

Lipoprotein(a): Ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor

Lipoprotein(a), abgekürzt Lp(a), gehört zu den Blutfetten und ähnelt in seinem Aufbau den Low-Density Lipoproteinen (LDL). Sein Proteinanteil besteht aus Apo B-100, welches auch Bestandteil der LDL ist, und Apo(a), welches gebunden an Apo B-100 vorliegt. Apo(a) weist eine ausgeprägte Homologie zum Plasminogen auf, wodurch Lp(a) neben seiner atherosklerotischen Wirkung auch prothrombotische und proembolische Aktivität besitzt [1].

Lp(a)-Konzentrationen über 30 mg/dL gelten als erhöht und sind mit einem erhöhten Risiko für Männer, kardiovaskuläre Komplikationen, insbesondere Herzinfarkt und Schlaganfall, zu erleiden [2]. Aufgrund epidemiologischer Daten weiß man, dass erhöhte Lp(a)-Spiegel dazu geeignet sind, das Auftreten von Herzinfarkten in der Allgemeinbevölkerung vorherzusagen. Oberhalb der 90. Perzentile der Lp(a)-Verteilung wurde ein 3- bis 4-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarkts beobachtet. Besonders hoch (>35% in 10 Jahren) war das Risiko für Männer, die neben einem hohen Lp(a) noch weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen [3]. In einer 2009 veröffentlichten Studie, für die Daten von mehr als 100.000 Studienteilnehmern ausgewertet wurden, konnte gezeigt werden, dass die Beziehung zwischen Lp(a)-Spiegel und koronarem Risiko weitgehend linear ist. Verglichen mit dem untersten Drittel bezogen auf die Lp(a)-Konzentration besaßen Personen im obersten Drittel ein um ca. 30% erhöhtes koronares Risiko. Außerdem konnte in dieser Studie erstmalig überzeugend nachgewiesen werden, dass erhöhte Lp(a)-Werte auch mit dem Auftreten des Schlaganfalls assoziiert sind [4].

Neben seiner Bedeutung für den Schlaganfall bei Erwachsenen spielt Lp(a) auch eine wichtige Rolle für den Schlaganfall im Kindesalter. Es konnte gezeigt werden, dass für das seltene Auftreten eines Schlaganfalls im Kindesalter insbesondere drei Risikofaktoren relevant sind: Erhöhte Lp(a)-Spiegel, das Vorhandensein einer relativ seltenen Variante des Blutgerinnungsfaktors V, des sogenannten Faktor-V-Leiden, und das Vorhandensein einer genetischen Variante in einem Gen, welches den Homocysteinestoffwechsel beeinflusst, der sogenannten MTHFR-TT-677-Variante. Wenn eine der beiden Varianten gemeinsam mit einem erhöhten Lp(a)-Wert auftrat, war das relative Risiko, einen Schlaganfall im Kindesalter zu erleiden, um einen Faktor 35 erhöht [5]. Da es sich bei Schlaganfällen im Kindesalter, im Gegensatz zu denen bei Erwachsenen, die häufig aufgrund einer fortschreitenden Arteriosklerose der Gefäße entstehen, fast ausschließlich um thromboembolische Ereignisse handelt, z.B. bei offenem Foramen ovale, kann vermutet werden, dass Lp(a) eventuell auch ein wichtiger Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse im Erwachsenenalter, z.B. bei Vorhofflimmern, sein könnte. Inwieweit dies der Fall ist, ist zurzeit jedoch noch unklar.

Die individuelle Lp(a)-Konzentration ist überwiegend genetisch determiniert. Sie unterliegt deshalb im Verlauf des Lebens, mit Ausnahme eines postmenopausalen Anstiegs bei Frauen, nur sehr geringen Schwankungen und ist weder durch die Ernährung noch durch Lebensstiländerungen klinisch relevant zu beeinflussen. Vergleicht man hingegen verschiedene Personen miteinander, stellt man sehr große Konzentrationsunterschiede fest. Sie reichen von 0 (in ca. 3 von 1.000 Personen ist kein Lp(a) nachweisbar) bis über 200 mg/dL, wobei die meisten Personen Werte um 10 mg/dL aufweisen. Die sehr großen interindividuellen Konzentrationsunterschiede hängen mit genetischen Unterschieden im Apo(a)-Gen zusammen. Man kennt heute über 40 verschiedene Apo(a)-Formen, sogenannte Isoformen, die sich größtenteils durch ihre Molekülgröße unterscheiden. Dabei gehen kleine Apo(a)-Isoformen im Allgemeinen mit hohen Lp(a)-Konzentrationen einher, während große Isoformen normalerweise mit geringen Lp(a)-Konzentrationen assoziiert sind [6]. In umfangreichen genetischen Untersuchungen konnte kürzlich gezeigt werden, dass diese Varianz überwiegend mit zwei Genvarianten im Apo(a)-Gen

