

THERAPIE aktuell

01 2022

Oft übersehene angeborene Lipidstoffwechselstörung
Hohes Lipoprotein(a) steigert das kardiovaskuläre Risiko –
unabhängig vom LDL-Cholesterin

Im Auftrag von

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

Eine Sonderpublikation von

 **Deutscher
Ärzteverlag**

Menschen mit erhöhtem Plasmaspiegel an Lipoprotein(a) – oder kurz Lp(a) – weisen unabhängig von anderen Lipidparametern ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Daher ist es wichtig, den Lp(a)-Spiegel, der genetisch determiniert ist, mindestens einmal im Leben zu erfassen, um Betroffene rechtzeitig zu identifizieren. Aktuell liegen noch unterschiedliche Empfehlungen vor, ab welchem Lp(a)-Serumwert eine Lp(a)-Hyperlipoproteinämie als behandlungsbedürftig zu definieren ist. Patienten mit zu hohem Lp(a)-Spiegel benötigen ein besonders striktes Management aller Risikofaktoren. Derzeit einzig verfügbare Therapiemöglichkeit bei erhöhtem Lp(a)-Spiegel ist die Lipidapherese. Medikamentöse Behandlungsoptionen stehen aus.

Oft übersehene angeborene Lipidstoffwechselstörung

Hohes Lipoprotein(a) steigert das kardiovaskuläre Risiko – unabhängig vom LDL-Cholesterin

Lipoprotein(a) wird in der Leber gebildet. Es besteht aus einem LDL-Partikel, dessen Apolipoprotein B (apoB) kovalent mit Apolipoprotein(a) (apo[a]) verbunden ist (Abb. 1). Die physiologische Funktion von Lp(a) im menschlichen Körper ist noch unbekannt [1].

Das Lp(a)-Molekül kommt in mehr als 40 Isoformen vor. Diese unterscheiden sich hinsichtlich der Anzahl der Kringle vom Typ IV₂ (KIV₂-Repeats) im apo(a)-Anteil (Abb. 1). Ein Mensch kann eine Isoform mit nur einem, mehreren oder auch > 40 KIV₂-Repeats aufweisen [1]. Dies spiegelt sich in der großen Spannweite des Molekulargewichts von Glykoprotein apo(a) wider, das je nach Anzahl der Kringle IV-Repeats 280 bis 830 Kilodalton (kDa) betragen kann [2]. Die Variabilität der Lp(a)-Partikel ist eine außergewöhnliche Eigenschaft, da Plasmaproteine für gewöhnlich eine definierte Masse haben.

Eine Umrechnung der Lp(a)-Spiegel von Masse in Partikelzahl – von mg/dL in nmol/L – ist wegen der Variabilität der Kringlezahl nicht möglich, ebenso wenig umgekehrt, sie stellt lediglich eine Näherung dar. Wichtig zu wissen und oft vergessen: Bei der LDL-C-Bestimmung wird der Cholesterinanteil

von Lp(a) gemessen. Etwa ein Drittel des Cholesterins stammt von Lp(a) [3].

Die Expression von Lp(a) ist genetisch determiniert und deshalb *intraindividuell* stabil: Menge und Isoform(en) von Lp(a) ändern sich bei einem Menschen mit steigendem Lebensalter nur unwesentlich. Im Vergleich zu LDL-C spielen auch der Lebensstil und die Ernährung hier keine Rolle [1, 4].

Im Gegensatz dazu ist die Lp(a)-Expression *interindividuell* hinsichtlich der Menge und der Isoformen sehr variabel; einige Menschen bilden deutlich mehr Lp(a) als andere [1].

Worin liegt die Gefahr durch Lp(a)?

