

Lipoprotein(a): Was ist gesichert?

Hubert Scharnagl

**Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik
Medizinische Universität Graz**

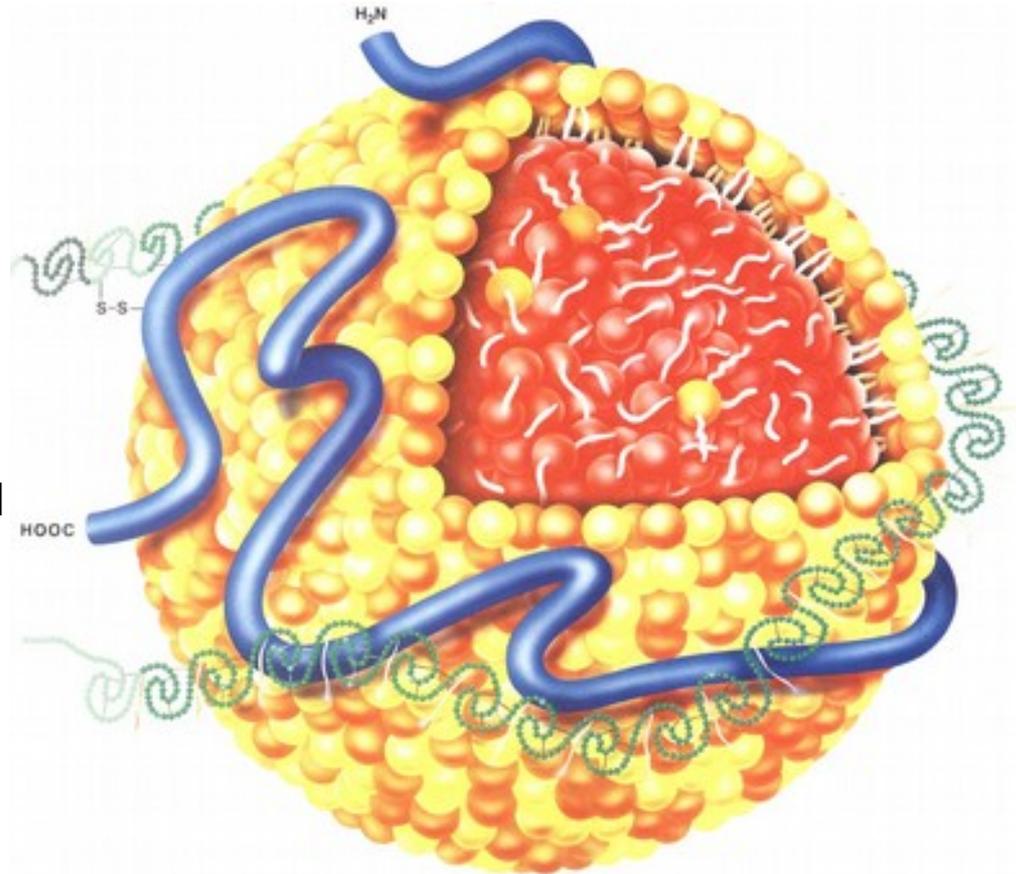
Biomarker der kardiorenenalen Achse, Würzburg, 23.1.2016

Lipoprotein (a): Was ist gesichert?

- ▶▶ **Was ist Lp(a)?**
- ▶▶ **Warum soll Lp(a) gemessen werden?**
- ▶▶ **Wann soll Lp(a) gemessen werden?**
- ▶▶ **Wie kann hohes Lp(a) therapiert werden?**
- ▶▶ **Wie kann Lp(a) gemessen werden?**

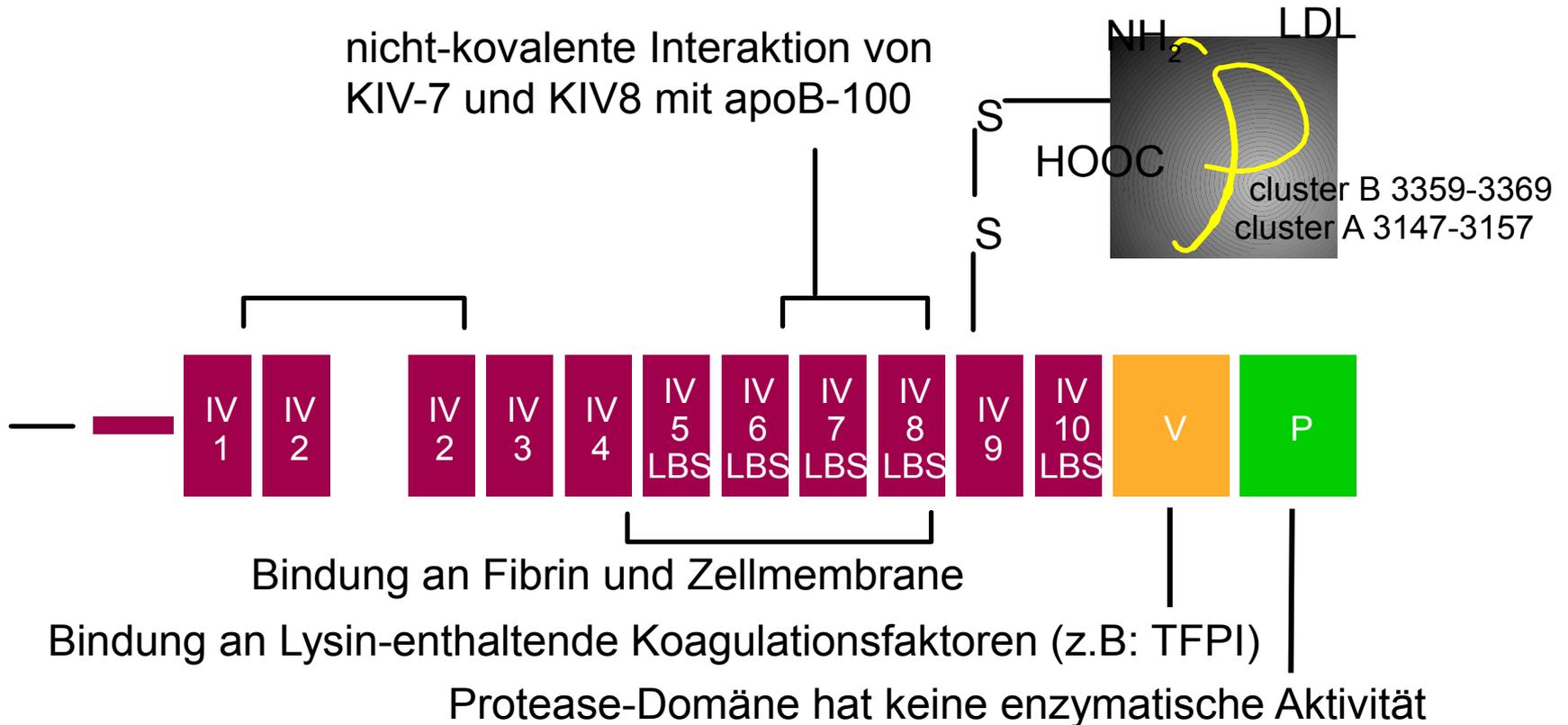
Was ist Lipoprotein (a) ?

- LDL plus Apo (a)
- Apo (a) und Apo B-100 sind verknüpft durch Disulfidbindung
- Apo (a) ist homolog zu Plasminogen
- Apo (a) hat keine fibrinolytische Aktivität



Lipoprotein (a): Struktur

Disulfidbindung zwischen Cys4326 des ApoB-100 und Cys4057 of KIV-9



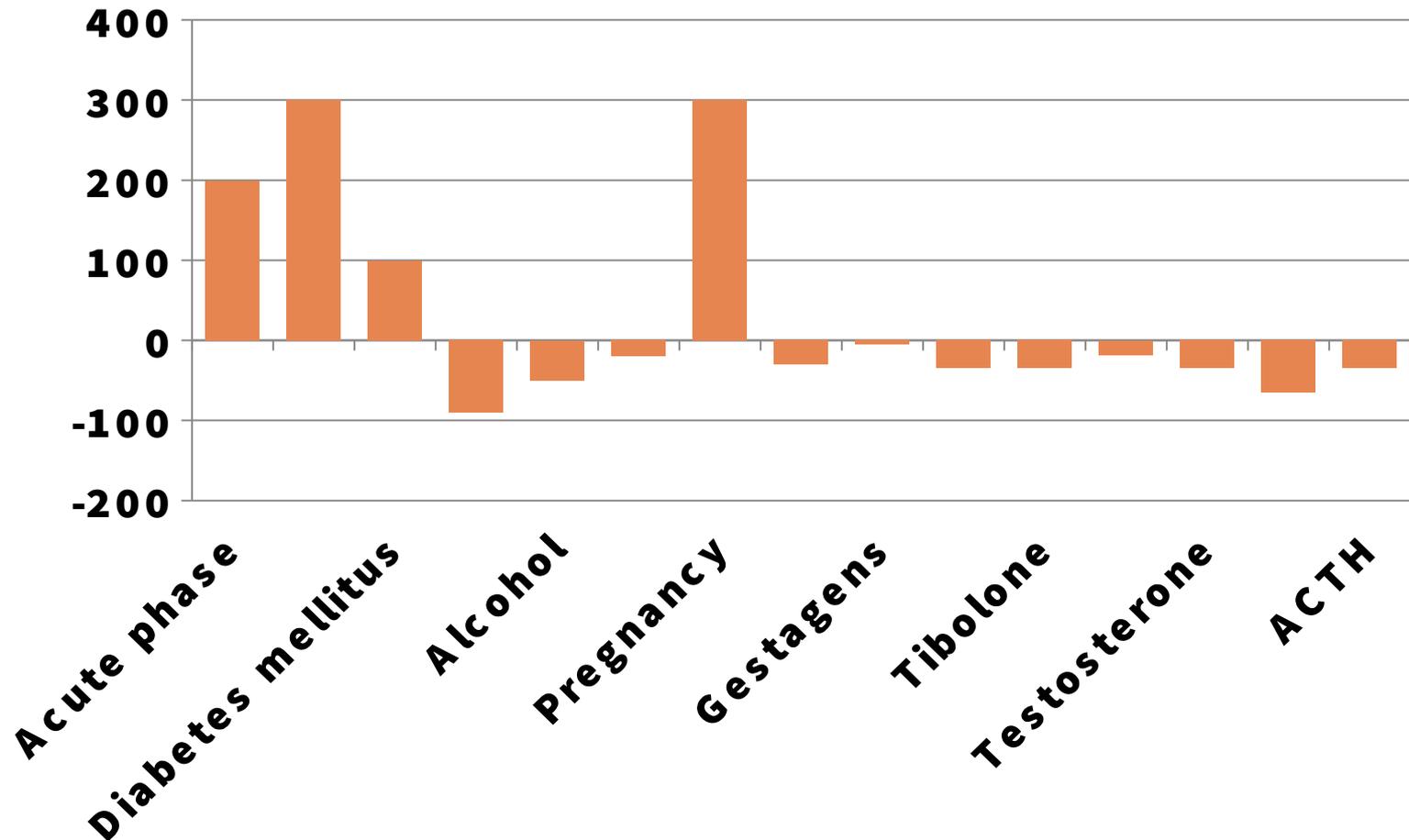
Lipoprotein (a): Metabolismus und Plasmakonzentration

