

Lp(a)-Masse versus Lp(a)-Partikelanzahl

Differenzierung der Indikation zur Lipoproteinapherese bei erhöhtem Lp(a) durch unterschiedliche Messmethoden

V.J.J. SCHESSLER¹, E. ROESLER², C. THODE³, P. GRÜTZMACHER⁴, R. KLINGEL⁵, U. JULIUS⁶ FÜR DEN WISSENSCHAFTLICHEN BEIRAT DES DEUTSCHEN LIPOPROTEINAPHERESE REGISTERS (DLAR) UND DIE DEUTSCHE GESELLSCHAFT ZUR BEKÄMPFUNG VON FETTSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN UND IHREN FOLGEERKRANKUNGEN DGFF (LIPID-LIGA) E.V.

Zusammenfassung: Lipoprotein (a) [Lp(a)] ist ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor. In Studien konnte bisher gezeigt werden, dass ab einer Lp(a)-Massenkonzentration [Lp(a)-M] von > 30 mg/dl kardiovaskuläre Ereignisse signifikant zunehmen können. Es ist schon länger bekannt, dass die Messergebnisse selbst bei einem Vergleich der bisher etablierten laborchemischen Methoden aufgrund deren fehlender Standardisierung und der teilweise niedrigen Präzision und hohen Varianz für die Lp(a)-M-Bestimmung aus einer Blutprobe zum Teil deutlich voneinander abweichen. Daher wurde auch in Deutschland kürzlich eine auf das WHO/IFCC-Referenzmaterial SRM2B rückführbare, isoformunabhängige und gut reproduzierbare Methode in die Labordiagnostik eingeführt, deren Konzentration allerdings in nmol/l, entsprechend der Einheit Anzahl der Lp(a)-Partikel [Lp(a)-P] pro Liter, angegeben wird. Bei einem Lp(a)-P > 75 nmol/l steigt das kardiovaskuläre Risiko deutlich an. Um diese neue Einheit (Anzahl/l) in die alte Einheit (Masse/l) möglicherweise umrechnen zu können, wurde ein Umrechnungsfaktor von 0,4167 ng/nmol angegeben. Angesichts der Heterogenität der Lp(a)-Partikel mit den vorhandenen unterschiedlichen Kettenlängen des Apolipoprotein A, der unterschiedlichen Lipoproteingröße und Lipidzusammensetzung sowie der unterschiedlichen Größe des LDL-Cholesterinanteils des Lp(a) kann dieser Umrechnungsweg nur fehlerhaft sein, was auch durch eigene Vergleichsmessungen gezeigt werden konnte. Daher sollten therapeutische Konsequenzen aus einer Umrechnung von einer in die andere Lp(a)-Konzentration, wie die Indikation zur Lipoproteinapherese (LA), möglichst vermieden werden. Die deutsche Arbeitsgruppe Apherese empfiehlt daher, dass die Indikation zur LA bei betroffenen Patienten für die Lp(a)-M-Methode weiterhin ab ≥ 60 mg/dl, wie vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegt, besteht. Bei der neu eingeführten Lp(a)-P-Methode sollte die Indikation unter Zugrundelegung bisheriger Studienergebnisse ab ≥ 120 nmol/l liegen, sofern die weiteren klinischen Voraussetzungen für eine LA-Therapie erfüllt sind.

Schlüsselwörter: Lipoprotein (a), Lp(a)-Messmethoden, Lp(a)-Masse, Lp(a)-Partikelanzahl, Lipoproteinapherese

¹ Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR, Göttingen

² Zentrum für Zentrum für Nieren-, Hochdruck- und Stoffwechselerkrankungen, Hannover

³ MVZ wagnerstippe für Laboratoriumsmedizin und Pathologie, Göttingen

⁴ Medizinische Klinik II, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt

⁵ Apherese Forschungsinstitut, Köln

⁶ Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Einleitung

Lipoprotein (a) [Lp(a)] wurde 1963 durch Berg [1] entdeckt und seitdem häufig in Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereignissen gebracht. Unter anderem erst in der „Copenhagen City Heart Studie“ konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen erhöhter Lp(a)-Konzentration und kardiovaskulären Ereignissen gefunden und damit Lp(a) als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor gesichert werden [2]. Als Grenzwert wurde 30 mg/dl für die verwendete Lp(a)-Massenmessmethode [Lp(a)-M] angegeben, wobei schon ab 50 mg/dl das kardiovaskuläre Risiko deutlich ansteigen kann (> 80. Perzentile) [3, 4]. Je höher die Lp(a)-Konzentration ist, desto höher ist auch das kardiovaskuläre Risiko [5].

