

Positive Familienanamnese

Junge Frau mit isolierter Lipoprotein(a)-Erhöhung

ULRICH LAUFS, HOMBURG/SAAR

■ Eine 19 Jahre alte Frau kommt in Begleitung ihrer besorgten Mutter, welche kürzlich im Alter von 44 Jahren einen Herzinfarkt hatte, in unsere Lipidambulanz. In der Familie der Mutter besteht ein ausgeprägtes Risiko für prämaturre atherosklerotische Erkrankungen: Der Bruder erlitt mit 40 Jahren einen Myokardinfarkt, der Vater einen Schlaganfall, mehrere Familienmitglieder weisen erhöhte Cholesterinspiegel auf. Die aktuelle Vorstellung erfolgt mit der Frage, ob der jungen Frau ebenfalls ein Herzinfarkt drohe und was ggf. zu tun sei, dies zu verhindern.

Befund

Die etwas übergewichtige junge Frau (93 kg, Größe 1,75 m) berichtet keine kardiovaskulären Beschwerden oder Symptome. Blutdruck beidseits, Herzfrequenz, peripherer Pulsstatus und übrige körperliche Untersuchung sind unauffällig, insbesondere bestehen keine kutanen Zeichen einer Fettstoffwechselstörung.

Laboruntersuchung

Gesamtcholesterin 188 mg/dl, Triglyzeride 113 mg/dl, LDL 124 mg/dl, HDL 46 mg/dl, Apo-A₁ 132 mg/dl, Apo-B 112 mg/dl, Lp(a) >125 mg/dl. Alle übrigen Laborwerte im Normbereich. Zusammengefasst besteht bei der Patientin ein deutlich erhöhtes familiäres Risiko für prämaturre atherosklerotische Erkrankungen und eine Lp(a)-Hypercholesterinämie.

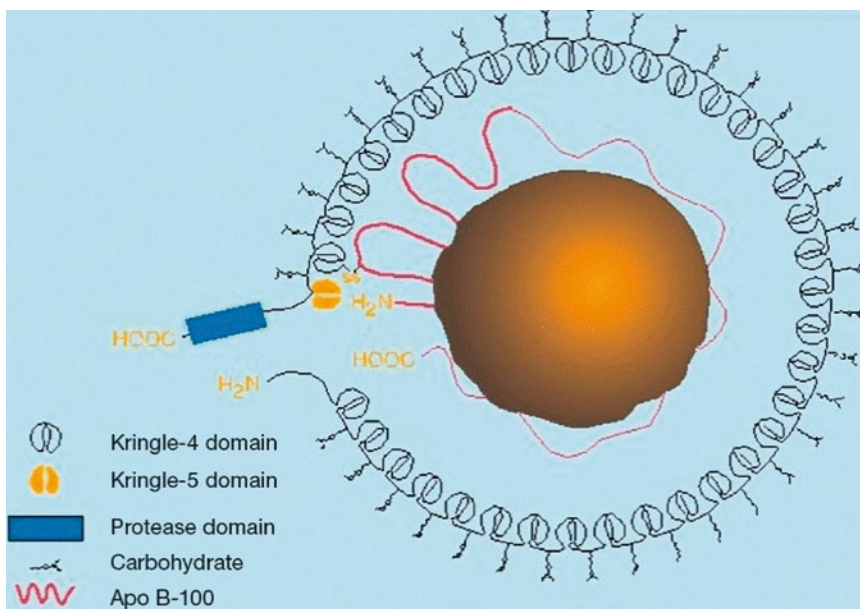
Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) ist ein besonderes Lipoprotein. Der Proteinanteil besteht aus Apolipoprotein B-100, der Grundstruktur atherogener Lipoproteine. An das Apo-B ist über eine Bisulfidgruppe das Glykoprotein Apolipoprotein(a) gebunden. Apo(a) weist eine Strukturhomologie zu Plasminogen auf. Hierdurch ist neben der atherosklerotischen Potenz von Lp(a) auch eine prothrombotische Wirkung begründet. Das Apo(a) besteht aus einer variablen Anzahl von sogenannten Kringel-Domänen, die

an C-terminale Lysinreste von Zelloberflächen und extrazelluläre Matrixproteine binden können. Die Anzahl und die qualitative Zusammensetzung der Kringel-Domänen bestimmen die Atherogenität von Lp(a), d. h., bei gleichem Cholesteringehalt existieren Lp(a)-Phänotypen mit unterschiedlicher Atherogenität. Insbesondere die kleinen Apo(a)-Isoformen sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Zwei genetische Varianten, SNT rs3798220 und SNT rs10455872, sind mit einem besonders hohen Risiko für Herzinfarkt aber auch einem erhöhten Risiko für Herzklappenverkalkungen assoziiert und können in Spezialfällen bestimmt werden. Die Serumkonzentration von Lp(a) ist genetisch terminiert und unterliegt intra-individuell nur geringen Schwankungen. Der Vererbungsmodus ist autosomal dominant. Die Apo(a)-Synthese erfolgt in der Leber, der Katabolismus u. a. in der Niere. Große epidemiologische Studien zeigen übereinstimmend und eindeutig, dass hohe Lp(a)-Serumkonzentrationen mit einem deutlich erhöhten Risiko für atherosklerotische Ereignisse, insbesondere Myokardinfarkte, assoziiert sind. Lp(a) ist ein Marker für ein familiäres globales vaskuläres Risiko. Erhöhte Werte finden sich häufig bei Familien mit atherosklerotischen Komplikationen vor dem 50. Lebensjahr.