- Synthese des apolipoprotein (a) findet in der Leber statt.
- Kopplung von Apo(a) an LDL-Partikel intra- oder extrazellulär?
- Abbau des Lipoprotein (a) vorwiegend in der Niere

Die Plasmakonzentration des Lp(a):

- ist zu einem großen Teil genetisch determiniert
 - es besteht eine inverse Korrelation zwischen Plasmakonzentration und Länge des apolipoprotein (a)
- ist 2-3-fach erhöht bei Nierenfunktionsstörungen
- ist durch Lebensstil kaum beeinflussbar

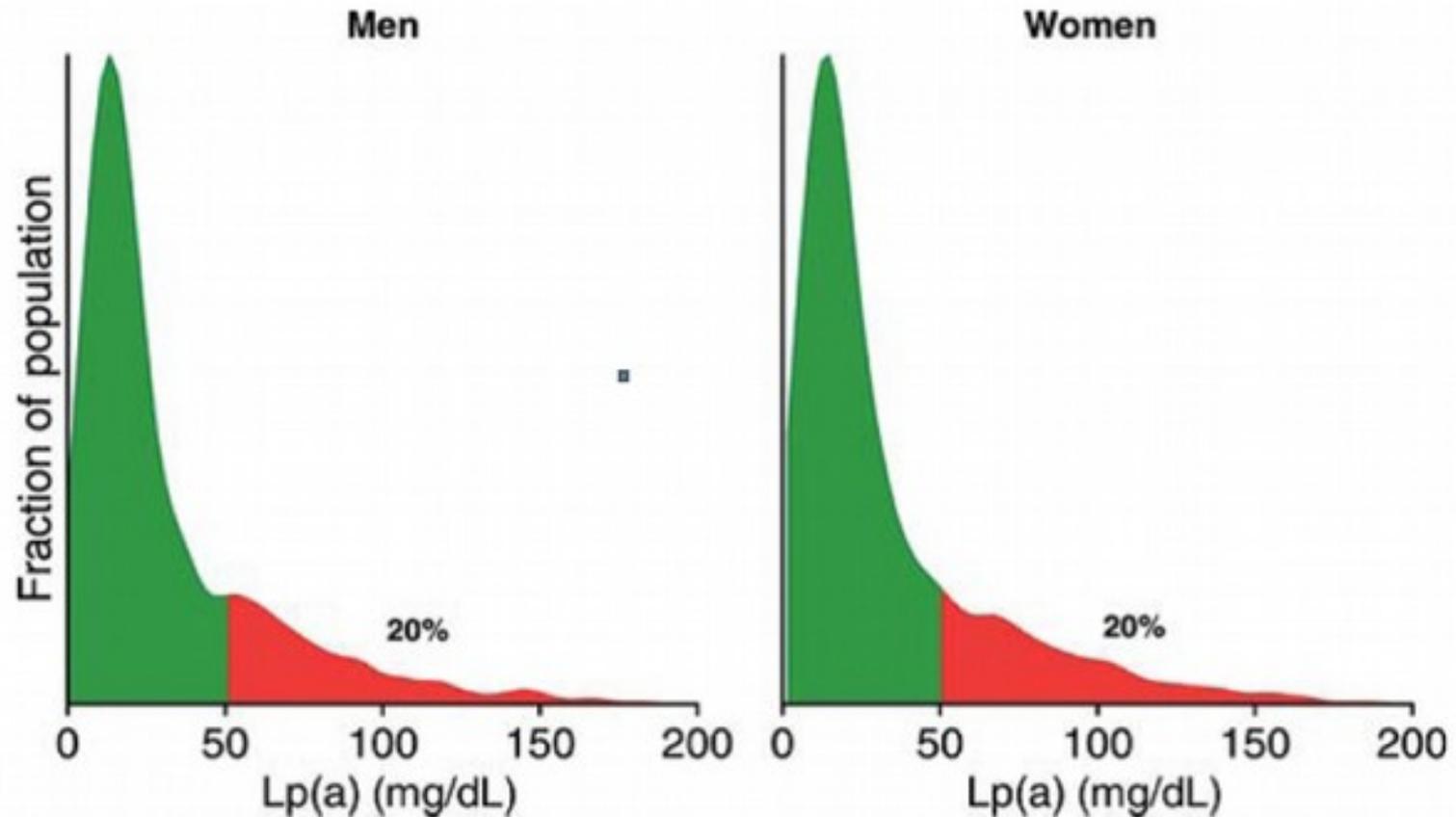
Lipoprotein (a): Einfluss nicht-genetischer Faktoren



Kostner K, März W, Kostner G 2013 Nov;34(42):3268-76.

Lipoprotein (a): Plasmakonzentration bei Kaukasiern

Copenhagen General Population Study, n = ca. 6000



Nordestgaard et al 2010, Eur Heart J 31:2844-2853

Lipoprotein (a): Was ist gesichert?

- ▶▶ Was ist Lp(a)?
- ▶▶ **Warum soll Lp(a) gemessen werden?**
- ▶▶ Wann soll Lp(a) gemessen werden?
- ▶▶ Wie kann erhöhtes Lp(a) therapiert werden?
- ▶▶ Wie kann Lp(a) gemessen werden?

Lipoprotein (a) ist ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor

Grenzwert: 30 mg/dl

?

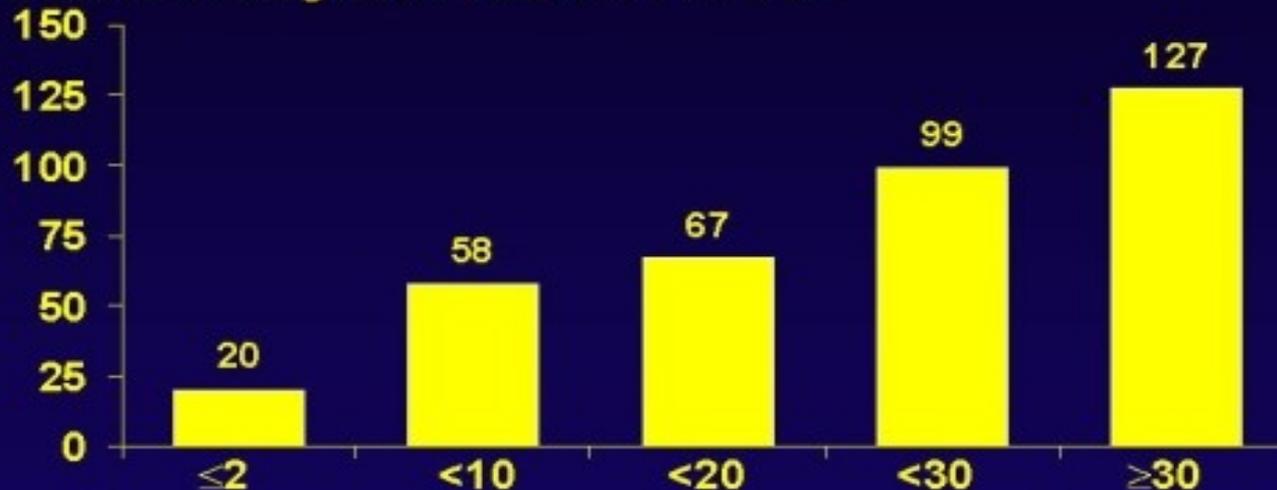
Lipoprotein (a): PROCAM



PROCAM Studie Herzinfarkt-Inzidenz in Abhängigkeit vom Lp(a)