zusammenhängt, die bei ca. 10% der Bevölkerung auftreten. Beide Varianten waren in der Studie hoch signifikant mit hohen Lp(a)-Plasmakonzentrationen, dem Auftreten kleiner Apo(a)-Isoformen und einem erhöhten koronaren Risiko assoziiert [7]. Träger dieser Genvarianten besaßen gegenüber Nichtträgern, je nach Anzahl der vorhandenen Varianten, ein bis zu vierfach erhöhtes Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken. Inwieweit ein genetischer Test, der die Apo(a)-Varianten erfasst, Vorteile gegenüber der Bestimmung des Lp(a)-Wertes besitzt, ist zurzeit allerdings noch unklar.

Eine Bestimmung des Lp(a)-Wertes erscheint im Hinblick auf die klare Beziehung, die zwischen der Lp(a)-Konzentration und dem kardiovaskulären Risiko besteht, in folgenden Fällen sinnvoll: 1. Wenn das Zehnjahresrisiko auf der Grundlage des PROCAM-Gesundheitstests 10% übersteigt (das sind Personen mit intermediärem bzw. hohem Herzinfarktrisiko), 2. bei Hinweisen auf eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung, 3. bei allen Personen mit positiver Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen und 4. bei Personen, die trotz Statintherapie kardiovaskuläre Komplikationen entwickeln. Lp(a)-Werte über 30 mg/dL zeigen ein erhöhtes Risiko an, Werte über 80 mg/dL deuten auf ein erheblich erhöhtes Risiko hin.

Zurzeit gibt es noch keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien, die Aussagen darüber erlauben, inwieweit eine Lp(a)-Senkung zu einer Verringerung des kardiovaskulären Risikos führt. Es ist aber bekannt, dass mithilfe der Lipidapherese (ein Blutreinigungsverfahren, mit dessen Hilfe Lipoproteine einschließlich Lp(a) aus der Zirkulation entfernt werden können) Lp(a)-Senkungen von durchschnittlich 70% erreicht werden können [8]. Obwohl dieses Verfahren bei den wenigen behandelten Patienten, die sehr hohe Lp(a)-Werte aufwiesen (>80 mg/dL), mit einer deutlichen Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate einherging, ist es für den flächendeckenden Einsatz in der Primärprävention aufgrund hoher Kosten sowie erheblicher Einschränkungen der Lebensqualität nicht geeignet.

