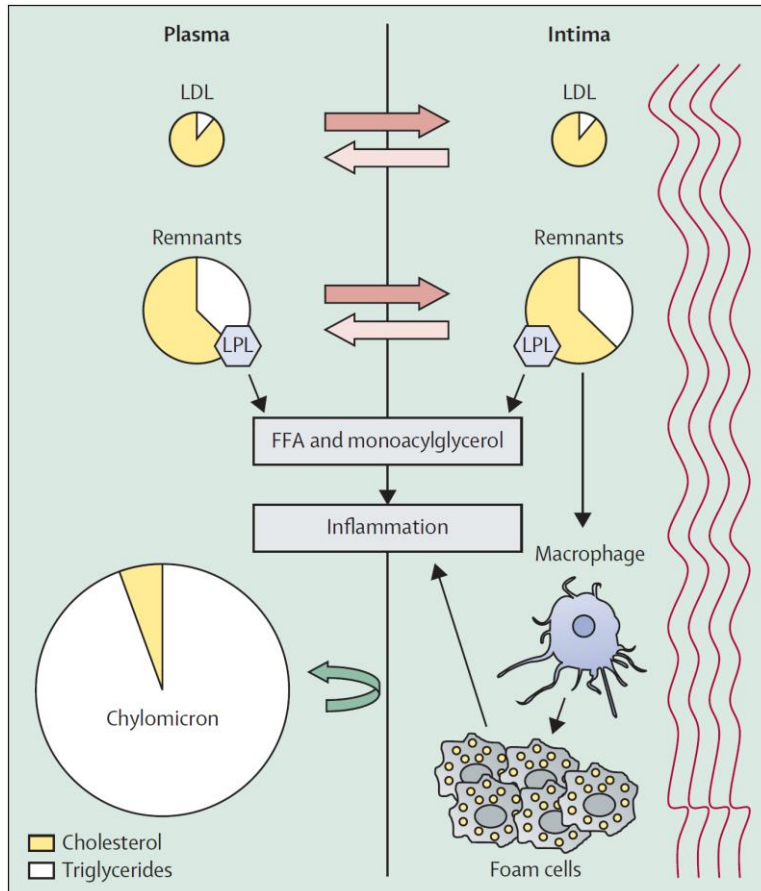
**Afgenomen klaring**



# TRL is een verzameling deeltjes



# TRL: Inflammatie & Atherosclerose

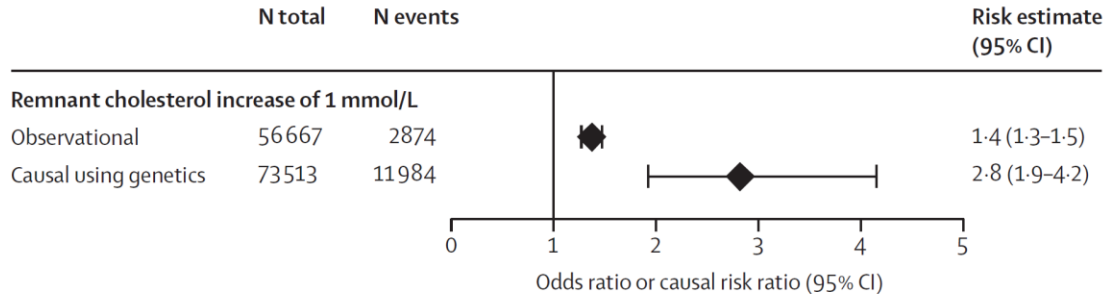


- VCAM-1 expressie met monocyte adhesie
- Permeabiliteit ↑
- Lokale inflammatie door FFA's uit lipolyse
- Foam cell formatie

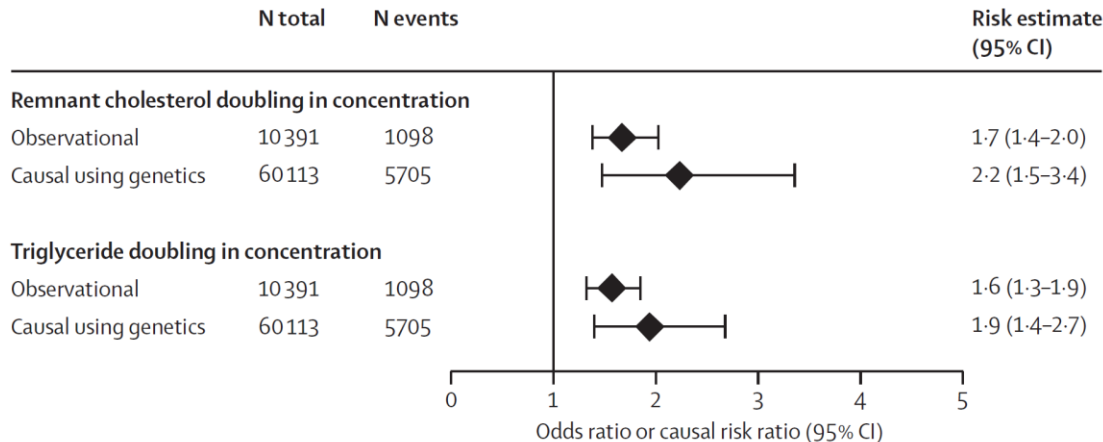


# TRL zijn causaal in het ontstaan van HVZ

## Ischaemic heart disease



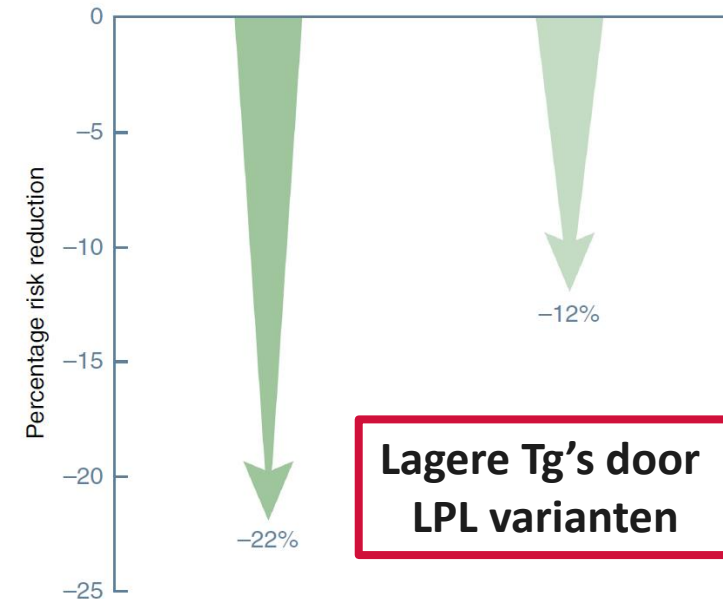
## Myocardial infarction



Coronary heart disease



Diabetes



**Lagere Tg's door  
LPL varianten**



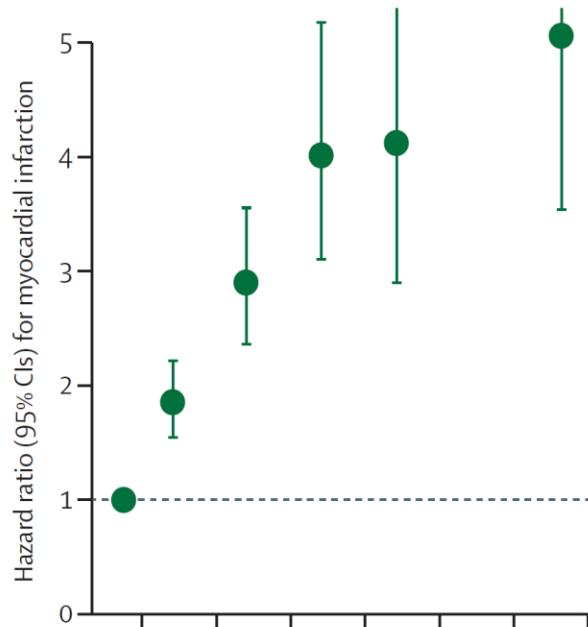
# Triglyceriden in cohorten

## Copenhagen City Heart Study and Copenhagen General Population Study

### Myocardial infarction

N=96 394 (events=3287)