beobachtete Ereignisse/1000 in 10 Jahren



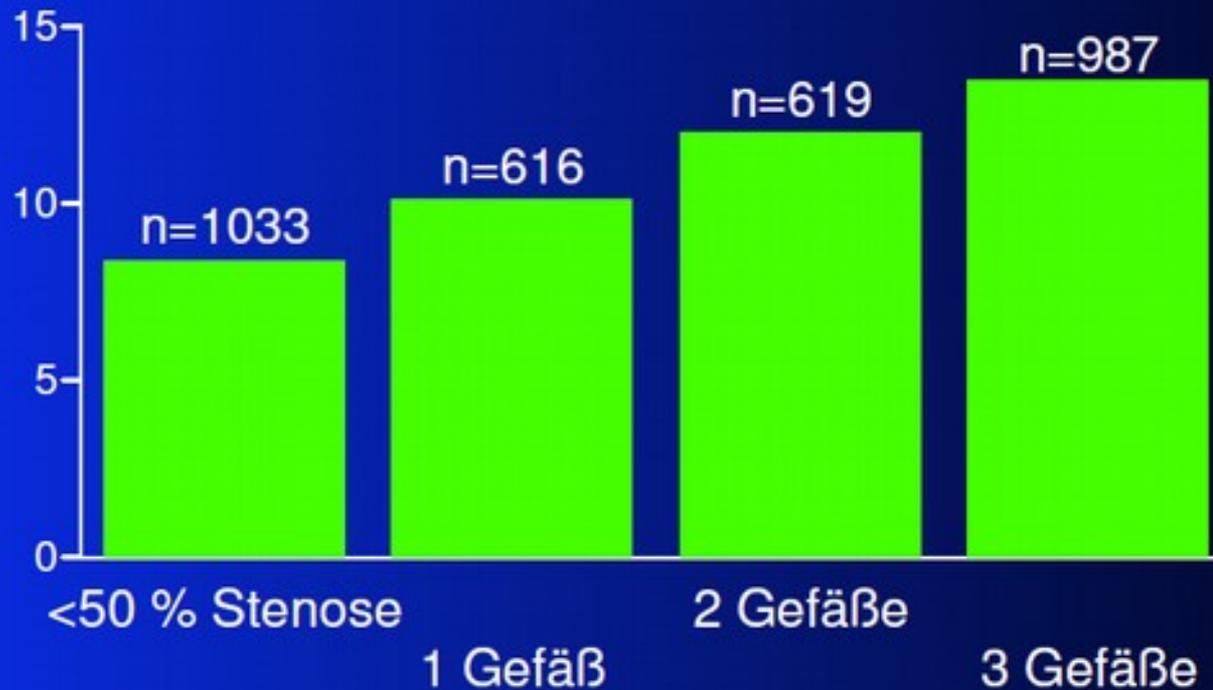
Prävalenz: 32% 40% 11% 9% 8%

Lipoprotein(a) mg/dl

44 koronare Ereignisse bei 788 Männern im Alter von 35-65 Jahren

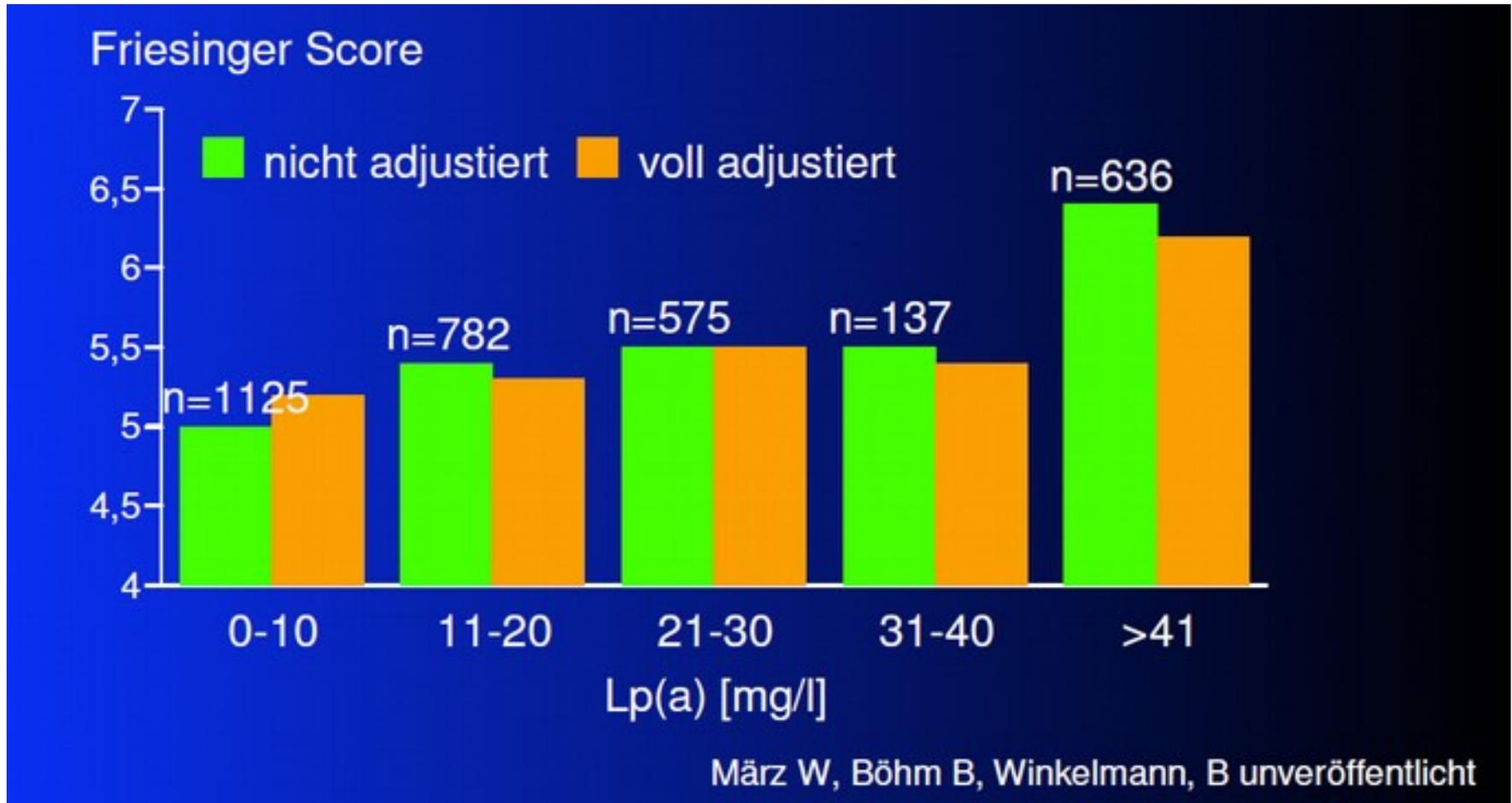
Lipoprotein (a): LURIC - Studie

Geometrisches Mittel Lipoprotein (a) (mg/l)



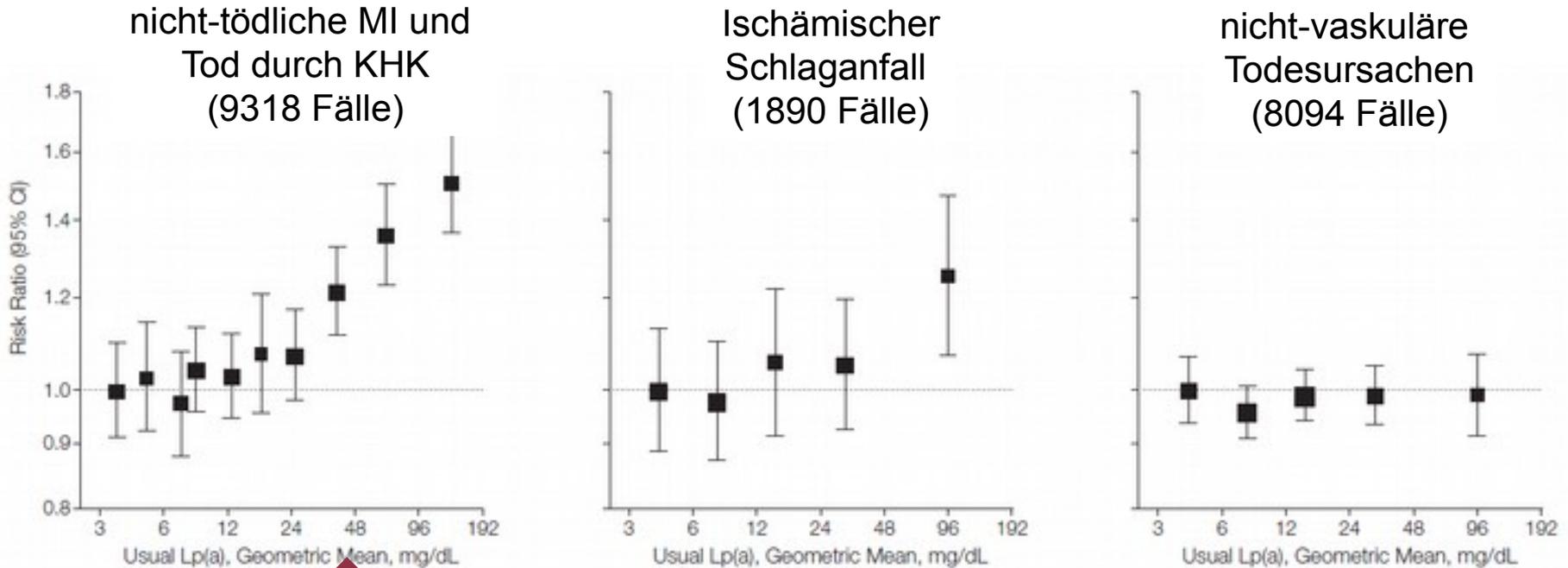
März W, Böhm B, Winkelmann, B unveröffentlicht

Lipoprotein (a): LURIC - Studie



Lipoprotein (a): Kardiovaskuläres Risiko

Meta-Analyse: 36 prospektive Studien, n > 126.000



**Grenzwert zwischen
30 und 50 mg/dl**

adjustiert für Alter und Geschlecht

Emerging Risk Factors Collaboration, JAMA 2009; 302:412-423

Lipoprotein (a): Was sagen die Guidelines?



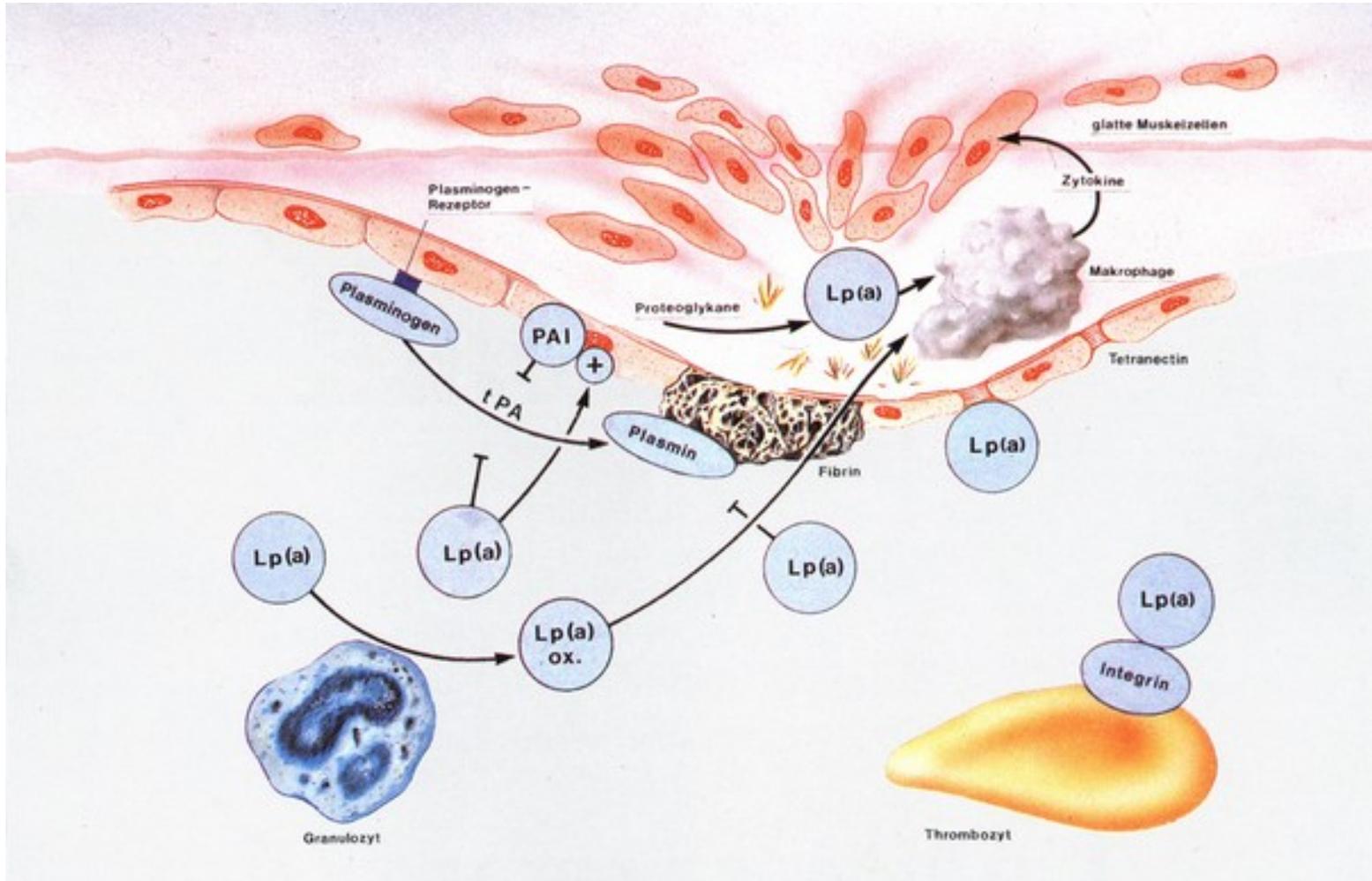
European Atherosclerosis Society (EAS) Consensus Panel:
(Nordestgaard et al, 2010 Eur Heart J, 31:2844-2853)

Lp(a) < 50 mg/dl sollte angestrebt werden bei mittlerem bis hohem Risiko

ACC/AHA Guidelines:
Stone et al, 2014 Circulation, 129:S1-S45

Lp(a) ist kein primäres Ziel für lipidsenkende Therapie

Warum ist Lipoprotein (a) atherogen ?