Bisher wurde in Deutschland die Lp(a)-Masse mit klinisch-chemischen Methoden gemessen, deren Ergebnisse sich häufig untereinander unterscheiden: Ungenauigkeit der nephelometrischen Methoden, unterschiedliche Bindungsstellen der in den Messmethoden verwendeten Antikörper an den Apolipoprotein-A[Apo(a)]-Isoformen und durch die variable Anzahl von Kringel-IV-Domänen verbundenen unterschiedlichen Größen von Apo(a) (187 bis >662 kDa) [6, 7]. Bei allen verwendeten Lp(a)-Messmethoden ist das Grundprinzip gleich: Antikörper binden an den Kringel-Typ IV2 des Apo(a), wobei mehr Antikörper an eine Apo(a)-Kette binden, je länger diese Molekülkette ist. So erklärt sich hieraus schon der Unterschied in den Messergebnissen bei gleicher Lp(a)-Konzentration aber unterschiedlichen Antikörpern in den eingesetzten Methoden, da diese an unterschiedlichen Stellen der Apo(a)-Kette binden (Dr. Thode, persönliche Mitteilung). Es ist bekannt, dass kurzkettige Kringel-IV2-Apo(a) zu höheren Lp(a)-Konzentrationen führen [6, 8, 9]. Wie groß allerdings der Anteil dieser kurzkettigen Lp(a)-Partikel an der Gesamt-Lp(a)-Partikelkonzentration ist, kann nicht sicher gemessen werden. Auch hieraus ergibt sich eine erhebliche Messungenauigkeit der Lp(a)-Konzentration: Je nach Kettenlänge des Kringel IV2 ergeben sich unterschiedliche Konzentrationen [10]. Da die Konzentration von Lp(a) genetisch determiniert ist, wäre eigentlich zu erwarten, dass sie beim einzelnen Patienten konstant bleibt. Verlaufsmessungen von Lp(a) zeigen signifikante Abweichungen der Werte, die nicht nur durch die Messungenauigkeit, sondern z. B. bei Frauen in der Postmenopause wegen zunehmenden Hormondefizits ansteigen können [11].

Um diese methodische Messungenauigkeit zu verbessern, wurde in Deutschland durch die Firmen Roche (Roche Diagnostics International Ltd, Schweiz) und DiaSys (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Deutschland) eine neue Lp(a)-Messmethode mit verbesserter nephelometrischer Messgenauigkeit (Wiederholpräzision: Variationskoeffizient 1,2%; Zwischenpräzision: Variationskoeffizient 1,7%) soweit bekannt eingeführt, die auch dem WHO-Standard entspricht [12]. Diese Messmethode beruht ebenfalls auf polyklonalen Antikörpern, die allerdings von den Lp(a)-Isoformen unabhängig sind, da hier Antikörper spezifisch an Kringel-Typ IV4 binden, das nur einmal in einer Apo(a)-Kette vorkommt [12, 13]. Aus diesem Grund kann die Konzentration in nmol/l, Anzahl der Partikel (Avogadro Zahl) pro l, angegeben werden. Der obere Grenzwert ist mit 75 nmol/l, basierend auf den Untersuchungsergebnissen der

Framingham-Studie, angegeben, da ab diesem Wert (Cut-off-Grenze) mit kardiovaskulären Ereignissen gerechnet werden muss. Dies entspricht der 80. Perzentile der kaukasischen Normalbevölkerung [13]. Anzumerken ist, dass Kaukasier und Asiaten im Durchschnitt die niedrigsten Lp(a)-Konzentrationen besitzen. Im Vergleich hierzu sind die mittleren Lp(a)-Konzentrationen bei Afrikanern oder Indern um das 2- bis 4-Fache erhöht. Bis zu 68 % der schwarzen Bevölkerung, aber nur ca. 20 % der Kaukasier haben Lp(a)-Werte > 75 nmol/l. Unklar bleibt bisher, ob diese Unterschiede bei den unterschiedlichen ethnischen Gruppen auch mit einem unterschiedlichen kardiovaskulären Risiko verbunden sind. Es gibt aber Hinweise aus einzelnen Publikationen, dass auch für niedrigere Grenzwerte vasculäre Risiken bestehen können [14].