Lp(a) hat proatherogene, prothrombotische und proinflammatorische Effekte. Es besitzt im apo(a)-Anteil große strukturelle Ähnlichkeit mit Plasminogen sowie im apoB-Anteil große Ähnlichkeit mit LDL-Cholesterin. Ein hoher Lp(a)-Spiegel wird heute als genetisch bedingter unabhängiger Marker (und mit hoher Wahrscheinlichkeit kausaler Risikofaktor) für kardio-, zerebro- und peripher-vasculäre Ereignisse bewertet: Je höher der

Was macht Lp(a) zum kardiovaskulären Risikofaktor?

Erhöhte Lp(a)-Spiegel lassen sich bei fast jedem fünften Menschen in Deutschland nachweisen. Sie sind genetisch determiniert [5].

Sie schädigen die Gefäßwände durch proatherosklerotische, proinflammatorische und prothrombotische Effekte. Die atherosklerotischen Läsionen können im Herzen, im Hirn oder in der Peripherie auftreten, etwa in den Nieren oder Extremitäten (pAVK). Auch Aortenklappenstenosen oder Bauchaortenaneurysmen können durch einen erhöhten Lp(a)-Spiegel ausgelöst werden [1, 6–8].

Erhöhte Lp(a)-Werte können auch ohne komorbide LDL-C-Erhöhung auftreten. Hat ein Patient jedoch hohe Lp(a)- und hohe LDL-C-Werte zugleich, ist das Risiko weiter erhöht. In jedem Falle ist es wichtig, die Lp(a)-Erhöhung als Risikofaktor nicht zu übersehen, sondern frühzeitig zu entdecken [1, 6–8].

Lp(a)-Spiegel, desto höher das Risiko für Gefäßerkrankungen und -ereignisse [1].

Genetische Studien weisen auf einen Zusammenhang erhöhter Lp(a)-Werte mit koronarer Herzkrankheit, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, valvulärer Aortenstenose, chronischer Nierenerkrankung, kalzifizierter Aortenklappenstenose sowie peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) hin [6–8].

Die Analyse dreier großer Studien (AIM-HIGH, JUPITER, LIPID) hat gezeigt, dass erhöhte Konzentrationen von Lp(a) – (hier: >125 nmol/L [ca. 50 mg/dL]) schädlich sind, selbst wenn das LDL-Cholesterin (LDL-C) relativ gut unter Kontrolle ist [9–11].

Wann gilt der Lp(a)-Spiegel als erhöht?

Die Verteilung der Lp(a)-Spiegel in der Bevölkerung folgt nicht der Gaußschen Glockenkurve, sondern sie ist stark nach links verschoben (Abb. 2).

So haben die meisten Menschen einen Lp(a)-Wert von < 30 mg/dL; bei einigen ist überhaupt kein Lp(a) nachweisbar.

18,4 % der Menschen in Deutschland haben einen Lp(a)-Spiegel von ≥ 50 mg/dL [12]. In mehreren aktuellen Leitlinien oder Konsensempfehlungen werden ≥ 50 mg/dL als Grenzwert für ein *erhöhtes kardiovaskuläres Risiko* genannt [13–15]. Die Leitlinie der ACC/AHA-Taskforce definiert parallel dazu ihren Grenzwert in nmol/L und postuliert ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ab einem Lp(a)-Wert von über 125 nmol/L [13].

Diagnose: Messung bei Risikogruppen sowie Screening

Oft wird ein erhöhter Lp(a)-Wert eines Patienten über viele Jahre nicht diagnostiziert, denn in der Praxis- oder