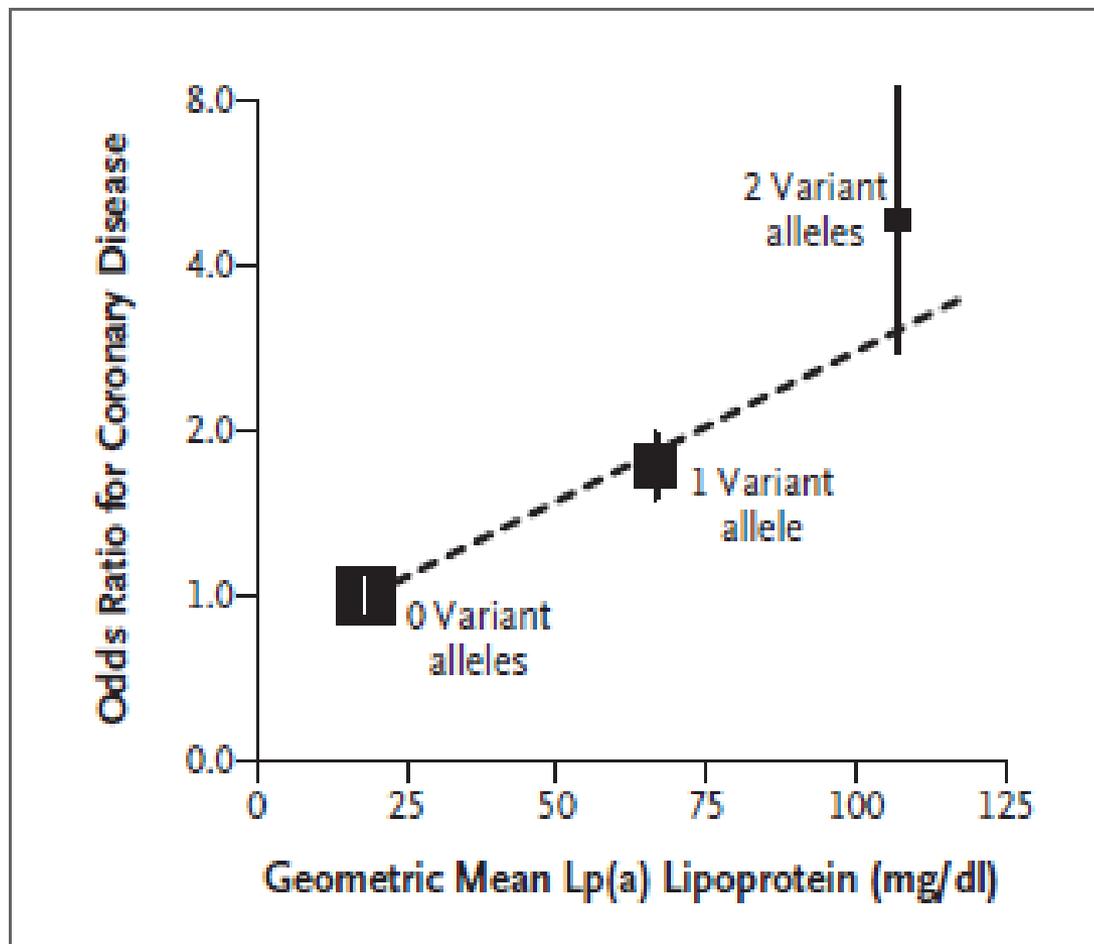


Ist Lipoprotein (a) ein kausaler Risikofaktor ?

Ist Lp(a) kausal ?

Genetische Varianten sind mit Lp(a) und dem Koronarrisiko assoziiert

3145 CAD cases vs. 3352 controls. Further, 4846 CAD cases vs 4594 controls



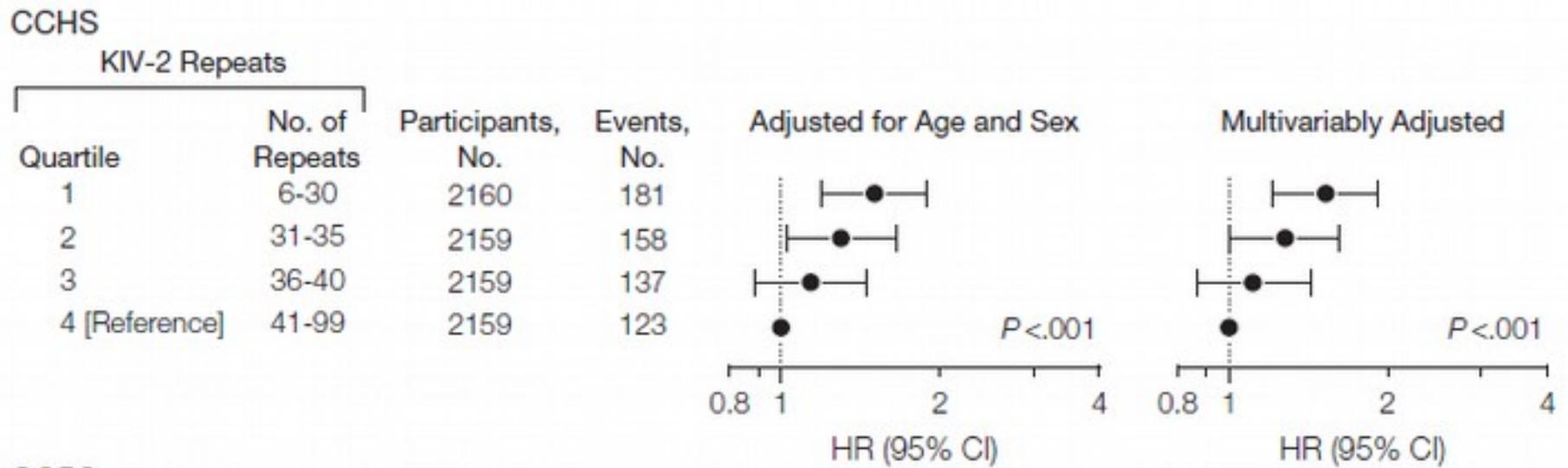
rs10455872:
OR 1.70

rs3798220:
OR 1.92

Clarke et al., NEJM
2009;361;2518-28

Genetically elevated Lp(a) and the risk of myocardial infarction

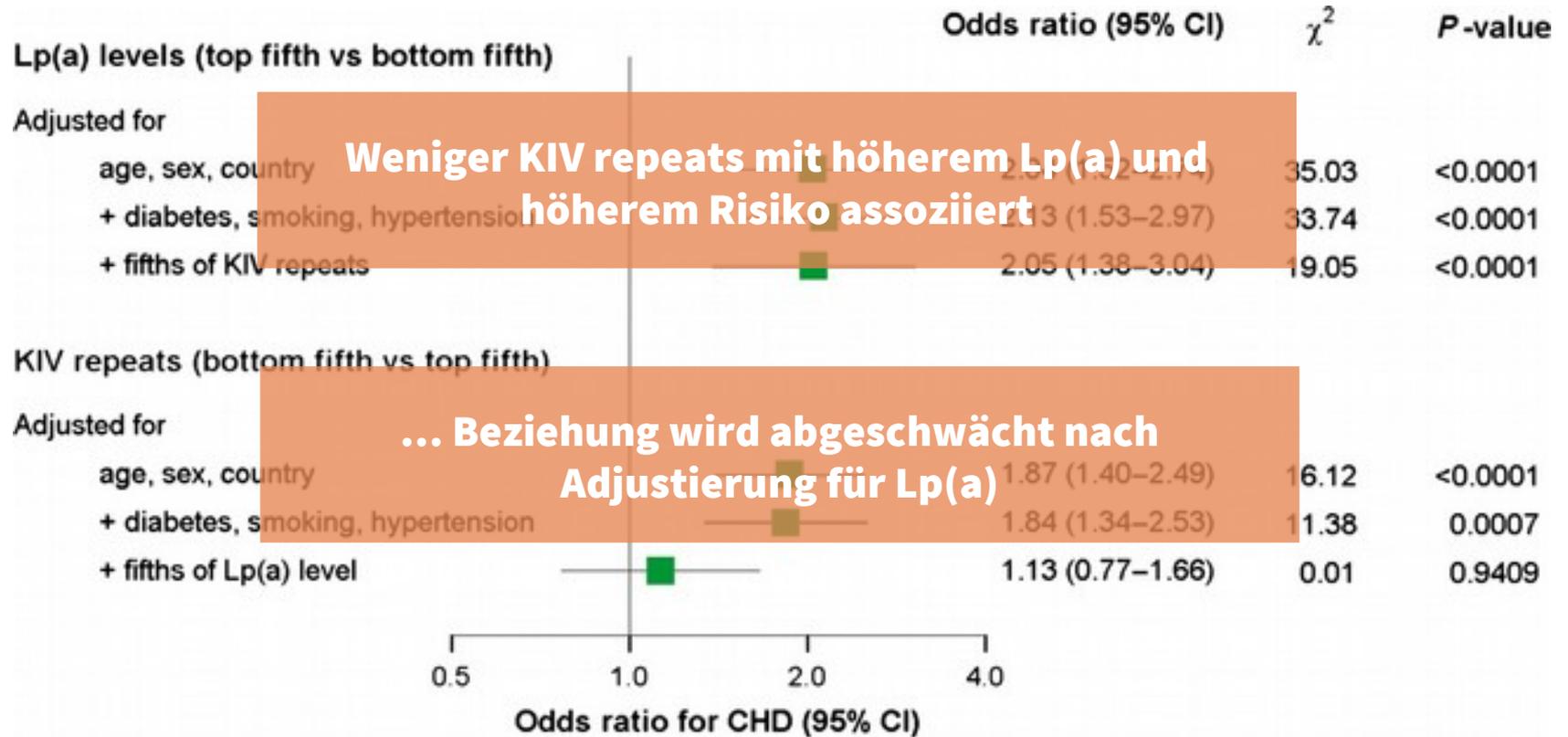
Kamstrup P et al, JAMA 2009, 301:2331-2339