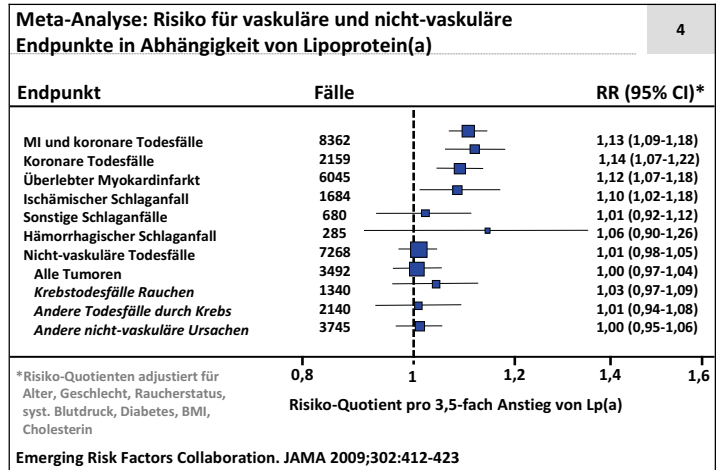
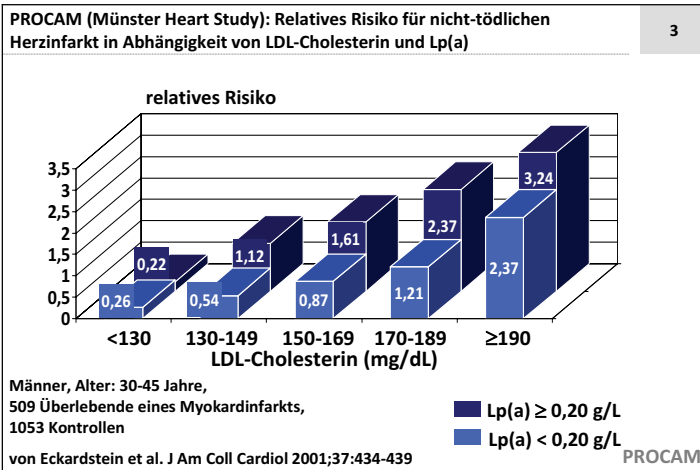
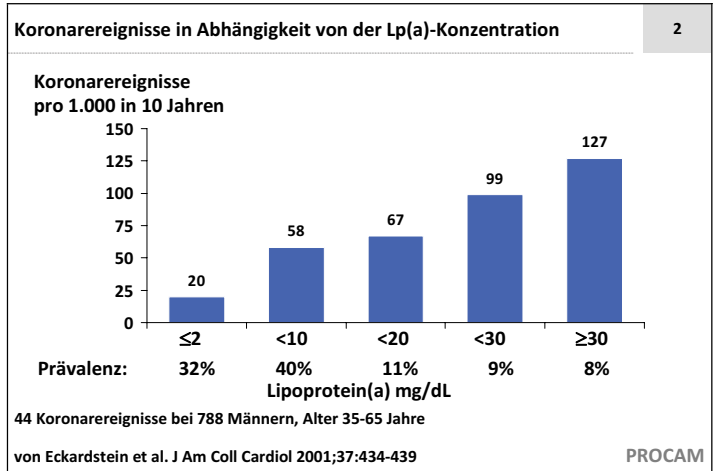
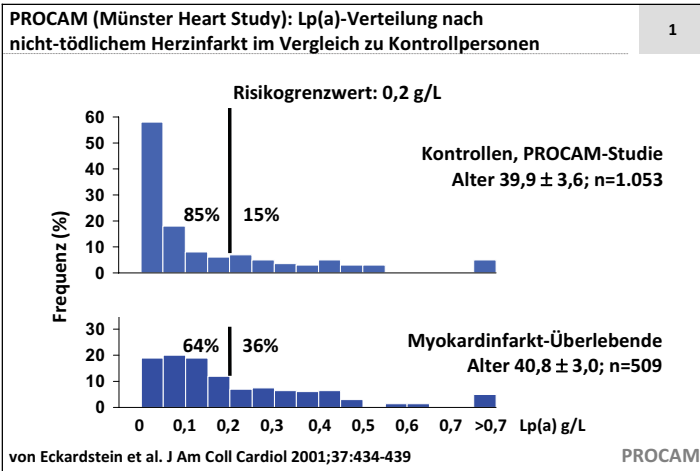
Aktuell existieren keine Medikamente, die das Lp(a) selektiv deutlich senken. Eine Langzeitbehandlung mit Aspirin in einer Tagesdosis von 80 bis 100 mg geht jedoch mit einer durchschnittlichen Lp(a)-Senkung von ca. 20% einher [9]. Ca. 20%ige Lp(a)-Senkungen werden auch bei der Behandlung mit Nikotinsäure-Präparaten, wie z.B. Niacin-Laropiprant (Handelsname: Tredaptive®), beobachtet [10]. Auch Vitamin-C, Omega-3-Fettsäuren und Östrogene (z.B. bei Frauen nach der Menopause) senken das Lp(a), allerdings nur sehr moderat. Deshalb sind die genannten Substanzen in den meisten Fällen nicht dazu geeignet, den optimalen Lp(a)-Zielwert von 30 mg/dL zu erreichen.