Vergleichbarkeit der Methoden

Um eine Vergleichbarkeit beider Lp(a)-Konzentrationseinheiten z. B. von nmol/l in mg/dl zu erreichen, wurde seitens eines Herstellers ein Umrechnungsfaktor von 0,4167 ng/nmol angegeben. In der kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit von McConnell et al. wurde schon dieser Umstand, Partikelanzahl in Masse umzurechnen bzw. vice versa, als inkorrekt angesehen [10]. Auch Vergleichsmessungen der alten und der neuen Methode (Prof. Julius, persönliche Mitteilung) zeigen, dass eine Umrechnung nicht möglich ist. Dennoch besteht eine gute Korrelation zwischen beiden Methoden, auch bei Patienten mit sehr hohen Lp(a)-Konzentrationen.

Bisher verwendeten wichtige klinische Studien die Lp(a)-M-Methode [2], während die neue WHO-Lp(a)-Methode bisher noch nicht zur Risikostratifizierung für kardiovaskuläre Ereignisse in größeren Patientenkollektiven verwendet wurde [13]. Nach den Untersuchungen von der Gruppe um S.M. Marcovina steigt das kardiovaskuläre Risiko der untersuchten Patienten weit über das 80. Perzentilniveau bei Kaukasier unabhängig vom Geschlecht signifikant an, wenn die Lp(a)-Konzentration über 120 nmol/l liegt [15].

Diskussion

Im Jahr 2008 wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss Lp(a) als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor akzeptiert [16]: Bei Vorliegen unter anderem einer progredienten koronaren Herzkrankheit, zerebrovaskulären Erkrankung und/oder peripheren Verschlusskrankheit sowie einer Lp(a)-Konzentration > 60 mg/dl sind die Voraussetzungen für die Durchführung einer Lipoproteinapherese (LA) bei den betroffenen Patienten erfüllt. Schon bei der Festlegung des Grenzwertes von > 60 mg/dl hatte man die Unschärfe dieser Lp(a)-Messmethoden mit berücksichtigt: $-30 \text{ mg/dl} + 2s$ -Schrankenbreite der Methode. Als die Therapierichtlinien bei isoliert erhöhter Lp(a)-Konzentration für die Indikation zur LA erstellt wurden, lag zum damaligen Zeitpunkt in Deutschland für die Indikation zur LA nur die Lp(a)-M-Methode vor [16].

Wie ist nun mit der neuen Lp(a)-P-Messmethode für die Indikation zur LA zu verfahren?

Da diese Lp(a)-Messmethode eine größere Präzision als die älteren Messmethoden aufweist [17], liegt die > 80. Perzentile unter Berücksichtigung der Framingham-Daten für den kar-

diovasculären Risikobereichs sicher bei > 120 nmol/l [15]. Seit 2003 wurde bei den älteren Lp(a)-M-Methoden für kardiovaskuläre Erkrankungen ein Cut-off bei 60 mg/dl in Deutschland angenommen [16]. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus der „Copenhagen City Heart Study“ hat die European Atherosclerosis Society (EAS)/European Society of Cardiology (ESC) vor kurzem das kardiovaskuläre Risiko für Lp(a)-Konzentrationen bereits schon bei > 50 mg/dl gesehen und dies in die Leitlinien aufgenommen [3, 18]. In der Arbeitsgruppe Apherese sowie im wissenschaftlichen Beirat des Deutschen Lipoproteinapherese Registers wurde für die Lp(a)-P-Messmethoden der Grenzwert von > 120 nmol/l festgelegt, da ab diesem Grenzwert definitiv ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Berücksichtigung der Untersuchungen von Marcovina et al. besteht [10, 12, 15]. Damit ergibt sich unter Zugrundelegung der oben genannten Annahmen eine Indikation zur LA bei Vorliegen von progredienten kardiovaskulären Affektionen ab einer Lp(a)-P von > 120 nmol/l.