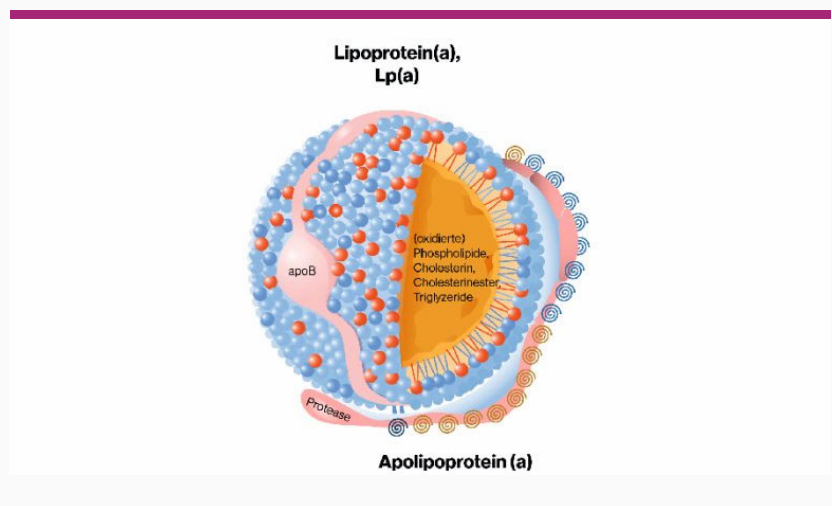


Abbildung 1 Lp(a), hier z.B. mit 24 KIV₂-Repeats. Der apo(a)-Anteil hat große strukturelle Ähnlichkeit zu Plasminogen, der apoB-Anteil ähnelt dem LDL-C (mod. n. [19]).

Klinikroutine wird der Lp(a)-Wert meist nicht gemessen. Auch in etablierten Risikoscores wie dem Framingham Risk Score wird er nicht berücksichtigt.

Die ESC/EAS-Leitlinie empfiehlt deshalb, bei jedem Menschen einmal im Leben den Lp(a)-Wert zu bestimmen [16]. Darüber hinaus empfehlen Experten die Lp(a)-Messung bei:

- allen Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen
- allen Patienten mit atherosklerotischen Erkrankungen unklarer Genese
- allen Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie
- deren Familienangehörigen 1. Grades (Abb. 3; für weitere Informationen siehe auch Interview auf Seite 5) [17].

Der Screening-Test für einen erhöhten Lp(a)-Spiegel ist einfach und kostengünstig durchzuführen.

Therapie: Optimierung aller Risikofaktoren

Eine zugelassene medikamentöse Therapie zur Senkung eines erhöhten Lp(a)-Spiegels gibt es nicht; es wird aber daran geforscht.

Das durch hohe Lp(a)-Spiegel bedingte erhöhte kardiovaskuläre Risiko wird durch weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie etwa hohes LDL-C, Hypertonie, Diabetes mellitus, Übergewicht/Adipositas, Bewegungsmangel oder Nikotinabusus zusätzlich erhöht. Diese können jedoch durch Lebensstiländerungen und Medikamente behandelt werden. Die konsequente Umsetzung dieser Interventionen ist bei Menschen mit hohen Lp(a)-Werten besonders wichtig – hier sollte der Arzt auf strikte Optimierung aller Risikofaktoren und Begleiterkrankungen achten und dies häufig kontrollieren [16].

Bei Bedarf Lipidapherese

Hat ein Patient Lp(a)-Werte > 60 mg/dL, ist bereits ein kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis eingetreten und wird eine Progression der Atherosklerose nachgewiesen, so kann in Deutschland eine Lipidapherese verordnet werden, um den Lp(a)-Wert zu senken. Voraussetzung ist, dass die übrigen Risikofaktoren bereits optimiert oder entsprechende Anstrengungen nachweisbar sind [18].