Copenhagen City Heart Study, n = 8637, MI events = 599

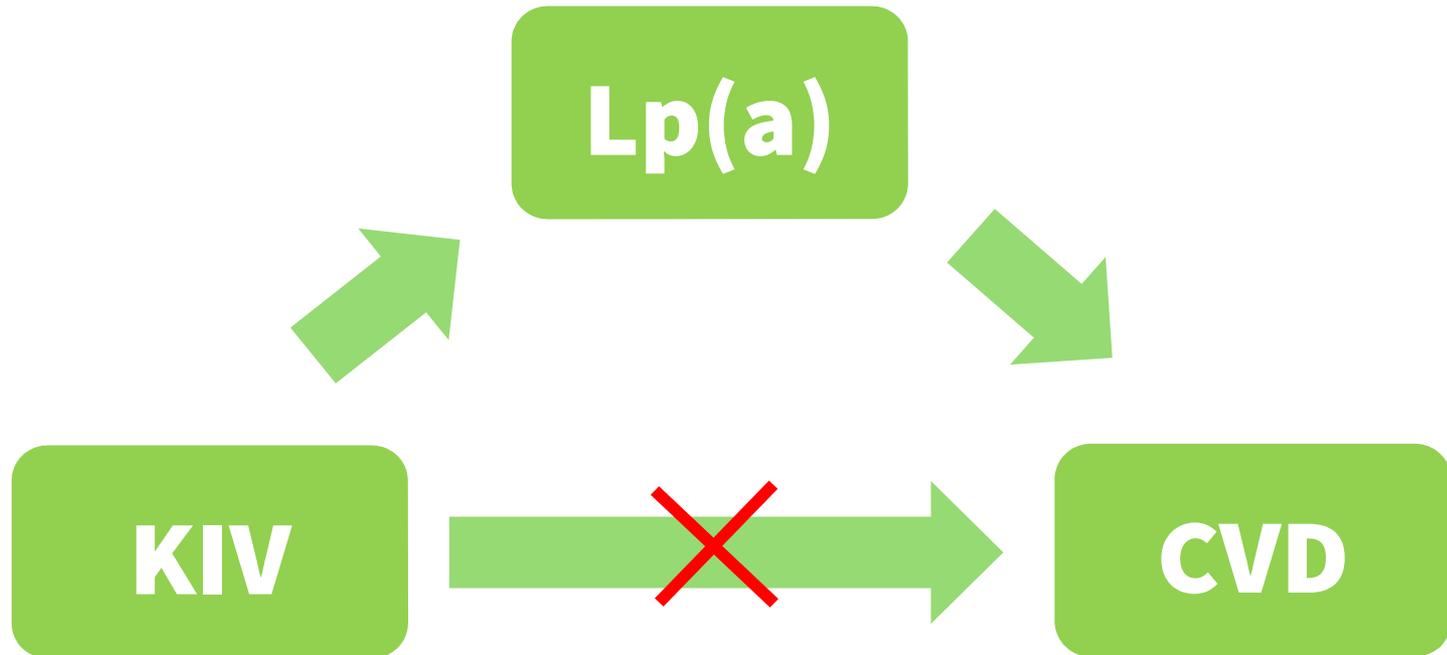


Macht die KIV Anzahl etwas aus?



Hopewell JC Journal of Internal Medicine, 2014, 276; 260–268

Macht die KIV Anzahl etwas aus?

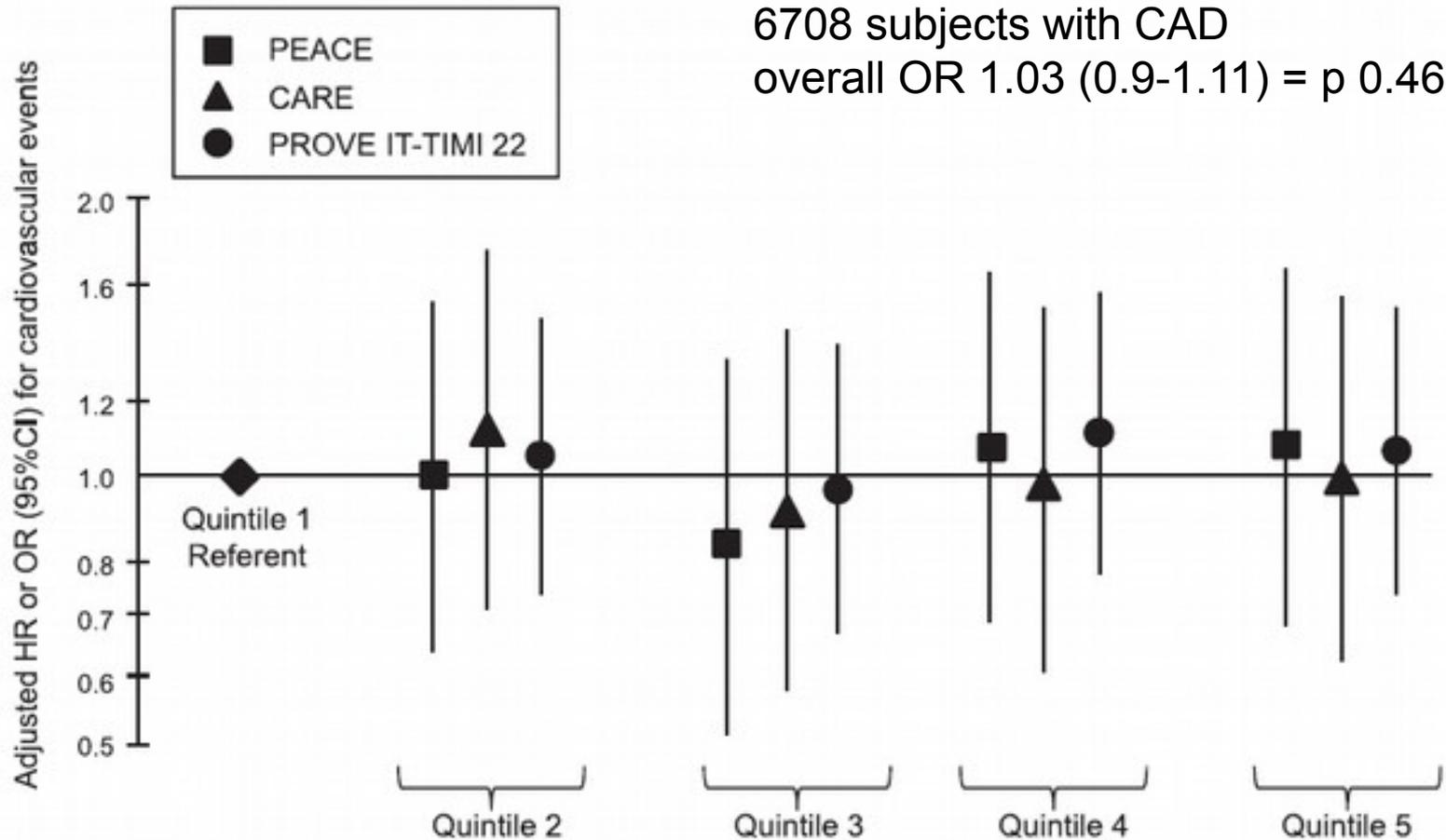


**Lp(a)-Konzentration bestimmt das KHK-Risiko,
weniger die apo(a)-Isoform ?**

Hopewell JC Journal of Internal Medicine, 2014, 276; 260–268



Lp (a): Risikostratifizierung bei KHK ?

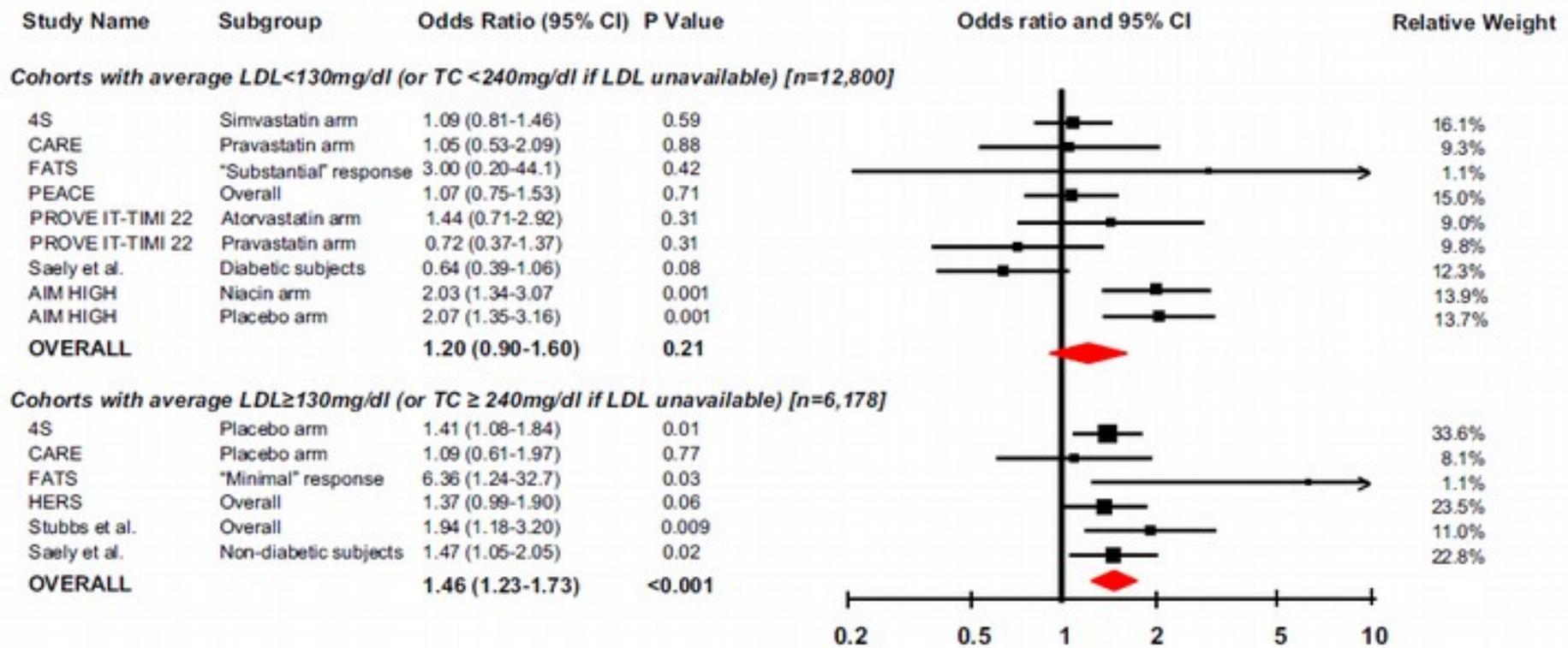


O'Donoghue, J Am Coll Cardiol 2014; 63:520-7

Lp(a) und Risiko für MACE stratifiziert nach LDL-Cholesterol: Sekundärprävention



N = 18978



O'Donoghue, J Am Coll Cardiol 2014; 63:520-7

Lipoprotein (a): Was ist gesichert?

- ▶▶ Was ist Lp(a)?
- ▶▶ Warum soll Lp(a) gemessen werden?
- ▶▶ **Wann soll Lp(a) gemessen werden?**
- ▶▶ Wie kann erhöhtes Lp(a) therapiert werden?
- ▶▶ Wie kann Lp(a) gemessen werden?

Wann soll Lp(a) gemessen werden ?