Zukünftige größere Studien an Risikopatienten müssen zeigen, dass die bisherigen Annahmen, die für die alten Lp(a)-M-Methoden galten, auch für die neuen Lp(a)-P-Methoden gelten [19]. Aufgrund der Heterogenität von Lp(a) sind weitere, noch spezifischere Methoden in der Entwicklung. Diese müssen allerdings ihre Alltagstauglichkeit erst noch beweisen [20, 21].



PD Dr. Volker J.J. Schettler
Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR
An der Lutter 24, 37075 Göttingen
v.schettler@nz-goe.de

Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates des Deutschen Lipoproteinapherese-Registers (DLAR) sind: Anja Vogt (München), Beate R. Jaeger (Mühlheim/Ruhr), Franz Heigl (Kempten), Peter Grützmacher (Frankfurt/Main), Klaus-Peter Mellwig (Bad Oeynhausen), Frank van Buuren (Bad Oeynhausen), Ulrich Julius (Dresden), Hans-Ulrich Klör (Gießen), Eberhard Roeseler (Hannover) – Sprecher: Volker J.J. Schettler (Göttingen).

Literatur

- Berg K. A New Serum Type System in Man--the Lp System. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963;59:369-82
- Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A et al. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2008;117:176-84
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31:2844-53
- Hung MY, Tsimikas S. What is the ultimate test that lowering lipoprotein(a) is beneficial for cardiovascular disease and aortic stenosis? *Curr Opin Lipidol.* 2014;25:423-30
- Tselmin S, Julius U, Muller G et al. Cardiovascular events in patients with increased lipoprotein (a) - retrospective data analysis in an outpatient department of lipid disorders. *Atheroscler Suppl.* 2009;10:79-84
- Albers JJ, Marcovina SM, Lodge MS. The unique lipoprotein(a): properties and immunochemical measurement. *Clin Chem.* 1990;36:2019-26
- Marcovina SM, Albers JJ, Gabel B et al. Effect of the number of apolipoprotein(a) kringle 4 domains on immunochemical measurements of lipoprotein(a). *Clin Chem.* 1995;41:246-55
- Albers JJ, Hazzard WR. Immunochemical quantification of human plasma Lp(a) lipoprotein. *Lipids.* 1974;9:15-26
- Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato Get al. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 1981;38:51-61
- McConnell JP, Guadagno PA, Dayspring TD et al. Lipoprotein(a) mass: a massively misunderstood metric. *J Clin Lipidol.* 2014;8:550-3
- Davison S, Davis SR. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2470-8
- Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM et al. Use of a reference material proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein(a). *Clin Chem.* 2000;46:1956-67
- Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem.* 2003;49:1785-96.
- Jones GT, van Rij AM, Cole J et al. Plasma lipoprotein(a) indicates risk for 4 distinct forms of vascular disease. *Clin Chem.* 2007;53:679-85
- Lamon-Fava S, Marcovina SM, Albers JJ et al. Lipoprotein(a) levels, apo(a) isoform size, and coronary heart disease risk in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res.* 2011;52:1181-7
- Schettler V, Neumann CL, Hulpke-Wette Met al. Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2012;7(Suppl 1):15-9
- Dati F, Tate JR, Marcovina SM et al. First WHO/IFCC International Reference Reagent for Lipoprotein(a) for Immunoassay--Lp(a) SRM 2B. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42:670-6
- Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011;217 Suppl 1:S1-44
- Albers JJ, Slee A, O'Brien KD et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1575-9
- Guadagno PA, Summers Bellin EG, Harris WS et al. Validation of a lipoprotein(a) particle concentration assay by quantitative lipoprotein immunofixation electrophoresis. *Clin Chim Acta.* 2015;439:219-24
- Lassman ME, McLaughlin TM, Zhou H et al. Simultaneous quantitation and size characterization of apolipoprotein(a) by ultra-performance liquid chromatography/mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2014;28:1101-6