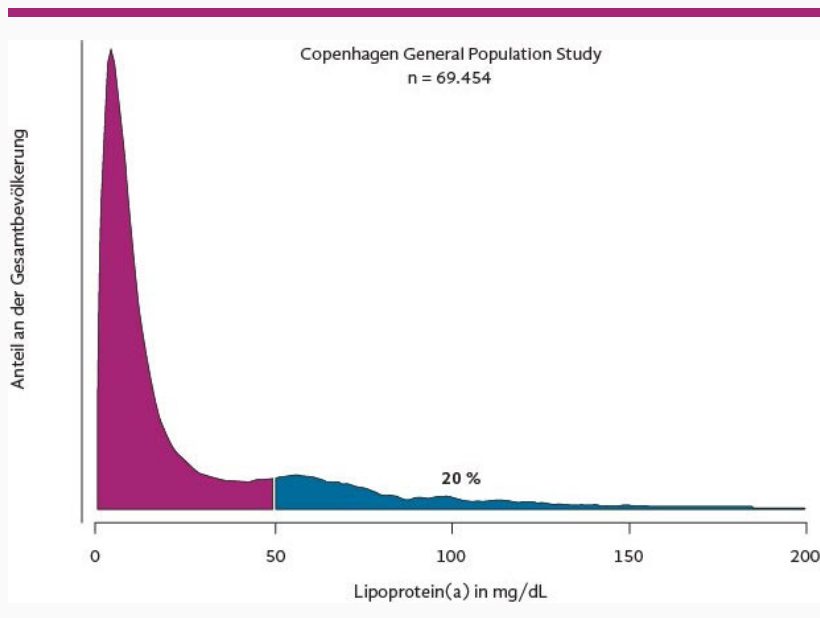


Abbildung 2 Höhe des Lp(a)-Spiegels in einer repräsentativen Stichprobe (n = 69.454) der Allgemeinbevölkerung in Dänemark. 20 % der dänischen Bevölkerung wiesen demnach einen erhöhten Lp(a)-Spiegel über 50 mg/dL auf, wohingegen 80 % der Bevölkerung einen Lp(a)-Wert unter 50 mg/dL zeigten (mod. n. [4]).

Hohe Belastung durch Apherese

Die Lipidapherese wird in Deutschland einmal pro Woche durchgeführt. Es handelt sich dabei um eine extrakorporale Blutreinigung, die der Dialyse bei Nierenkranken ähnelt: Im Rahmen der Lipidapherese werden dem Blutplasma große

Teile des LDL-Cholesterins und des Lp(a) entzogen. Unmittelbar nach der Apherese sind die Lp(a)-Spiegel um etwa 75 % reduziert [20]. Durch die hohe Syntheserate von Lp(a) steigt der Wert allerdings schnell wieder an und führt zu einer über die Woche gemittelten Lp(a)-Reduktion von nur 30–35 % [21].

Fazit: Lp(a)-Spiegel messen und zusätzliche Risikofaktoren kontrollieren sowie ggf. optimieren!

Ein erhöhter Plasmaspiegel an Lipoprotein (a) [Lp(a)] ist genetisch bedingt. Er ändert sich im Laufe des Lebens kaum und ist *nicht* durch den Lebensstil beeinflussbar [1].

Lp(a) wirkt proatherogen, prothrombotisch und proinflammatorisch [1].

Ein erhöhter Lp(a)-Spiegel kann zusammen mit erhöhten LDL-C-Werten oder isoliert auftreten. Ein hoher Lp(a)-Wert birgt per se ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [1].

Genetische Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen hohen Lp(a)-Werten und kardiovaskulären, zerebrovaskulären, peripher-vaskulären und/oder renalen Erkrankungen sowie insbesondere Aortenklappenstenosen [6–8].

Deshalb muss bei Menschen mit einem hohen Lp(a)-Spiegel strikt auf die Optimierung aller anderen kardiovaskulären Risikofaktoren geachtet werden; regelmäßige Kontrollen sind unabdingbar.

Liegt ein Lp(a)-Wert von über 60 mg/dL vor, kann eine Lipidapherese verordnet werden [18].

Eine zugelassene medikamentöse Therapieoption gegen hohe Lp(a)-Spiegel gibt es noch nicht.

Die Jahrestherapiekosten für die Lipidapherese betragen etwa 53.000 Euro pro Patient [22]. Neben der damit assoziierten finanziellen Belastung des Gesundheitssystems ist auch die zusätzliche Belastung der Patienten zu bedenken: Die einmal wöchentlichen Sitzungen einschließlich An- und Abreise erfordern einen hohen Zeitaufwand und können damit das Arbeits- und Sozialleben der Betroffenen einschränken [23].