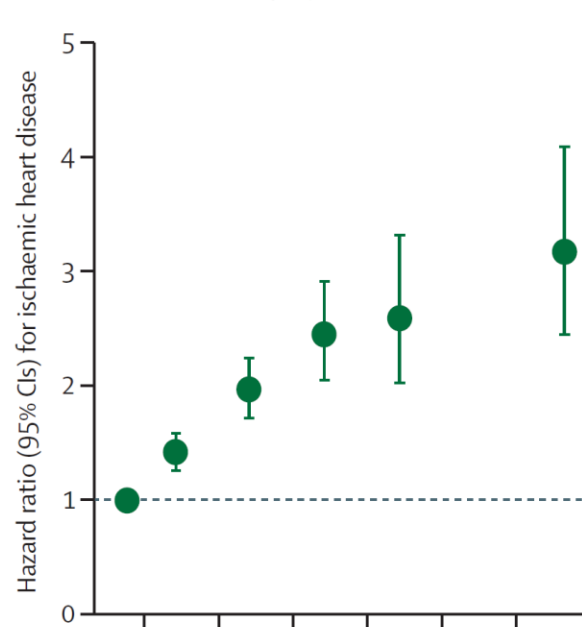
Median follow-up 6 years



### Ischaemic (=coronary) heart disease

N=93 410 (events=7183)

Median follow-up 6 years

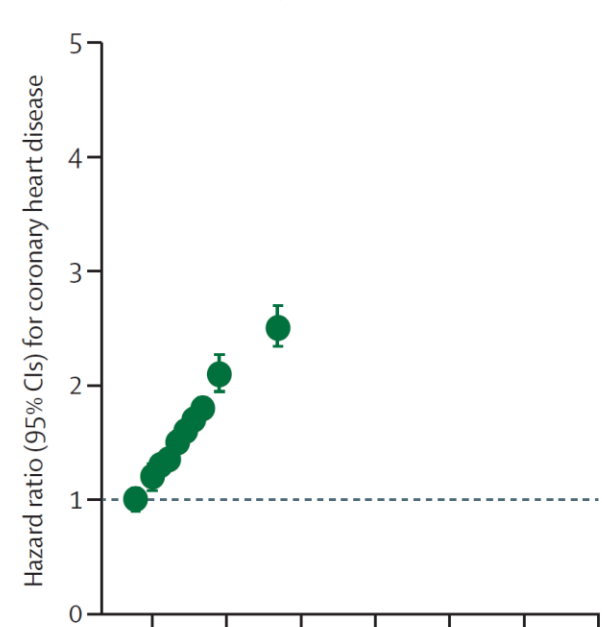


## Emerging Risk Factors Collaboration

### Coronary (=ischaemic) heart disease

N=302 430 (events=12 785)

Median follow-up 8 years

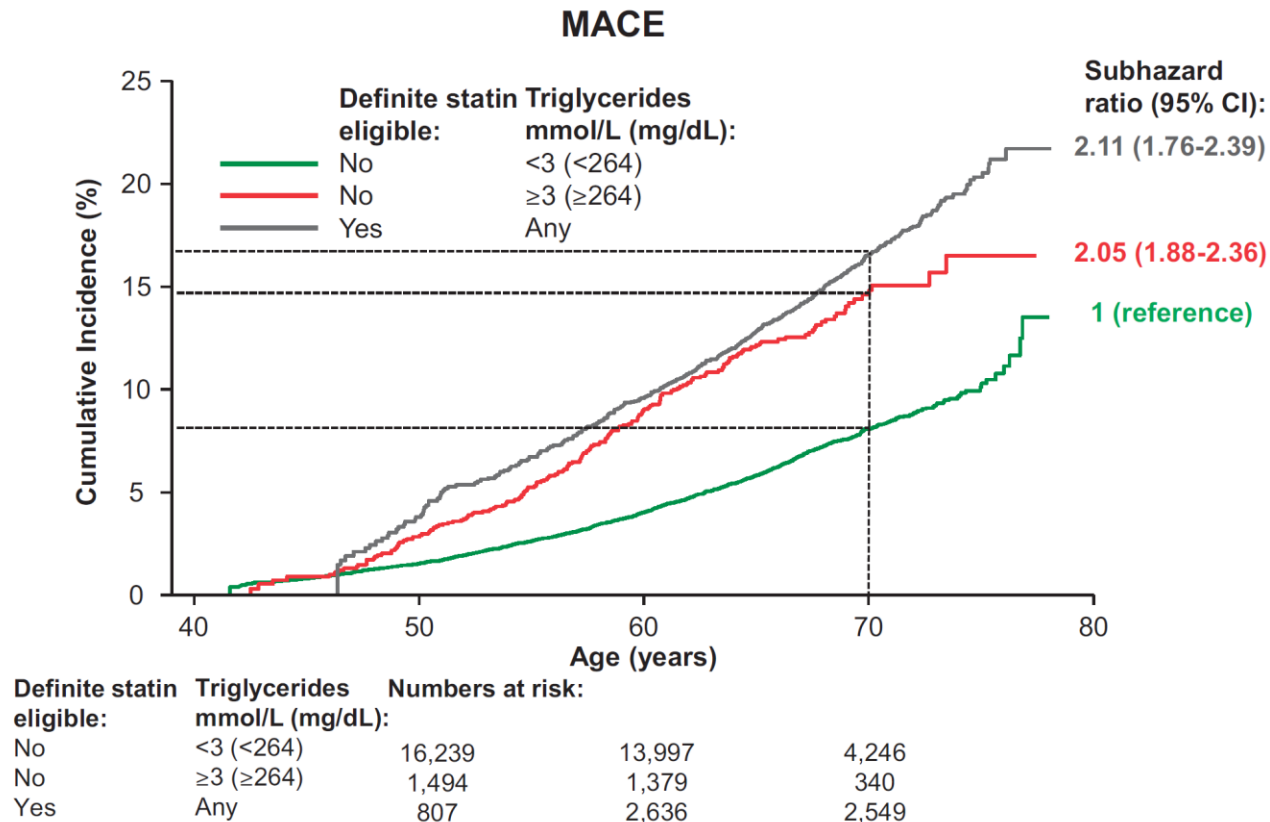


In cohorten zijn hogere (niet nuchtere) triglyceriden een risicofactor voor HVZ





# Hypertriglyceridemie als SCORE modulator?



Mensen met een laag SCORE risico maar met Tg >3 mmol/L hebben een even grote kans op MACE als mensen met een hoog SCORE risico



# Tussenstap 1

Triglyceriden rijke lipoproteïnes hebben een **causale rol** in het ontstaan van hart- en vaatziekten

Triglyceriden rijke lipoproteïnes vormen daarmee een mogelijke verklaring voor het **residual risk** gezien na adequate LDL-verlaging