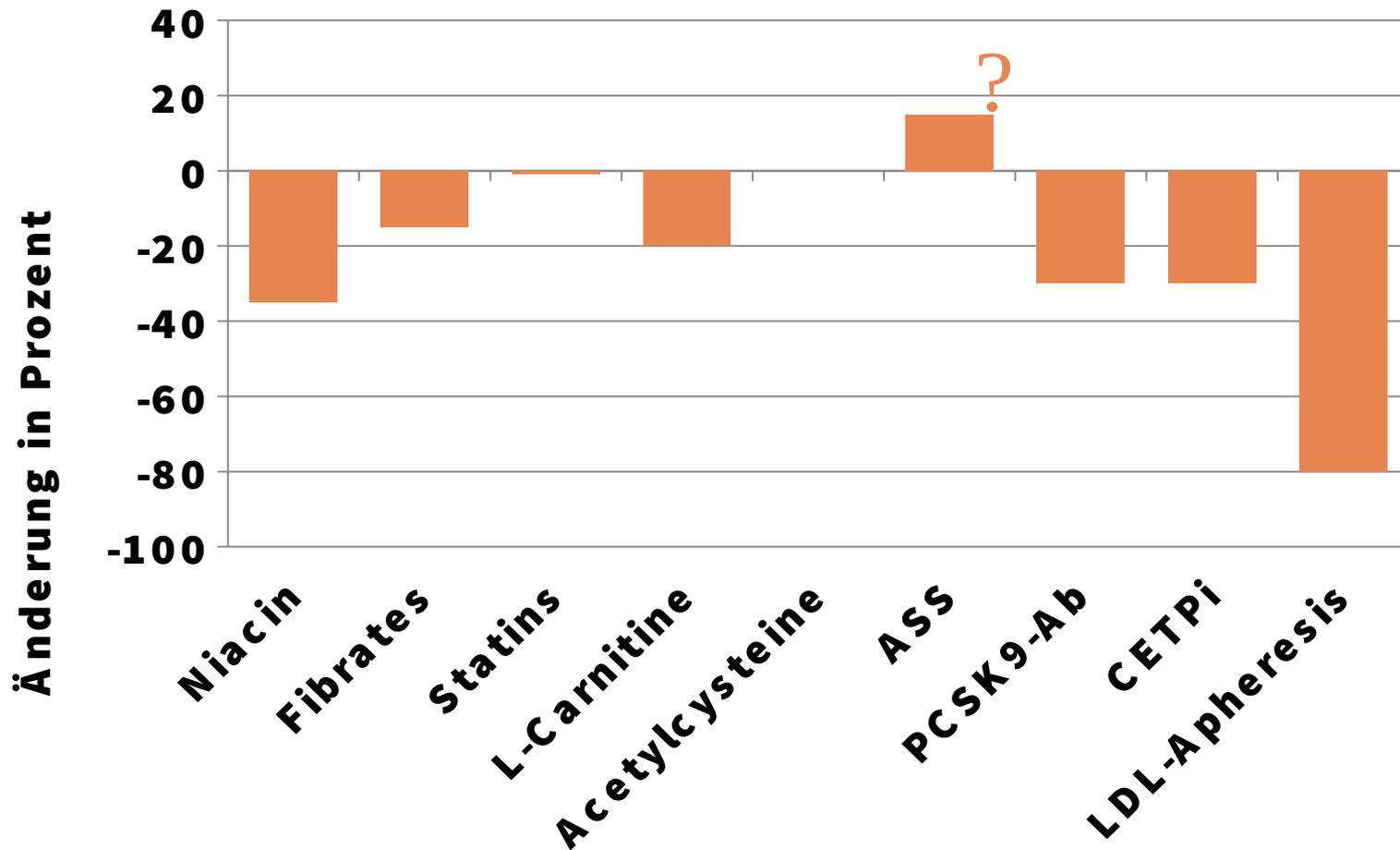
Patientengruppe	Konsequenz
Intermediäres bis hohes Risiko	LDL-C Zielwert absenken ?
Familiäre Hypercholesterolämie	LDL-C Zielwert absenken ?
„Unerklärte“ KHK ohne konventionelle Risikofaktoren	Lp(a) – spezifische Therapie (Apherese) ?
Rapid progrediente Atherosklerose	Lp(a) – spezifische Therapie (Apherese) ? ?

Kostner K, März W, Kostner G 2013 Nov;34(42):3268-76.

Lipoprotein (a): Was ist gesichert?

- ▶▶ Was ist Lp(a)?
- ▶▶ Warum soll Lp(a) gemessen werden?
- ▶▶ Wann soll Lp(a) gemessen werden?
- ▶▶ **Wie kann erhöhtes Lp(a) therapiert werden?**
- ▶▶ Wie kann Lp(a) gemessen werden?

Lp(a) und lipidsenkende Therapie

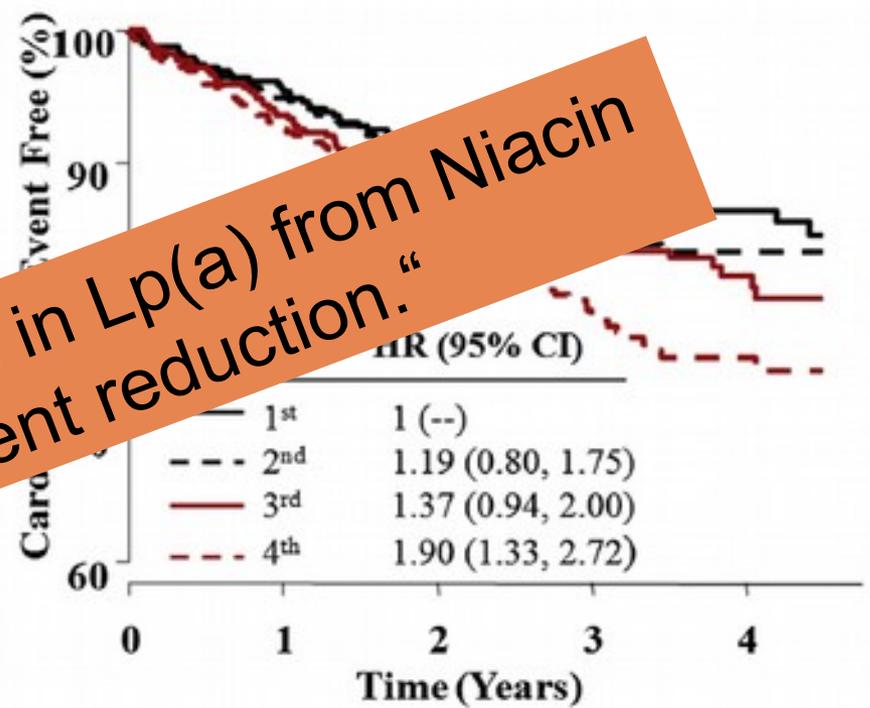
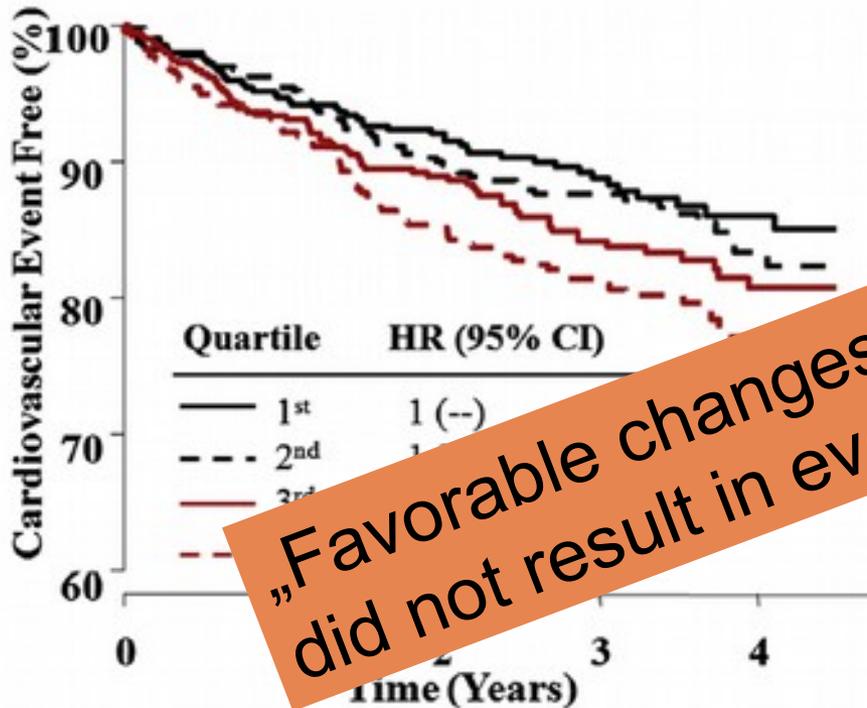


Kostner K, März W, Kostner G 2013 Nov;34(42):3268-76.

Niacin und Lp(a): AIM-HIGH

Statin + Placebo

Statin + Niacin



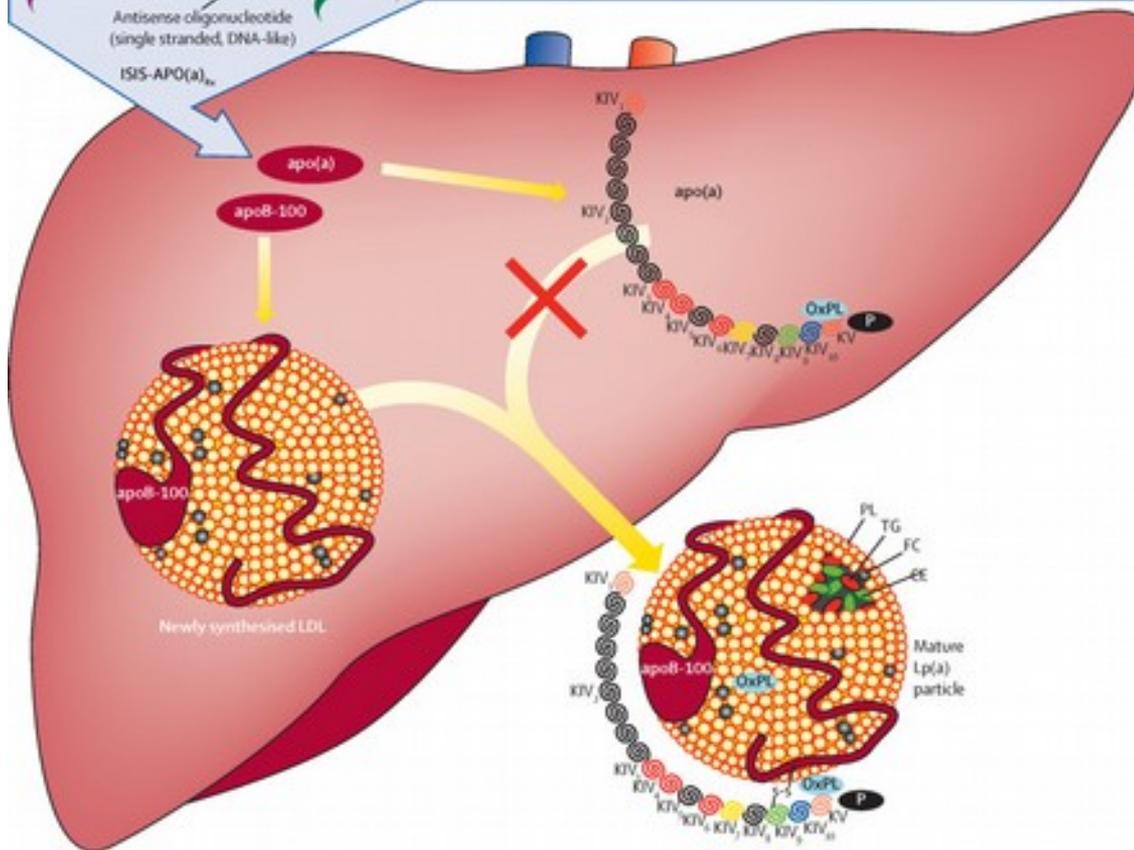
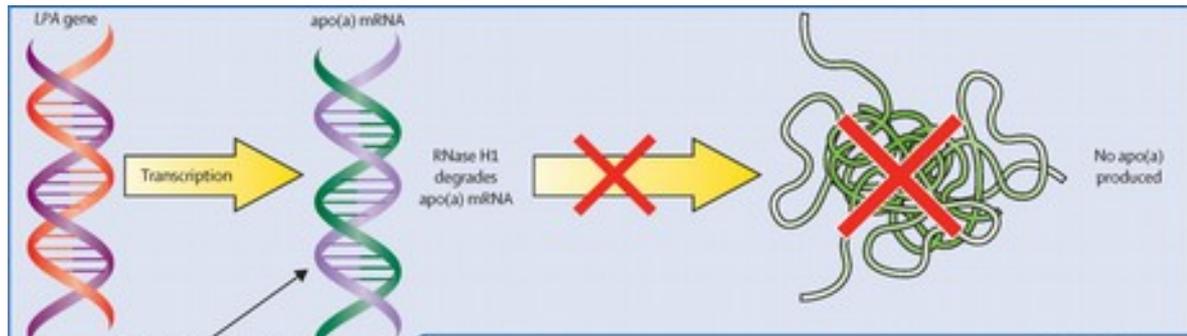
„Favorable changes in Lp(a) from Niacin did not result in event reduction.“