Literatur

1. Tsimikas S et al.: J Am Coll Cardiol 2017; 69: 692–711
2. Lackner C et al.: J Clin Invest 1991; 87: 2153–2161
3. Viney NJ et al.: J Clin Lipidol 2018; 12: 702–10
4. Nordestgaard BG et al.: J Lipid Res 2016; 57: 1953–1975
5. Langstedt et al.: JACC 2019; 74: 54–66
6. Emdin CA et al.: J Am Coll Cardiol 2016; 68: 2761–2772
7. Kamstrup PR et al.: Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012; 32: 1732–1741
8. Kamstrup PR et al.: J Am Coll Cardiol 2014; 63: 470–477
9. Khera AV et al.: Circulation 2014; 129: 635–642
10. Albers JJ et al.: J Am Coll Cardiol 2013; 62: 1575–1579
11. Nestel PJ et al.: Atheroscler Thromb Vasc Biol 2013; 33: 2902–2908
12. van Buuren F et al.: Clin Res Cardiol Suppl 2017; 12(Suppl 1): 55–59
13. Grundy SM et al.: Circulation 2019; 139: e1082–e1143
14. Nordestgaard BG et al.: Eur Heart J 2010; 31: 2844–2853
15. Wilson DP et al.: J Clin Lipidol. 2019; 13: 374–392
16. Mach F et al.: Eur Heart J 2020; 41: 111–188
17. Mehta A et al.: J Am Coll Cardiol 2020; 76: 781–793
18. Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung; https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2624/MVV-RL_2021-07-15_iK-2021-10-05.pdf
19. Klingel R et al.: Atherosclerosis Supplements 2019; 40: 17–22
20. Cegla J et al.: Atherosclerosis 2019; 291: 62–70
21. Waldmann E, Parhofer KG: Pathology 2019; 51: 227–232
22. Ertl J et al.: Cardiovasc 2016; 16: 51–56
23. De Gucht V et al.: J Clin Lipidol 2018; 12: 1225–1233

Bei Personen, die trotz fehlender oder gut behandelter Risikofaktoren eine fortschreitende Atherosklerose entwickeln oder Herz-Kreislauf-Ereignisse erleiden, sollte gezielt nach einem erhöhten Lp(a)-Wert gesucht werden. Das gilt ebenso für deren Familienangehörige und für alle Angehörigen von Personen mit bekannt hohen Lp(a)-Werten, betont Prof. Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen im Interview mit dem Deutschen Ärzteblatt. Darüber hinaus sollte der Lp(a)-Wert bei jedem Menschen einmal im Leben gemessen werden. Einen zu frühen Zeitpunkt dafür gibt es nicht.

Interview mit Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen

Vorzeitige Herz-Kreislauf-Ereignisse durch hohe Lp(a)-Werte sind kein unvermeidliches Schicksal

Frau Professor Steinhagen-Thiessen, warum ist Lp(a) zuletzt stärker in den kardiologischen Fokus gerückt?

Heute können wir ein erhöhtes LDL-Cholesterin mit Statinen und Kombinationstherapien schon sehr effektiv behandeln. Das ist in den Leitlinien verankert; die zielwertorientierte LDL-C-Senkung ist verpflichtend – auch wenn dies leider noch nicht überall umgesetzt wird. Bei etlichen Patienten verbessert aber auch eine optimale LDL-C-Senkung das kardiovaskuläre Risiko nicht. Das hat die Aufmerksamkeit auf weitere Lipidparameter gelenkt, so auch auf Lp(a).

Bei wem sollte der Lp(a)-Spiegel bestimmt werden?