Therapiemöglichkeiten

Im Unterschied zu anderen Lipoproteinen (z. B. Triglyzeriden oder HDL-Cholesterin) sind die Lp(a)-Serumkonzentrationen durch Lebensstilmaßnahmen praktisch nicht zu beeinflussen. Insbesondere diätetische Maßnahmen haben keinen wesentlichen Effekt auf die Lp(a)-Spiegel. Aktuell steht keine pharmakologische Therapie zur Lp(a)-Senkung zur Verfügung. Nikotinsäure ist in der Lage, Lp(a) um etwa 25% zu senken – aktuell ist Nikotinsäure in Europa jedoch nicht mehr auf dem Markt. Statine,



© DGFF (Lipid-Liga) e. V.

Abb. 1 Struktur des Lp(a).

Fibrate oder Omega-3-Fettsäuren führen nicht zu einer Veränderung der Lp(a)-Serumkonzentration. Neue Medikamente, die sich aktuell in der Phase III der klinischen Prüfung befinden (z. B. die CETP-Inhibitoren Anacetrapib und Evacetrapib sowie die PCSK9-Inhibitoren) sind in der Lage, das Lp(a) um etwa 30% zu reduzieren; hier könnten sich für die Zukunft neue vielversprechende Therapieoptionen ergeben. Eine sehr wirksame Möglichkeit zur Senkung des Lp(a) ist die Lipoproteinapherese. Dieses Verfahren wird wöchentlich und dauerhaft durchgeführt und ist in der Lage, sehr potent nicht nur LDL-Cholesterin sondern auch Lp(a) zu senken. Daher stellt die Lipoproteinapherese das Verfahren der Wahl für Patienten mit komplexen atherosklerotischen Erkrankungen in Kombination mit medikamentös nicht kontrollierbarer LDL-Hypercholesterinämie und erhöhtem Lp(a) dar.

Aufgrund der fehlenden Beeinflussbarkeit von Lp(a) durch Lebensstil oder Medikamente ist bislang nicht eindeutig geklärt, ob eine therapeutische Absenkung des Risikomarkers Lp(a) zu einer Reduktion klinischer Ereignisse (z. B. Herzinfarkte) führt. Registerdaten zeigen, dass eine Lipoproteinapherese bei Patienten mit LDL-Hypercholesterinämie und Lp(a)-Erhöhung mit einer Reduktion von Ereignissen vergesellschaftet ist. Diese Untersuchungen liefern sehr wichtige Evidenz. Prospektiv randomisierte Studien oder Untersuchungen bei jungen Patienten in der Primärprävention mit isoliert erhöhtem Lp(a) liegen jedoch bislang nicht vor. Aktuell läuft eine Auswertung der HPS2-THRIVE-Studie, welche die Wirksamkeit von Nikotinsäure in Kombination mit Laropiprant bei über 25 000 Patienten untersucht hat. Bei allen Patienten der Studie werden aktuell die Lp(a)-Serumkonzentrationen gemessen, sodass die Auswertung dieser großen Patientenbasis zeigen wird, ob eine Senkung des Lp(a) mit Nikotinsäure mit einer klinischen Ereignisreduktion assoziiert ist.

Empfehlung für die junge Patientin

Im Vordergrund für die Betreuung der jungen Frau steht eine Reduktion des globalen vaskulären Risikos. Spezifische Maßnahmen und ausführliche Informationen der Patientin und ihrer Familie über die Bedeutung eines strikten und kompro-

Infomaterial

Ratgeber zu Lipoprotein(a) für Ärzte und Patienten finden Sie im Internet unter www.lipid-liga.de

misslosen Nikotinverzichts, regelmäßiger körperlicher Aktivität und einer ausgewogenen mediterranen Ernährung sind von großer Bedeutung und müssen kontinuierlich erfolgen. Studien zur Primärprävention der KHK bei Patienten mit erhöhtem Risiko (z. B. erhöhtes hochsensitives CRP) haben die Wirksamkeit der Statine in der Primärprävention belegt. Darüber hinaus gibt es gute Evidenz für die Korrelation von niedrigem LDL-Cholesterin mit einer Risikoreduktion. Daher empfehle ich jungen Patienten mit erhöhtem familiärem Risiko und isolierter Lp(a)-Hypercholesterinämie eine Primärprävention mit einem Statin. Bei jungen Frauen muss auf die Notwendigkeit einer Kontrazeption hingewiesen werden, da Statine während einer Schwangerschaft nicht geprüft und entsprechend nicht zugelassen sind.

Zusammenfassung

- Lipoprotein(a) ist ein Apo-B-Partikel (ähnlich LDL) mit zusätzlichem Apo-A-Anteil, einem partiellen Analogon des Plasminogens.
- Lp(a) hat atherogene und prothrombotische Eigenschaften.
- Plasmakonzentrationen sind genetisch determiniert und kaum durch Lebensstil beeinflusst.
- Lp(a) ist ein unabhängiger Risikomarker für Herzinfarkt und Herzklappenverkalkung.
- Aktuell sind keine Medikamente zur Lp(a)-Senkung verfügbar. Therapie der ersten Wahl: Statine zur Senkung des globalen Risikos.
- Potente Senkung der Lp(a)-Werte durch Lipoproteinapherese ist möglich.



Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ulrich Laufs
Vorsitzender DGFF
(Lipid-Liga) e.V.
Klinik f. Innere Medizin III
Universitätsklinikum
des Saarlandes
66421 Homburg / Saar
ulrich@laufs.com

ACHTUNG:

Hier muss der Dummy durch eine Anzeige ersetzt werden !!