Albers JJ ; J Am Coll Cardiol 2013;62:1575–9

PCSK9 - Inhibitoren reduzieren Lp(a) in homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie

Mutation Status	UC LDL-C	Apolipoprotein B	Lipoprotein(a)*
Defective LDL receptor (n=6)	-22.9 (17.5)	-18.3 (14.9)	-10.0 (11.5)
Negative LDL receptor (n=2)	2.6 (3.7)	-4.5 (3.5)	-16.8 (8.0)

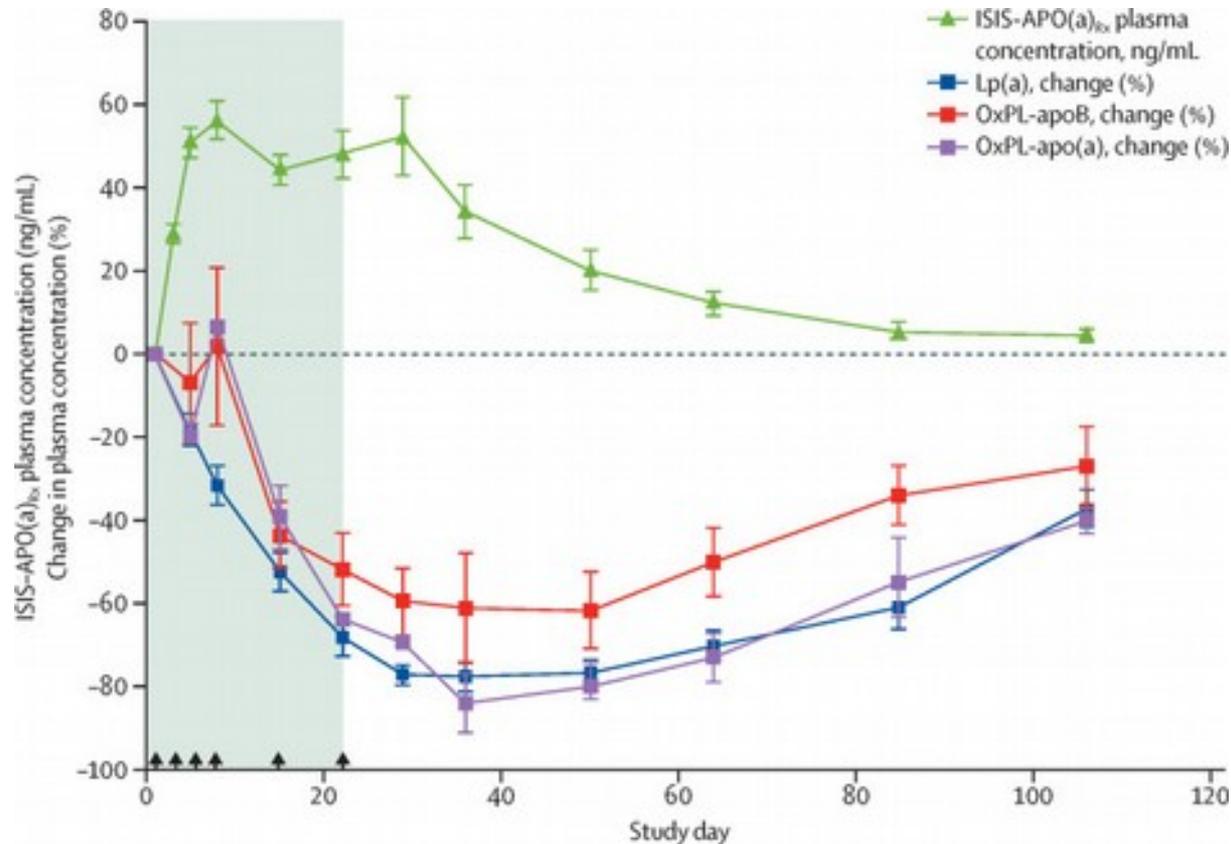
Stein E A et al. Circ 2013;128:2113-20



ISIS-APO(a)_{Rx} Antisense-Therapie



Spezifische Senkung von Lp(a): ISIS-APO(a)_{RX} Antisense-Therapie (Phase I Studie)



Tsimikis S et al, 2015 Lancet 386:1472-1483

Lipoprotein (a): Was ist gesichert?

- ▶▶ Was ist Lp(a)?
- ▶▶ Warum soll Lp(a) gemessen werden?
- ▶▶ Wann soll Lp(a) gemessen werden?
- ▶▶ Wie kann erhöhtes Lp(a) therapiert werden?
- ▶▶ **Wie kann Lp(a) gemessen werden?**

Lipoprotein (a): Messung

keine empfohlene Referenzmethode und kein allgemein konsentrierter Referenzstandard

- molare Masse und hydratisierte Dichte variiert über einen weiten Bereich
- Antikörper reagieren mit einer variablen Anzahl von Epitopen, abhängig von der apo(a)-Isoform
- Stabiler Primärstandard ist nicht verfügbar
- Messung der Masse oder der molaren Konzentration?

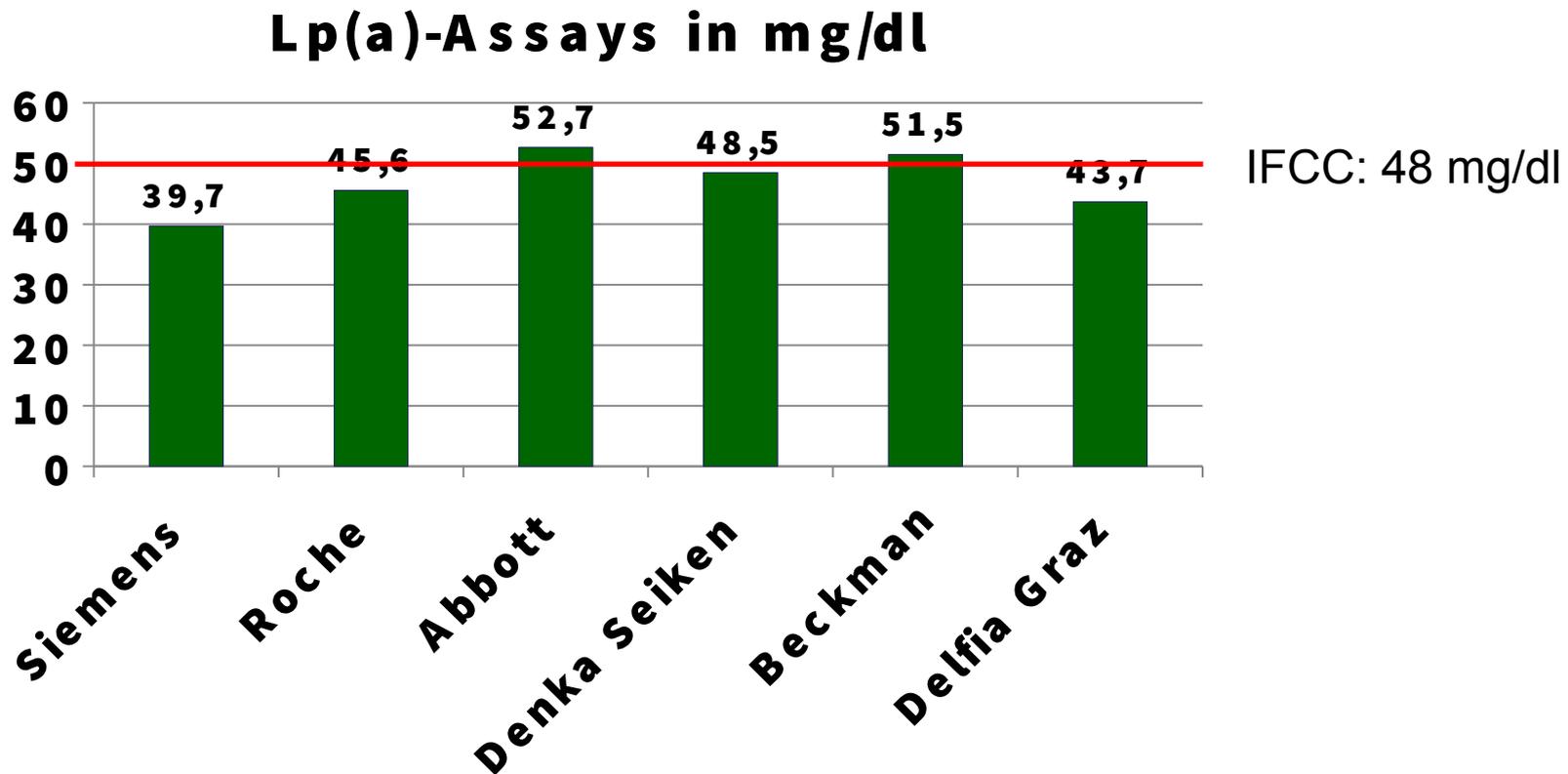
Lp(a) - Bestimmungen

Vergleichsproben:

- 144 Proben: 2.5 - 175 mg/dl
Einzelbestimmungen an 6 aufeinanderfolgenden Arbeitstagen
- 2 eigene Kontrollseren (high, low), 6-fach Bestimmung
- IFCC-Standard (49 mg/dl), Doppelbestimmung