Erstens sollte der Lp(a)-Wert bei jedem Menschen einmal im Leben gemessen werden, das ist Teil der aktuellen europäischen Leitlinien. Das Lebensalter spielt dabei keine Rolle; die Messung kann beim regelmäßigen Checkup oder auch schon viel früher erfolgen. Zweitens sollte der Lp(a)-Wert ohne Zeitverzug bei jedem Menschen gemessen werden, der ein kardio-, zerebro- oder peripher-vaskuläres Ereignis hat oder hatte – ob nun Myokardinfarkt, Schlaganfall, pAVK, Bauchortenaneurysma



Prof. Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Leitung Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel der Medizinischen Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin
© Wiebke Peitz, Charité Universitätsmedizin Berlin

oder Aortenklappenstenose. Dies gilt umso mehr, wenn die Betroffenen nicht dem typischen Risikoprofil für diese Ereignisse entsprechen. Wenn diese Patienten sagen, ihre Lipidwerte seien in Ordnung, müssen wir nachhaken: Oftmals wurde nur der LDL-C-Wert bestimmt, der Lp(a)-Wert jedoch nicht.

Das ist insgesamt eine große Gruppe?

Ja, und das sind noch nicht alle: Drittens müssen wir in den Familien von Menschen mit erhöhten Lp(a)-Spiegeln nach weiteren Betroffenen suchen, denn die genetische Veranlagung für einen erhöhten Lp(a)-Spiegel wird dominant vererbt. Ich persönlich

zeichne im Beisein meines erwachsenen Patienten dessen Stammbaum auf. In der Regel erhalte ich dann von ihm wertvolle Hinweise aus der Familienanamnese und eine vollständige Liste der Angehörigen, die möglichst rasch untersucht werden sollten (Abb. 3).

Wie kann der niedergelassene Arzt in Verdachtsfällen vorgehen?

Bei Menschen, die trotz lipidsenkender Therapie Gefäßereignisse erleiden oder Stents benötigen, ist eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese wichtig. Dann sollte der Lipidstatus erhoben werden, unbedingt mit Messung des Lp(a)-Spiegels. Wird der Patient zum Gefäßultraschall überwiesen, sollten nicht nur die Carotiden, sondern auch die Bauchaorta und die Herzklappen sowie die peripheren Gefäße „geschallt“ werden. Der niedergelassene Arzt braucht hier ein gutes Netzwerk an Spezialisten.

Wie behandeln Sie Patientinnen und Patienten mit erhöhten Lp(a)-Werten?

Eine spezifische medikamentöse Therapie gibt es nicht. Grundsätzlich gilt: Wenn der Lp(a)-Wert erhöht ist – mit oder ohne begleitende LDL-C-Erhöhung –, dann müssen wir alle übrigen Risikofaktoren

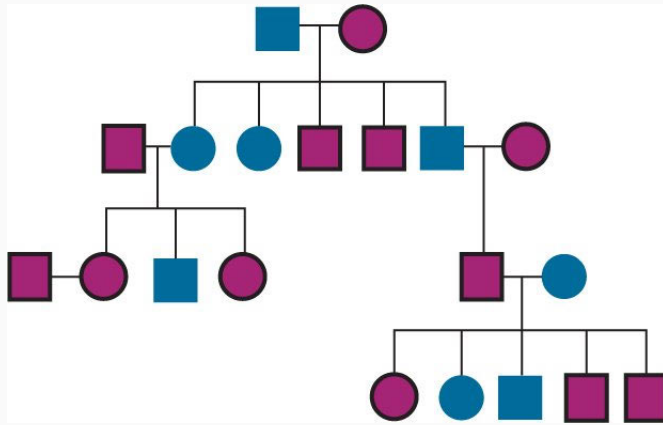


Abbildung 3 Beispielhafter Stammbaum; Viereck = Mann, Kreis = Frau; Rot = Krankheitsausprägung; Blau = keine Ausprägung; Die Höhe des Lp(a)-Spiegels ist genetisch determiniert; die Vererbung erfolgt dominant (mod. n. [17]).

wie Übergewicht oder Adipositas, Bewegungsmangel, Hypertonie, LDL-C, Triglyzeride, Diabetes und Rauchen besonders konsequent behandeln. Bei fortschreitender Atherosklerose kann eine Lipidapherese angezeigt sein.