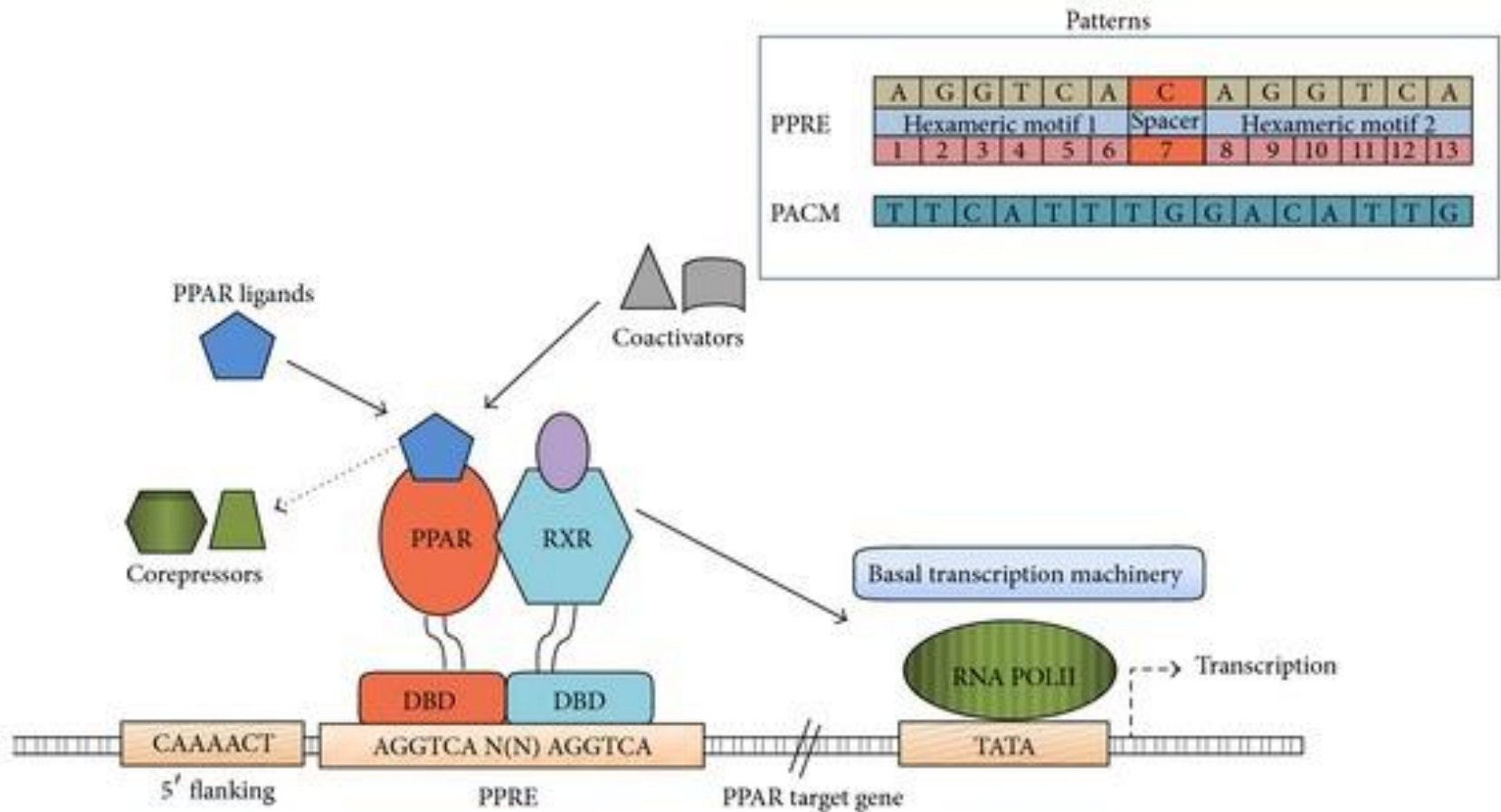
# Peroxisome proliferator-activated receptors

- **PPAR - Antiek HHS - VA-HIT - BIP**
- **PPAR - Vintage PROactive - FIELD -ACCORD**
- **PPAR - Modern IRIS - PROMINENT**

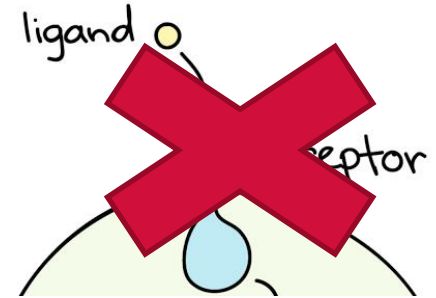
Veraf is dat wat gebeurd is. Het zit heel diep: Wie kan het terugvinden? (Prediker 7:24)



# PPAR, RXR, PPRE...



# PPAR



- PPAR's zijn **kernreceptoren**
  - Transactivatie en meer transcriptie van doel genen
  - Transrepressie en minder transcriptie van doel genen
- Elk endogeen of exogeen ligand geeft een **eigen vormverandering van een PPAR**
- Vormverandering geeft **specifieke binding van co-activatoren**
- Co-activatoren en co-repressoren zorgen voor **(weefsel)specifieke effecten**



# En dat kan problemen geven: IRIS



Bone fracture†	99 (5.1)	62 (3.2)	0.003
Heart failure‡	51 (2.6)	42 (2.2)	0.35
Other§	2 (0.1)	1 (0.1)	0.50
<b>Other adverse event</b>			
Bone fracture¶	133 (6.9)	94 (4.9)	0.008
Heart failure¶	29 (1.5)	32 (1.7)	0.70
<b>Weight gain</b>			
>4.5 kg	1013 (52.2)	653 (33.7)	<0.001
>13.6 kg	221 (11.4)	88 (4.5)	<0.001
Edema	691 (35.6)	483 (24.9)	<0.001
Shortness of breath	342 (17.6)	292 (15.1)	0.03
Alanine aminotransferase >ULN	26 (1.3)	59 (3.0)	<0.001
Macular edema	3 (0.2)	2 (0.1)	0.66

Pioglitazone (ligand voor PPAR- $\gamma$ ) bij patienten met TIA/CVA en insuline resistentie



# PPAR

	Lokalisatie	Regelt
PPAR- $\alpha$	Lever Nier Hart Spier Vaatswand	<b>Inflammatie</b> (NF- $\kappa$ B repressie)  <b>Lipiden</b> (ApoA1, ApoA2, ApoA5, ApoCIII, LPL, SR-B1, ABCA1, ABCG1)  <b>Glucose metabolisme?</b>  <b>Thrombose</b>
PPAR- $\beta/\delta$	Overall	
PPAR- $\gamma$	Adipocyten Macrofaag Colonepitheel	FFA opname adipocyten Adiponectin productie Glucose metabolisme



# Wat mag je verwachten van een fibraat?

- Meer LPL activiteit
- Verminderde VLDL productie
- Verbeterde opname LDL in de lever
- Daling TRL en stijging HDL
- Kleine daling Lp(a)?
  - Lp(a) kan ook op TRL zitten
  - PPARa -> FXR -> verminderde Lp(a) productie





# Fibraten (PPAR- $\alpha$ agonisten) meta-analyse

	N fibraat	N placebo	RR	CI	
MACE	1355/9975	1515/9969	0.90	(0.82-1.00)	P=0.048
MI	1871/21503	2681/23164	0.87	(0.81-0.93)	P<0.0001



Klein effect wat getrokken wordt door de oudere studies in het pre-statine tijdperk?

# Fibraten eindpunten studies

		Fib	Duur (jr)	RR
<b>HHS 1987</b>	n-HDL>5.2 Geen CHD Man	Gem	5.0	<b>-34%*</b>
<b>VA-HIT 1999</b>	HDL<1 CHD Man	Gem	1.8	<b>-22%*</b>
<b>BIP 2000</b>	MI/AP m/v	Beza	6.2	-7.3%
<b>FIELD 2005</b>	DM2 m/v Statine?	Feno	5.0	-11%
<b>ACCORD 2010</b>	DM2 CVD/RF++ Simva+ m/v	Feno	4.7	-8%



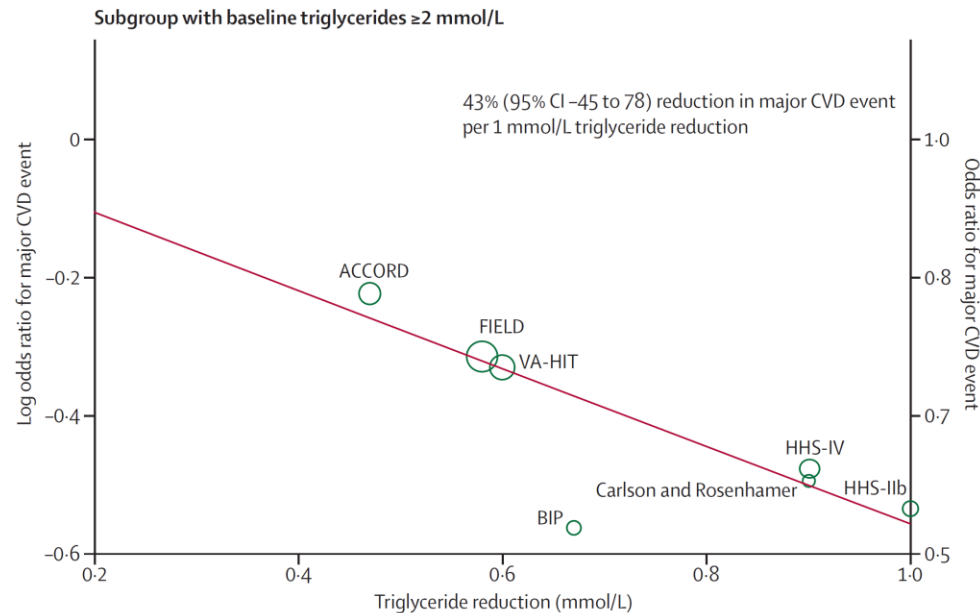
# Lange termijn follow-up

			Extra		
ACCORDION	Dyslipidemie +	MACE	~5 jaar	0.73	(0.56 – 0.95)
	Dyslipidemie -	MACE	~5 jaar	0.99	(0.86 – 1.13)

Winst in subgroep met dyslipidemie blijft behouden! (legacy effect)



