

Lipoprotein(a)

Wann bestimmen, welche Konsequenzen ergeben sich?

BRIGITTE KÖNIG, KARL WINKLER

Anamnese

Seit über 10 Jahren war bei der 61-jährigen Patientin eine Hypercholesterinämie bekannt. 2006 wurden erstmalig ein kleiner Plaque im Carotisbulbus li. und eine klinisch unauffällige ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG diagnostiziert. 2009 trat eine Belastungsdyspnoe auf, weshalb eine Koronarangiographie durchgeführt wurde.

Es zeigte sich eine koronare Eingefäßerkrankung mit zwei höhergradigen Stenosen und einer mittelgradigen Stenose der LAD, weshalb primär 2 Stents implantiert wurden. Lipidsenkende Therapien mit Simvastatin, Pravastatin und Ezetrol mussten wegen Auftreten von Muskelschmerzen und CK-Erhöhungen abgesetzt werden.

Außerdem bestand eine arterielle Hypertonie und eine unter Therapie euthyreote Hypothyreose.

Aktuelle Medikation

L-Thyroxin 100 µg/d, ASS 100 mg/d, Nebivolol 2,5 mg/d.

Aktueller Befund

Größe 173 cm, Gewicht 84,6 kg, BMI 28,3 kg/m², Bauchumfang 87 cm, RR 140/90 mmHg, Lymphödem li. Bein, sonstige körperliche Untersuchung unauffällig, kein Nikotinkonsum, geringer Alkoholkonsum. Bei der Mutter und der Schwester ist eine Hypercholesterinämie bekannt. Die Mutter verstarb im Alter von 83 Jahren infolge eines Apoplexes.

Die Patientin stellte sich nun zur Abklärung der Hypercholesterinämie und der Bitte um einen Therapieversuch vor.

Laborbefund

Gesamt-Cholesterin: 286 mg/dl
 Gesamt-Triglyzeride: 77 mg/dl
 LDL-Cholesterin: 143 mg/dl in Lipidelektrophorese, 191 mg/dl in Ultrazentrifugation, 173,6 mg/dl nach Friedewald

HDL-Cholesterin: 97 mg/dl
 VLDL-Cholesterin: 46 mg/dl in Lipidelektrophorese, 15 mg/dl in Ultrazentrifugation
 Lipoprotein(a): 297 mg/dl
 GGT, GOT, GPT, CK, Lipase und Pankreas-Amylase liegen im Referenzbereich.

Beurteilung

Lipoprotein(a) (Lp(a)) ist genetisch determiniert und besteht aus einem LDL-Partikel, der am Apolipoprotein B über eine Disulfidbrücke mit einem Apolipoprotein(a) verbunden ist. Lp(a) besitzt eine Strukturvariabilität auf Grund der unterschiedlichen Zusammensetzung von Apolipoprotein(a). Zwischen verschiedenen Ethnien variiert die durchschnittliche Menge von Lp(a). Seine physiologische Funktion ist noch unklar. Man nimmt an, dass es regulatorisch in die Fibrinbildung eingreift, da es eine Strukturhomologie zu Plasminogen besitzt, allerdings ohne dessen fibrinolytische Wirkung. Außerdem findet man es in atherosklerotischen Plaques. Verschiedene Studien und Metaanalysen bestätigen Lp(a) als moderaten, unabhängigen Risikofaktor für Atherosklerose und zerebralen Insult.

Wegen der unterschiedlichen Apolipoprotein(a)-Struktur können, je nach benutztem Reagenz, die gemessenen Laborwerte trotz gleicher Referenzwerte deutlich variieren. Eine Vergleichbarkeit der Werte zwischen verschiedenen Laboren ist deshalb nicht immer gegeben.

Auch ist die Beurteilung einzelner Lipidparameter mit den unterschiedlichen Messtechniken erschwert. In der Lipidelektrophorese wandert Lp(a) in der Regel in der prä-β-Phase mit VLDL, weshalb hier VLDL-Cholesterin zu hoch gemessen wird. In der Ultrazentrifugation findet es sich überwiegend in der Dichteklasse von LDL-Cholesterin, weshalb LDL-Cholesterin hier zu hoch gemessen wird. Bei Benutzung der Friedewald Formel wird

Lp(a) dem LDL-Cholesterin zugeschlagen. Der Cholesterinanteil von Lp(a) beträgt bis 30%, bei einem Lp(a) Wert von 297 mg/dl (siehe Fall) entspricht dies einem geschätzten Cholesterin von bis 89 mg/dl.

Medikamentös kann Lp(a) derzeit lediglich durch Nikotinsäure signifikant gesenkt werden. Ansonsten steht die Lipidapherese als Verfahren bei schwerwiegenden Fällen zur Verfügung, die unter folgenden Voraussetzungen nach Einholung eines Votums der entsprechenden Fachkommission genehmigt werden kann:

- Es liegt eine progrediente kardiovaskuläre Erkrankung vor.
- Es ist mit dem Einsatz der etablierten Behandlungsmethoden nicht gelungen, die Progression der Erkrankung zu stoppen.
- Es liegt ein stark erhöhter Lp(a)-Wert von > 60 mg/dl vor.

Erhöhte Lp(a) Werte finden sich außerdem bei Hypothyreose, Nephrotischem Syndrom, Urämikern unter Hämodialyse, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus und in der akuten Phase eines Myokardinfarktes. Erniedrigte Werte bei Hyperthyreose und unter Therapie mit Östrogenen und Neomycin. Ernährung und Sport beeinflussen Lp(a) nicht.