Wie sieht das in der Praxis aus?

Die wenigsten Patienten schaffen es, alle Lebensstilfaktoren zugleich anzugehen. Wir können aber ein schrittweises Vorgehen mit ihnen vereinbaren und einen Punkt nach dem anderen optimieren. Außerdem sollte das LDL-C meiner Ansicht nach auf < 55 mg/dL gesenkt werden, denn das kardiovaskuläre Risiko ist bei erhöhtem Lp(a)-Spiegel per se aus meiner Sicht immer mindestens „sehr hoch“. Schreitet die Atherosklerose dennoch fort oder tritt ein Ereignis ein, ist die Indikation für die Lipidapherese gegeben.

Können Sie uns konkrete Patientenbeispiele mit erhöhtem Lp(a)-Spiegel aus Ihrem klinischen Alltag kurz beschreiben?

Die Spannweite ist groß. Da ist der Abfallentsorger, dessen Angina pectoris

vom behandelnden Arzt kritisch hinterfragt wird, weil der Patient weder adipös noch Raucher ist und auch keine erhöhten LDL-C-Werte aufweist. Manchmal werden solche Patienten sogar in die Psychiatrie überwiesen, weil der Arzt ihnen ihre Beschwerden nicht glaubt. Und da ist der Akademiker mit kombinierter LDL-C- und Lp(a)-Wert-Erhöpfung, der weiß, dass er an therapieresistenter KHK leidet, aber skeptisch ist, ob es für ihn noch weitere Behandlungsoptionen geben kann.

Das heißt, viele Patienten geben irgendwann auf?

Oftmals nehmen sie das hohe kardiovaskuläre Risiko in ihrer Familie als Schicksal hin. Ich erinnere mich an ein Telefonat, in dem es um den Befund eines Familienscreenings ging und ein Säugling einen erhöhten Lp(a)-Spiegel aufwies. Der Vater antwortete lapidar: „Ja, das mag wohl sein, dass kommt von der Seite meines Vaters. In unserer Familie werden die Leute alle nicht alt.“ Das muss aber nicht so bleiben! Hier können wir dem Patienten Hoffnung und Motivation geben, alle weiteren Ri-

sikofaktoren konsequent zu kontrollieren und so sein genetisches Risikoprofil abzumildern.

Und welche Botschaft haben Sie für Ihre ärztlichen Kollegen?

Ich kann nur wiederholen: Wenn ein Patient, eine Patientin nicht dem typischen Risikoprofil entspricht und dennoch eine fortschreitende Atherosklerose oder vaskuläre Ereignisse hat, gleich in welchem Gefäßbett, dann hat er oder sie mit hoher Wahrscheinlichkeit einen erhöhten Lp(a)-Spiegel. Nach diesen Personen müssen wir fahnden. Je früher wir sie entdecken, desto besser.

Frau Professor Steinhagen-Thiessen, vielen Dank für das Gespräch.

Impressum

Verlag: Deutscher Ärzteverlag GmbH
Dieselstraße 2, 50859 Köln
Geschäftsführung: Jürgen Führer,
Patric Tongbhoyai
Telefon 02234 7011-0 (Zentrale)

Autorin: Simone Reisdorf

Druckerei: L.N. Schaffrath GmbH & Co. KG
DruckMedien, Marktweg 42, 47608 Geldern

Diese Sonderpublikation erscheint im Auftrag und inhaltlichen Verantwortungsbereich der Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.

Der Verlag kann für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen keine Gewähr übernehmen. Durch sorgfältige Prüfung der Fachinformationen der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten ist jeder Benutzer angehalten, festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten ist eine solche Prüfung besonders wichtig. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Diese Sonderpublikation erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs des Deutschen Ärzteverlages.