# Dosis response curve



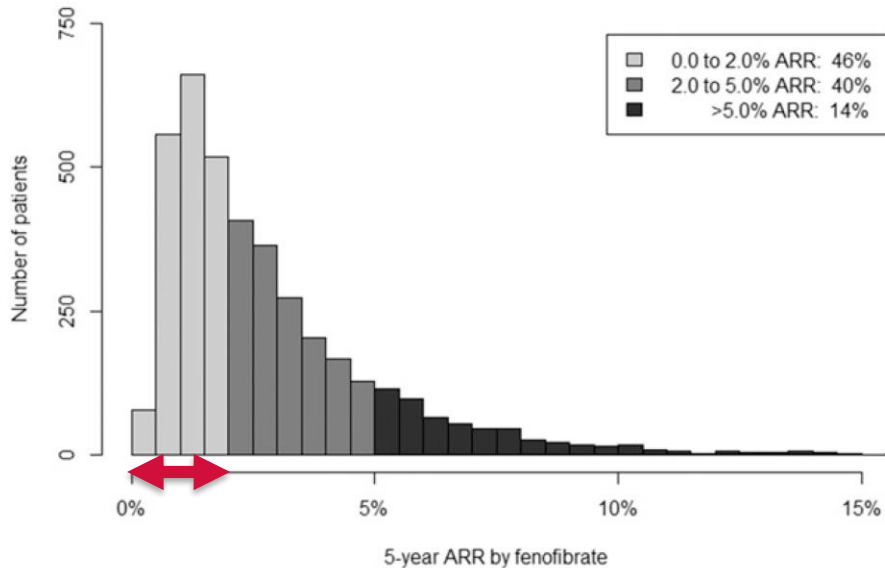
Meta-regressie	Studies	Schaal	
LDL	7	Per 0.1 mmol/L verschil	0.98 (0.95 – 1.00)
HDL	7	Per 0.02 mmol/L verschil	0.97 (0.92 – 1.01)
Tg	10	Per 0.1 mmol/L verschil	0.95 (0.90 – 0.99)
Totaal Chol	10	Per 0.1 mmol/L verschil	0.97 (0.91 – 1.02)



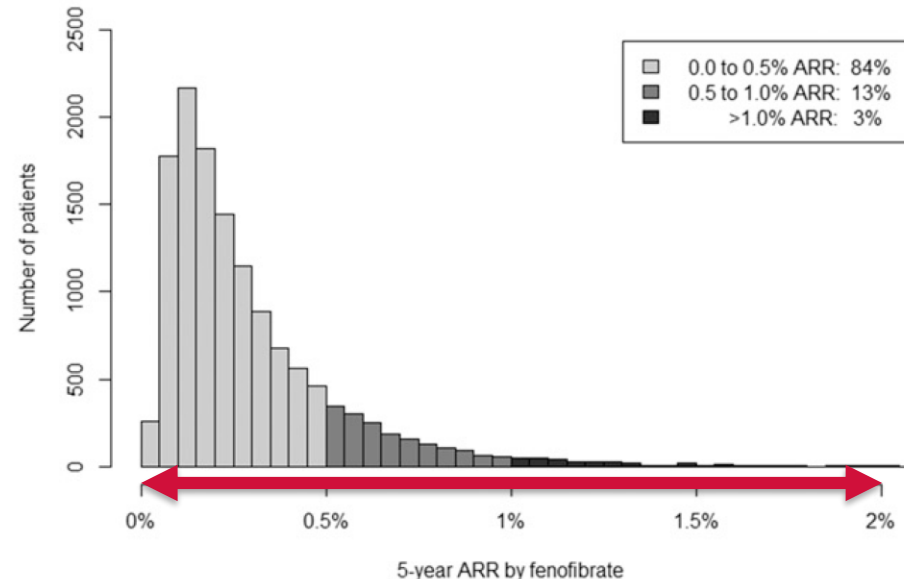
# Fibraten voorschrijven met precisie



Patients with dyslipidemia



Patients without dyslipidemia



**Absolute winst van fenofibraat behandeling berekenen**  
**Niet iedereen met een dyslipidemie heeft een hoge 5-jaars ARR!**



## Tussenstap 2

PPAR- $\alpha$  agonisten **verbeteren het lipidenprofiel**

PPAR- $\alpha$  agonisten verlagen de kans op hart- en vaatziekten met name in **patiënten met een dyslipidemie**

PPAR- $\alpha$  agonisten gaan gepaard met **bijwerkingen:**  
(spierpijn (in combinatie met statines), GI klachten en  
(reversibele) nierfunctiestoornissen

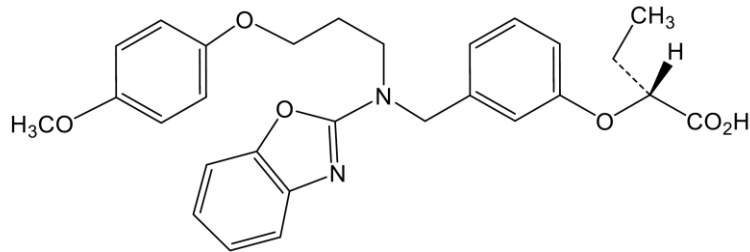


# SPPARM: Selectieve PPAR Modulator

- **Achterliggende logica**
  - Meer van het gewenste effect (Effectiever?)
  - Minder van het ongewenste effect (Veiliger?)
- **Toepasbaar voor alle PPAR**



# Pemafibraat: SPPAR- $\alpha$ -M



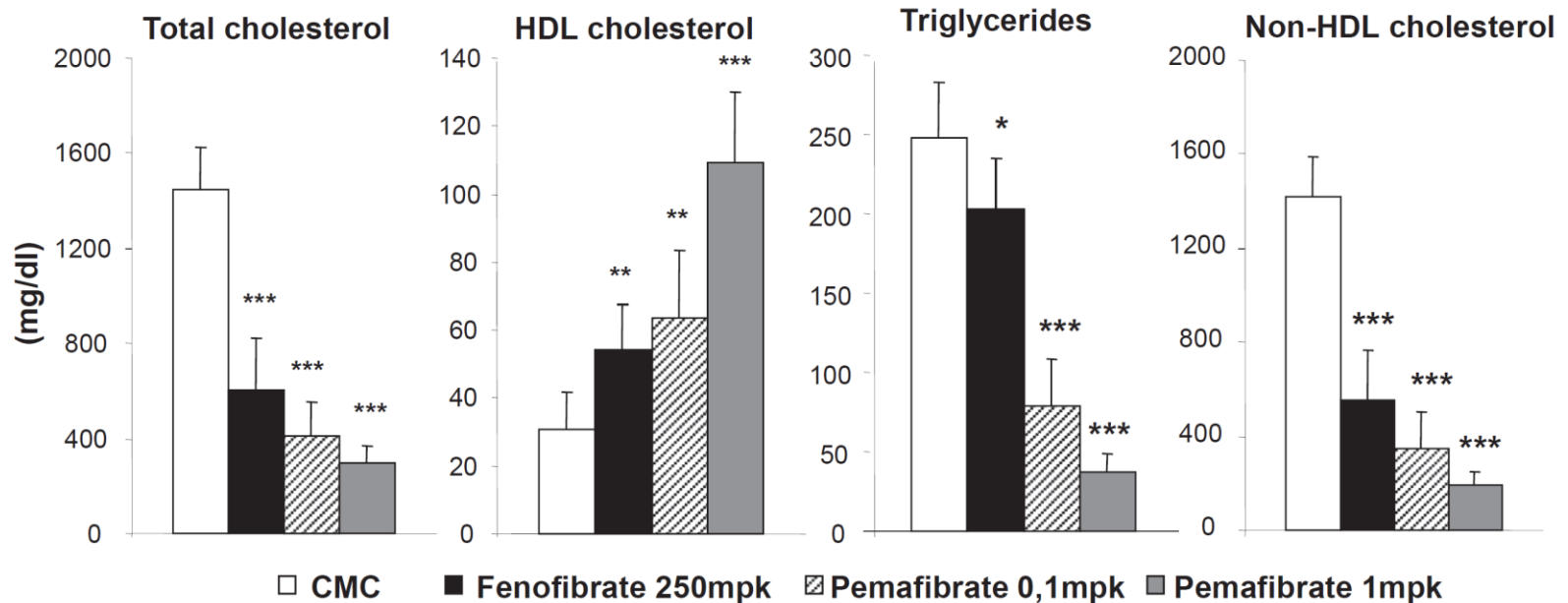
<i>In vitro</i> activity	$\alpha$	$\gamma$	$\delta$
Compound	h-aEC <sub>50</sub>	h-gEC <sub>50</sub>	h-dEC <sub>50</sub> (mM)
Fenofibric acid*	30	300	i. a. **
Bezafibrate *	50	60	2.0
Pemafibrate	0.00080	4.3	9.0