Bei der Patientin wurde eine Erhöhung von Lp(a) diagnostiziert. In diesem Fall wurde zunächst der LDL-Zielwert wegen der bestehenden koronaren Herzkrankheit auf < 100 mg/dl reduziert und cholesterinreduzierte Ernährung und Sport empfohlen. Trotz bekannter Unverträglichkeit auf einige Statine wurde ein Therapieversuch mit Fluvastatin 40 mg/d begonnen. Oft werden die verschiedenen Statine unterschiedlich gut toleriert, weshalb ein Wechsel der Statine sinnvoll sein kann. Bei der Kontrolle nach 3 Monaten lag eine gute Verträglichkeit von Fluvastatin 40 mg/d vor, mit nur leichter Muskelschwäche bei starken Belastungen. Duplexsonografisch waren jetzt in beiden

Karotisbulbi kleine sklerosierte Areale von maximal 0,5 cm Länge zu finden.

Aktueller Laborbefund unter Fluvastatin 40 mg/d

Gesamt-Cholesterin: 202 mg/dl
 Gesamt-Triglyzeride: 108 mg/dl
 LDL-Cholesterin: 93 mg/dl in Lipid-elektrophorese, 118 mg/dl in Ultrazentrifugation
 HDL-Cholesterin: 65 mg/dl
 VLDL-Cholesterin: 44mg/dl in Lipidelektrophorese, 21 mg/dl in Ultrazentrifugation
 Lp(a): 273 mg/dl
 CK diskret erhöht auf 153 mg/dl, GGT, GOT, GPT, Lipase und Pankreas-Amylase liegen im Referenzbereich.

Bei guter Verträglichkeit des Statins wurde in Anlehnung an das Consensuspapier der European Atherosclerosis Society 2010 nun zusätzlich eine Therapie des erhöhten Lp(a) mit Nikotinsäure begonnen. Dies wird empfohlen

- bei Patienten mit vorzeitiger koronarer Herzkrankheit,

- bei Patienten mit fortschreitender koronarer Herzkrankheit trotz aggressiver Statintherapie,
- bei familiärer Hypercholesterinämie und
- bei positiver Familienanamnese für vorzeitige koronare Herzkrankheit und erhöhtem Lp(a).

Der Zielwert für Lp(a) liegt unterhalb der 80. Perzentile der jeweiligen Ethnie. Dies entspricht bei Kaukasiern < 50 mg/dl.

Fazit für die Praxis

Lp(a) ist ein moderater, unabhängiger Risikofaktor für koronare Herzkrankheit und Apoplex. Seine Struktur ist variabel, sein Durchschnittswert weist ethnische Unterschiede auf.

- Lp(a) sollte bestimmt werden bei
- vorzeitiger koronarer Herzkrankheit oder Apoplex, auch in der Familie,
 - hohem Lp(a) in der Familie,
 - familiärer Hypercholesterinämie,
 - fortschreitender Atherosklerose trotz intensiver Statintherapie,
 - einem 10 Jahresrisiko $\geq 3\%$ für ein töd-

liches kardiovaskuläres Ereignis nach den Europäischen Leitlinien und

- 10 Jahresrisiko $\geq 10\%$ für tödliche und/oder nicht tödliche kardiale Ereignisse nach den US-Leitlinien.

Literatur unter cardiovasc.de



Korrespondenzadresse:
 Dr. med. Brigitte König
 Univ. Klinikum Freiburg,
 Lipidambulanz
 Hugstetter Straße 55
 D-79106 Freiburg
 E-Mail: brigitte.koenig.zentrallabor@uniklinik-freiburg.de



Korrespondenzadresse:
 Prof. Dr. med. Karl Winkler
 DGFF-Vorstandsmitglied
 Univ. Klinikum Freiburg,
 Lipidambulanz
 Hugstetter Straße 55
 D-79106 Freiburg
 E-Mail: karl.winkler@uniklinik-freiburg.de

CARDIOVASC

Kooperationen mit wissenschaftlichen Gesellschaften und Stiftungen:



Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.
 Vorsitzender: Prof. Dr. med. Achim Weizel, Mannheim



Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® –
 Deutsche Hypertonie Gesellschaft
 Vorsitzender: Prof. Dr. med. Ulrich Kintscher, Berlin



Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie e. V.
 Vorsitzender: Prof. Dr. med. R. Brunkhorst, Hannover



Deutsche Liga zur Bekämpfung von Gefäßerkrankungen e. V.
 Vorsitzender: Prof. Dr. med. C. Diehm, Karlsbad



Deutsche Adipositas-Gesellschaft
 Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hans Hauner, München



Fachkommission Diabetes in Bayern e. V.
 1. Vorsitzender: Dr. med. H.-J. Lüddecke, München



Nordrhein-Westfälische Gesellschaft für Endokrinologie & Diabetologie e.V.
 Vorsitzender: Prof. Dr. med. H. H. Klein, Bochum



Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe
 Vorstandsvorsitzende: Dr. Brigitte Mohn, Gütersloh



Stiftung „Der herzranke Diabetiker“
 Vorsitzender: Prof. Dr. med. D. Tschöpe, Bad Oeynhausen



Stiftung zur Prävention der Arteriosklerose
 Vorstandsvorsitzender: Prof. Dr. med. P. Schwandt, München



Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention
 Präsident: Prof. Dr. med. Herbert Löllgen, Remscheid



Deutsche Gesellschaft für Angiologie –
 Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (*)
 Vorstandsvorsitzender: Prof. Dr. med. K.-L. Schulte, Berlin