Lp(a) - IFCC-Standard

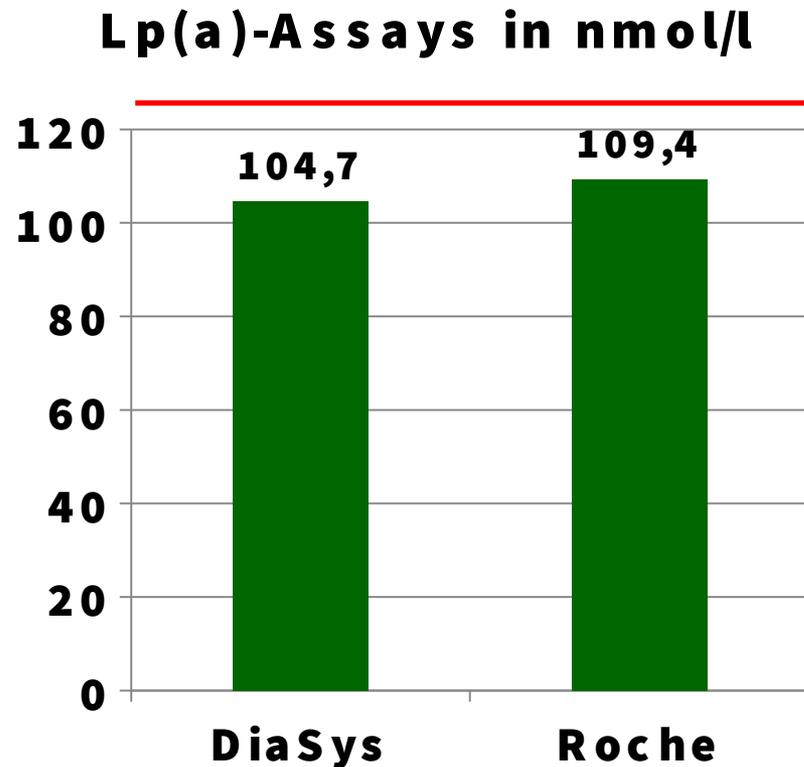
IFCC-Standard: $48 \text{ mg/dl} \times 2.4 = 115.2 \text{ nmol/L}$



Mittelwerte aus Doppelbestimmungen an unterschiedlichen Tagen

Lp(a) - IFCC-Standard

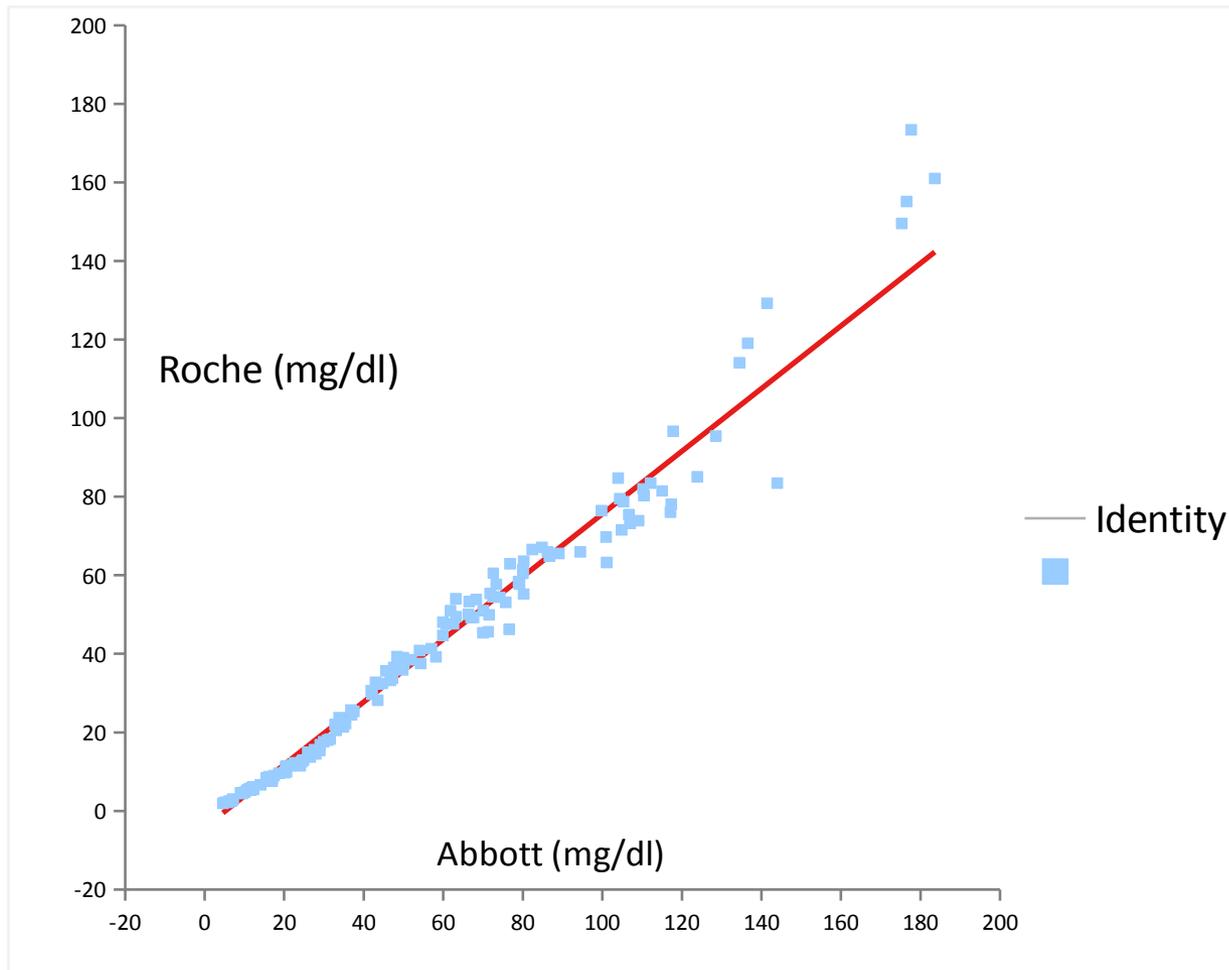
IFCC-Standard: $48 \text{ mg/dl} \times 2.4 = 115.2 \text{ nmol/L}$



IFCC: 115.2 nmol/L

Mittelwerte aus Doppelbestimmungen an unterschiedlichen Tagen

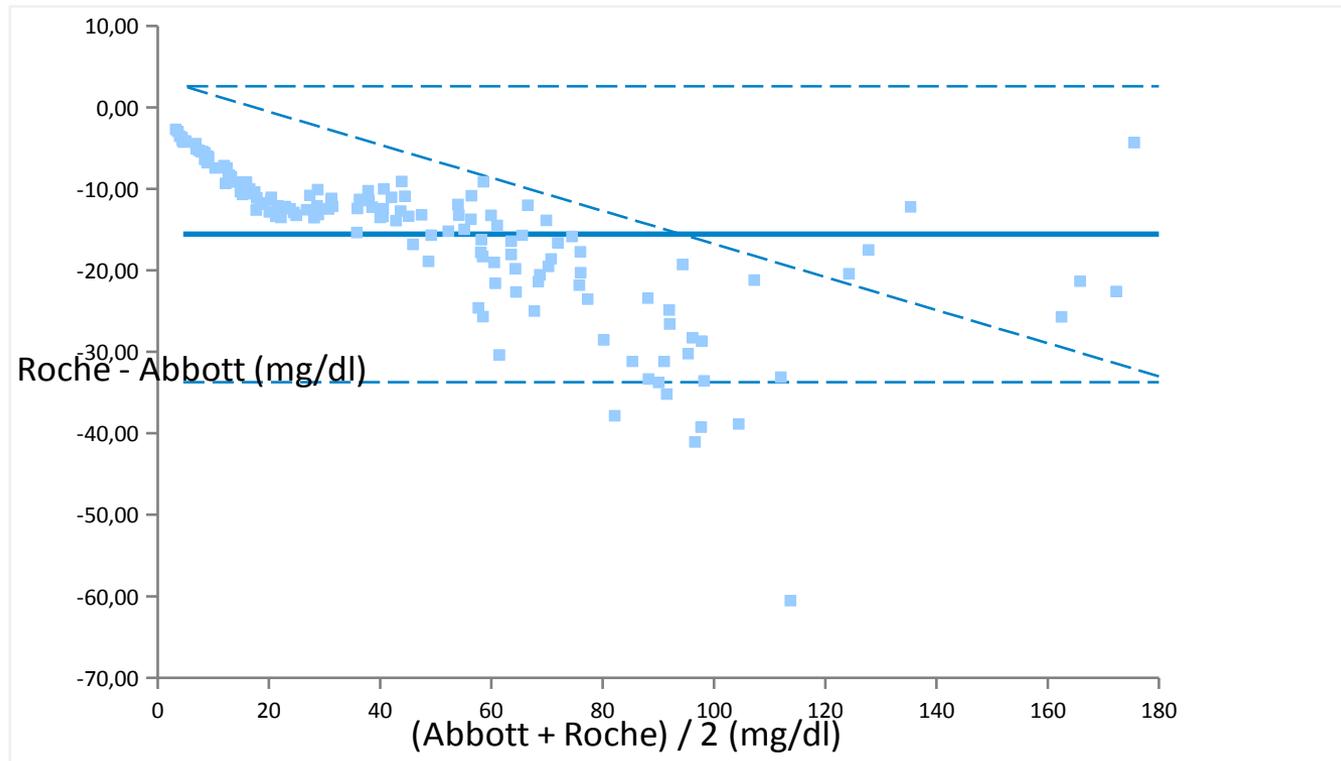
Abbott (Turbidimetrie) vs. Roche (Turbidimetrie)



Roche (mg/dl) berechnet nach: $\text{nmol/L} * 0.4167 = \text{mg/dl}$

Abbott (Turbidimetrie) vs. Roche (Turbidimetrie)

Difference blot



Roche (mg/dl) berechnet nach: $\text{nmol/L} * 0.4167 = \text{mg/dl}$

Lipoprotein (a): Messung

- bei Beurteilung des Lipoprotein(a) ist die Methode und der Assay zu berücksichtigen

Ergebnisse des Methodenvergleichs:

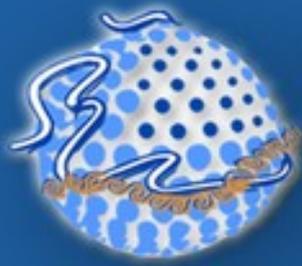
<http://www.dach-praevention.eu/>
/angeborene-fettstoffwechselstoerungen
/hohes-lipoprotein-a

Lipoprotein (a): Was ist gesichert?

- ▶▶ **Lp(a) ist mit dem Koronarrisiko assoziiert**
- ▶▶ **Lp(a) - Bestimmung bei**
 - Mittlerem bis hohem Risiko**
 - Familiärer Hypercholesterinämie**
 - KHK nicht „erklärbar“ durch konventionelle Risikofaktoren**
 - Rapid progrediente Atherosklerose**
- ▶▶ **Derzeit verfügbare Medikamente sind unspezifisch und nur moderat wirksam**

Lipoprotein (a): Welche Fragen sind offen?

- ▶▶ **Ist Lipoprotein (a) ein kausaler Risikofaktor?**
- ▶▶ **Hat die Senkung von Lp(a) einen klinischen Nutzen?**
- ▶▶ **Standardisierte Assay für die Messung von Lp(a) ist notwendig**



International Lp(a) Satellite Meeting
From Bench to Bedside
Innsbruck, May 27-28, 2016