- **Effectiever**  
>2500 x potenter dan fenofibraat
- **Specifieker (Veiliger?)**  
>5000x grotere activiteit op PPAR- $\alpha$  dan op PPAR- $\beta/\delta$  of PPAR- $\gamma$
- **Behouden anti-inflammatoire werking**





# Pemafibraat in muizen

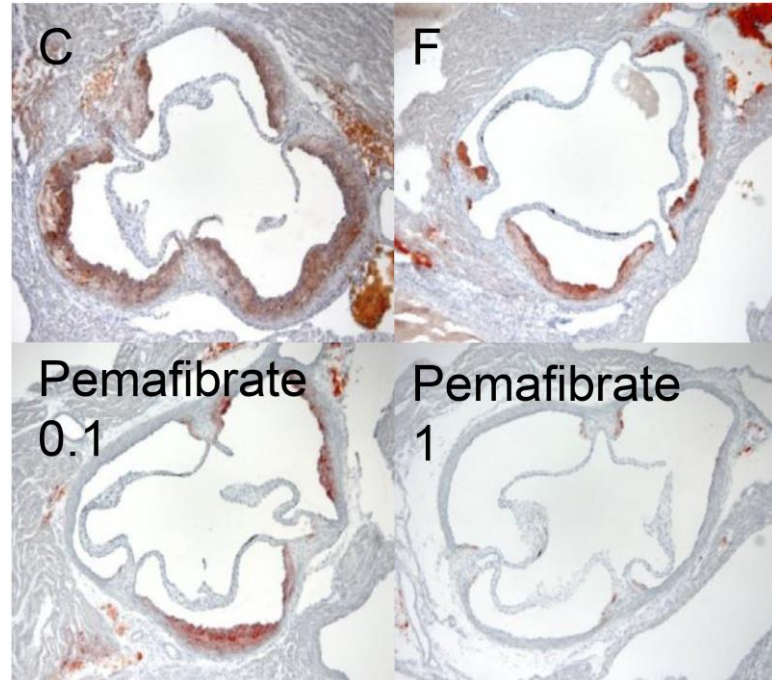


**Pemafibraat heeft een fibraat-like effect op lipiden in de muis**

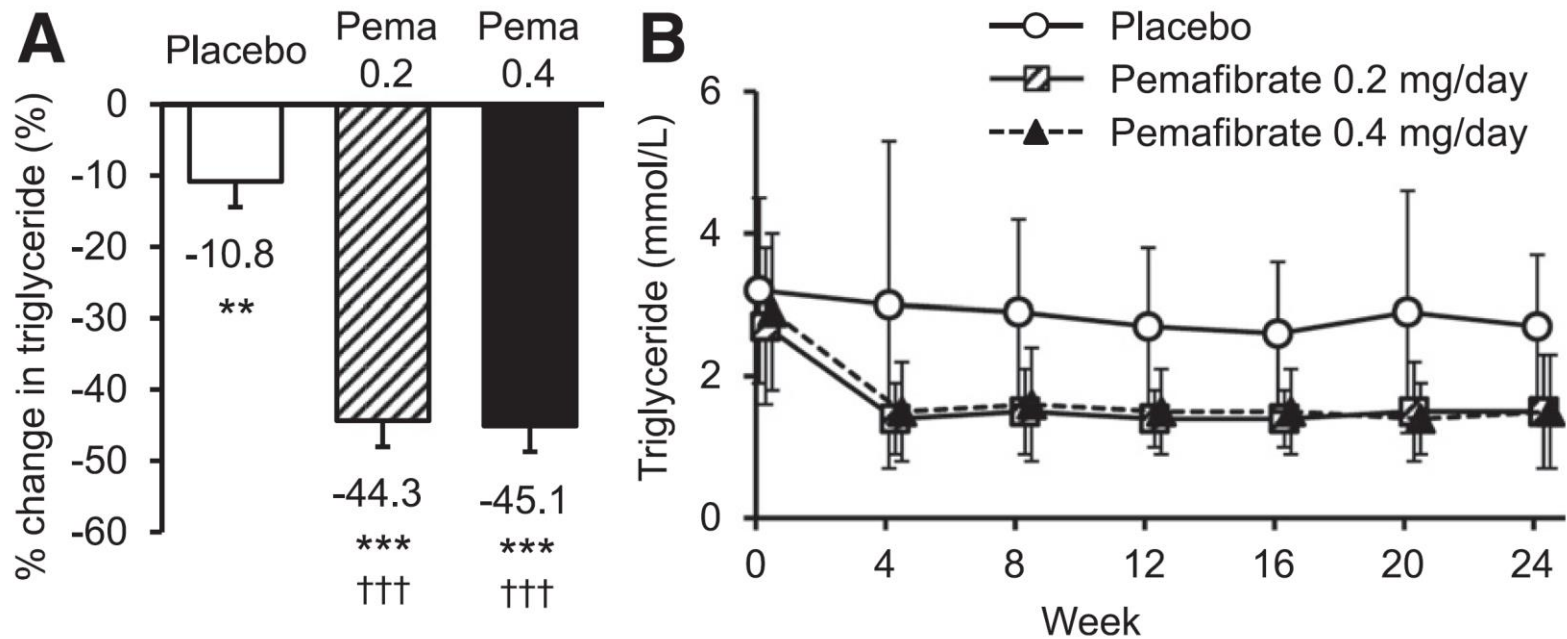


# Pemafibraat in muizen

- Macrofagen
  - Minder inflammatie
  - Meer efflux naar HDL
- Meer apo-A1 en HDL
- Minder atherosclerose



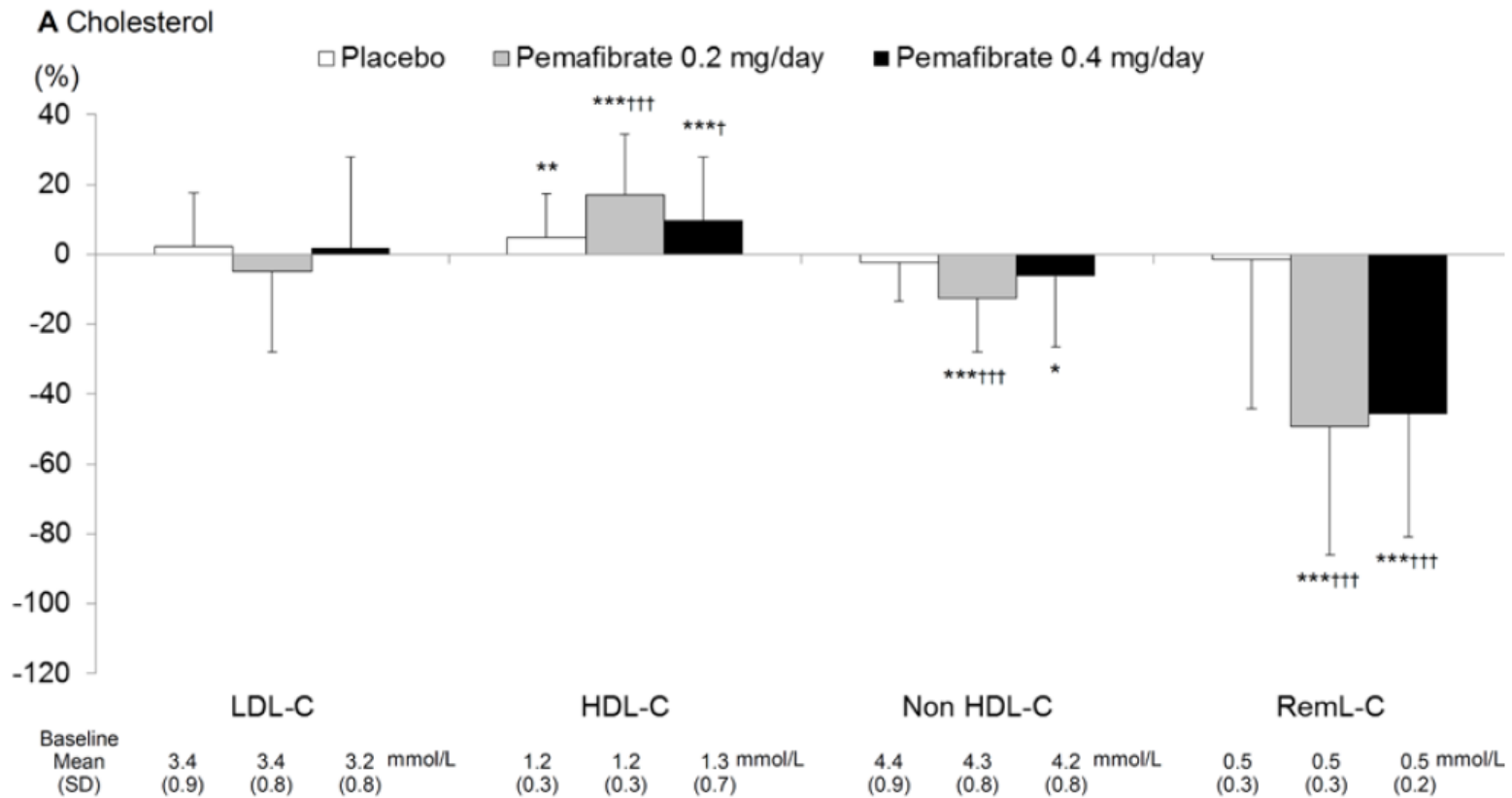
# Pemafibraat bij DM2



Patiënten met goed gereguleerde type 2 diabetes met hooguit dieet of gering SU en een nuchter Tg>1.7 mmol/L



# Pemafibraat bij DM2

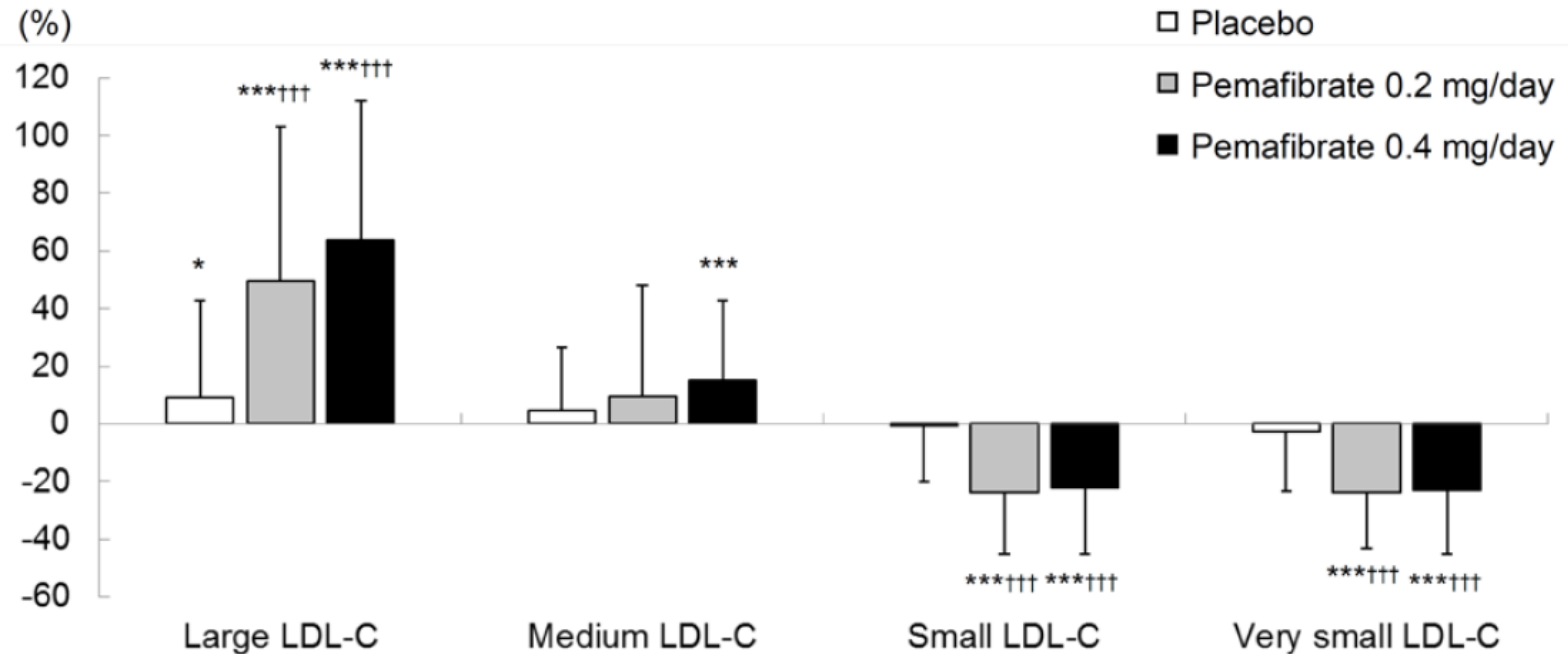


Gunstige veranderingen in LDL-subfracties



# Pemafibraat bij DM2

## A LDL-C subclass



Gunstige veranderingen in LDL-subfracties



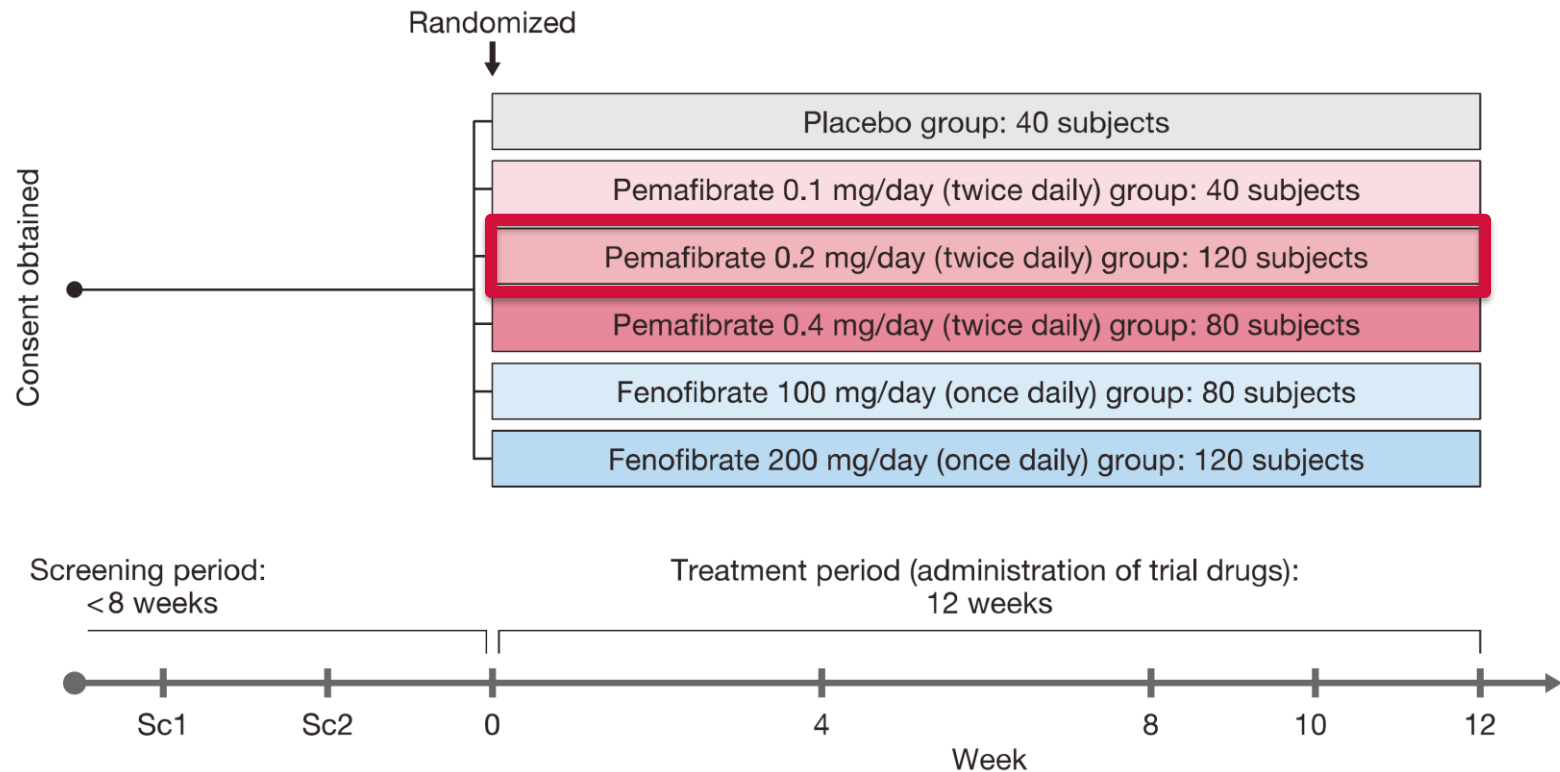
# Pemafibraat bij DM2

	Post-hoc analysis of the present study		
	Placebo	Pemafibrate 0.2 mg	Pemafibrate 0.4 mg
	<i>n</i> =57	<i>n</i> =54	<i>n</i> =55
Serum creatinine >ULN	15 (36.1)	12 (22.2)	11 (20.0)
ALT >1.5x ULN	8 (14.0)	3 (5.6)	1 (1.8)

Niet meer bijwerkingen dan placebo bij gebruik van pemafibraat



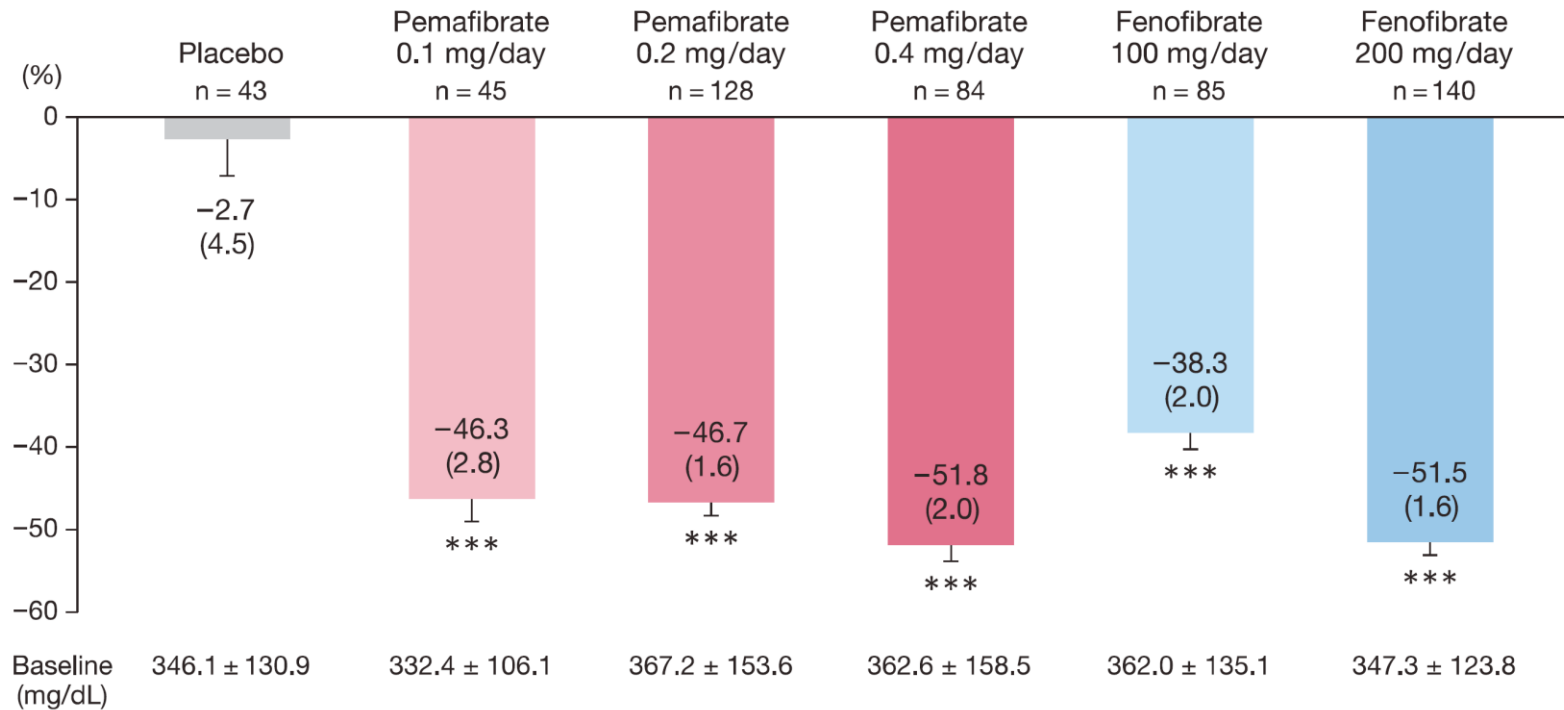
# Pemafibraat vs Fenofibraat



Pemafibraat vs Fenofibraat bij hoog Tg/laag HDL zonder statine



# Pemafibraat vs Fenofibraat: Triglyceriden



Kleiner effect pema op: HDL↑, TC↓, non-HDL↓, apoB↓

Groter effect pema op: LDL ↑

**Pemafibraat 2 dd 0.2 mg ≈ Fenofibraat 1 dd 200 mg**





# PROMINENT STUDY

Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing  
Triglycerides IN Patients with Diabetes

---



CENTER FOR CARDIOVASCULAR  
DISEASE PREVENTION



QuintilesIMS™



# Laatste stap

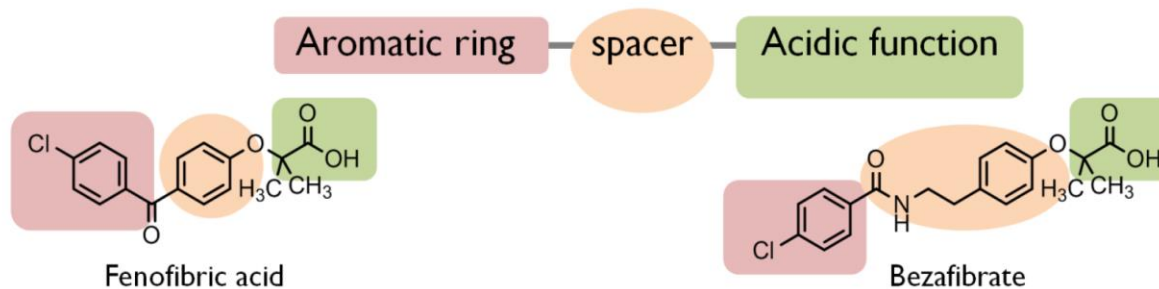
**Pemafibraat** biedt SPPAR- $\alpha$ -modulator

- Effectieve(-re???) verlaging van TRL
- Minder bijwerkingen dan een fibraat

**PROMINENT** biedt

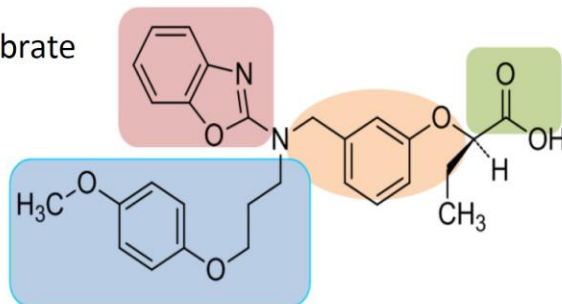
- Een antwoord op de specifieke vraag van TRL verlaging
- Een verdere verlaging van het residual risk?





**Benzoxazole ring contributes high potency**

Pemafibrate



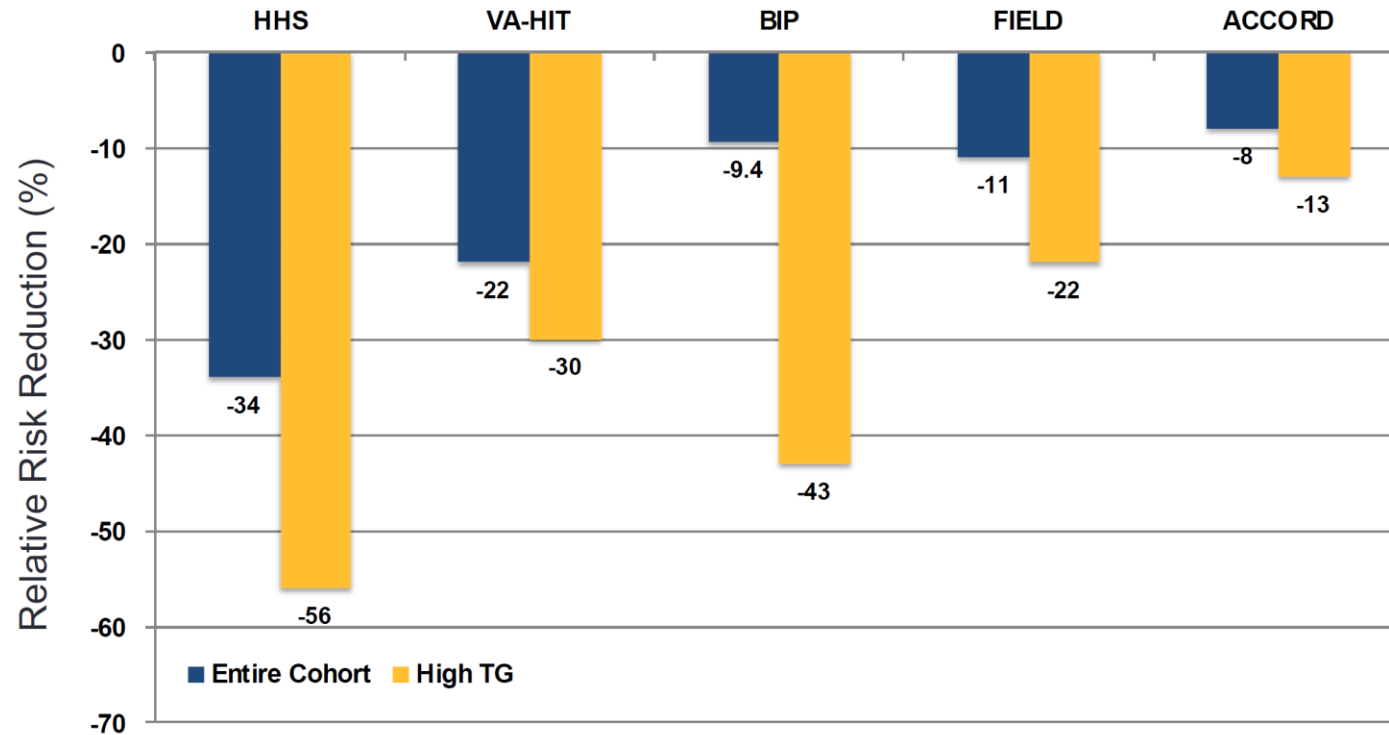
**The side chain contributes high PPARα selectivity**

*In vitro* activity     $\alpha$              $\gamma$              $\delta$

Compound	h-aEC <sub>50</sub>	h-gEC <sub>50</sub>	h-dEC <sub>50</sub> (mM)
Fenofibric acid*	30	300	i. a. **
Bezafibrate *	50	60	2.0
Pemafibrate	<b>0.00080</b>	4.3	9.0



Study Duration	5.0y	5.1y	6.2y	5.0y	4.7y
No. Cohort (TG)	4081 (1046)	2531 (788)	3090 (459)	9795 (2517)	5518 (1822)
Baseline TG (mg/dl)	176 ( $\geq 204$ )	161 ( $> 180$ )	145 ( $\geq 200$ )	154 ( $\geq 204$ )	162 ( $\geq 204$ )
Baseline TG (mmol/l)	1.99 ( $\geq 2.31$ )	1.82 ( $> 2.03$ )	1.64 ( $\geq 2.26$ )	1.74 ( $\geq 2.31$ )	1.83 ( $\geq 2.31$ )



# Triglyceriden niet behandelen is gevaarlijk

Estimated 10-year risk  
(percent)

Cumulative  
incidence

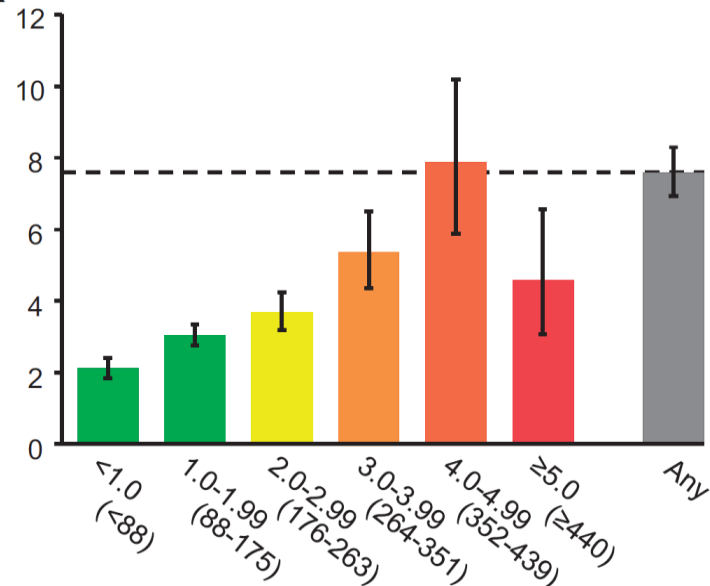
Triglycerides, mmol/L:  
(mg/dL):

Definite statin eligible:

Individuals:

Total events:

Median age (years):



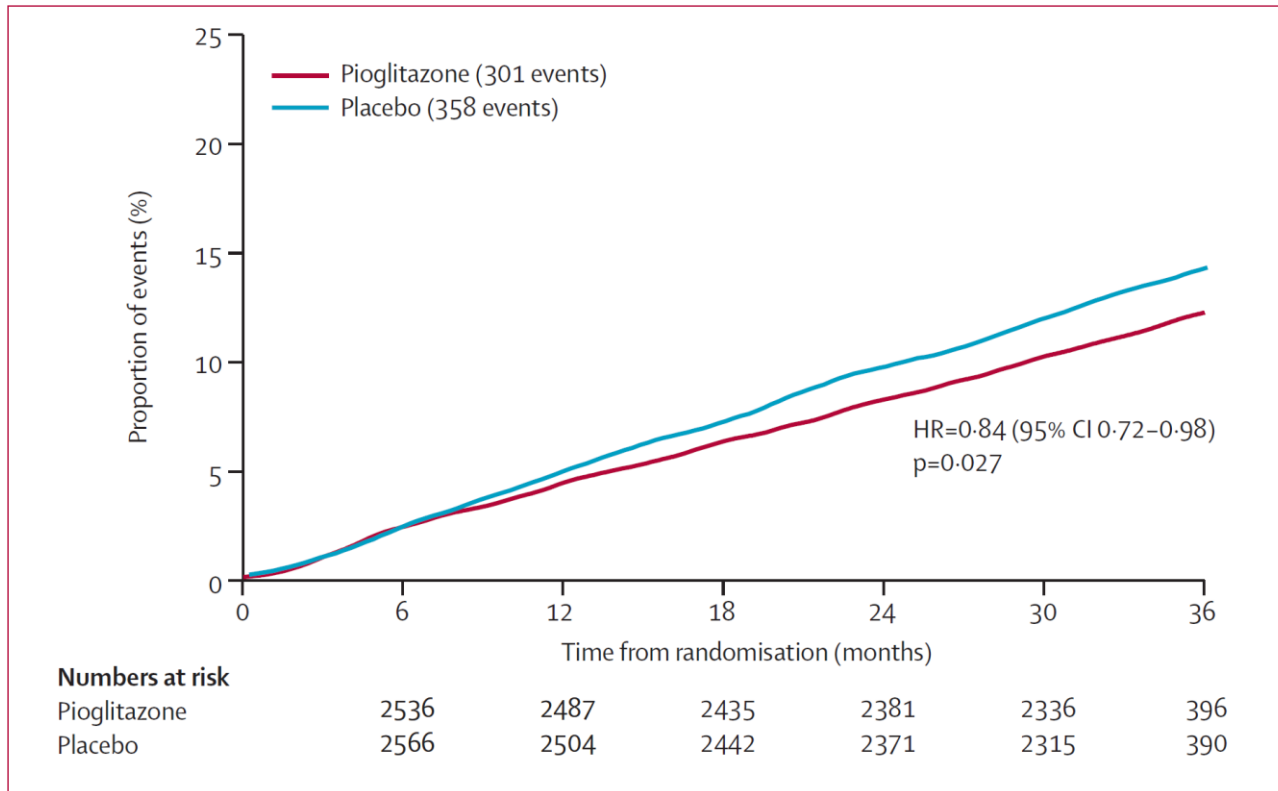
No

Yes

16,338	22,707	7,315	2,480	869	746	8,092
76	211	103	59	31	16	238
50	52	52	52	51	50	60



# PROactive



Dormandy et al. Lancet 2005