Bei der Therapie von Patienten mit erhöhten Lp(a)-Werten liegt das Hauptaugenmerk daher auf einer nachhaltigen Verbesserung der beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren. Hierzu gehören Fettstoffwechselstörungen (eine maximale LDL-Cholesterinsenkung auf ca. 70 mg/dL ist anzustreben!), Bluthochdruck, Übergewicht, Diabetes mellitus und Rauchen. Daneben ist ein gesunder Lebensstil von großer Bedeutung zur Prävention und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen. Dies gilt ganz besonders für Patienten mit erhöhten Lp(a)-Werten. (Literaturhinweise siehe www.assmann-stiftung.de/aerzte)

Assmann-Stiftung für Prävention
Münster, im September 2010

Sofern Sie den Präventions-Newsletter (6 x pro Jahr) erhalten wollen, sich für Updates der PROCAM-CD oder für weitere Hinweise zur Nutzung der PROCAM-Tests und für Neuigkeiten in der Präventivmedizin interessieren, können Sie sich im Internet unverbindlich und kostenfrei anmelden:

www.assmann-stiftung.de/aerzte

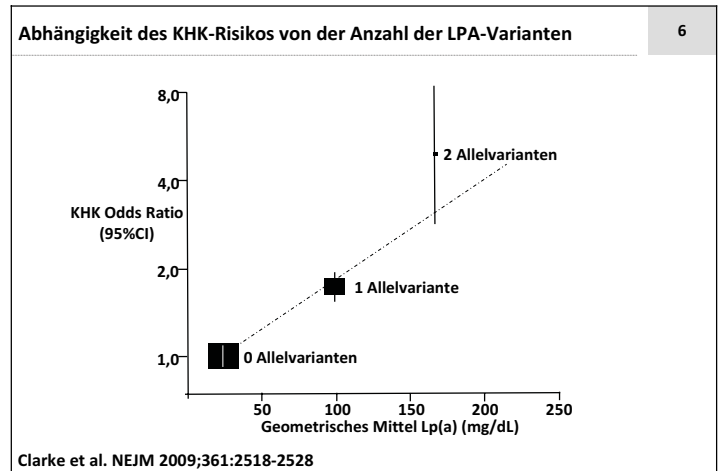


Lp(a) ist ein Risikofaktor für Schlaganfall im Kindesalter

5

Risikofaktor	Kontrollen (n=296) Prävalenzen	Patienten (n=148) Prävalenzen	Odds ratio	P
Lp(a) > 30 mg/dl	4,7%	26,4%	7,2 (3,8-13,8)	<0,0001
Faktor-V-Leiden	4,0%	20,2%	6,0 (3,0-12,1)	<0,0001
MTHFR-TT-677	10,4%	23,6%	2,6 (1,5-4,5)	<0,0001
Faktor-V-Leiden <u>oder</u> MTHFR-TT-677 <u>und</u> Lp(a) > 30 mg/dl	0,3%	18,8%	35,8 (4,7-272)	<0,0001

Nowak-Göttl et al. Blood 1999; 94:3678-3682



In der PROCAM-Studie zeigt sich die für die Normalbevölkerung typische, nach links verschobene Verteilung der Lp(a)-Werte (Abbildung 1). Bei lediglich 15% der Kontrollpersonen, jedoch 36% der Herzinfarktüberlebenden, fanden sich Lp(a)-Werte >20 mg/dL.

In der PROCAM-Studie zeigt sich außerdem ein kontinuierlicher Anstieg der Rate von Koronarereignissen mit steigenden Lp(a)-Werten (Abbildung 2).

Des Weiteren wurde auch das relative Risiko für ein Koronarereignis in Abhängigkeit vom LDL-Cholesterinspiegel und der Lp(a)-Konzentration untersucht (Abbildung 3). Im Vergleich zu Personen mit einem Lp(a)-Wert unter 20 mg/dL ergab sich für Personen mit einem Lp(a)-Wert ≥20 mg/dL in allen Subgruppen mit einem LDL-Cholesterinwert von ≥130 mg/dL ein deutlich erhöhtes relatives Risiko. Lediglich in der Subgruppe mit LDL <130 mg/dL wurde trotz Lp(a)-Werten >20mg/dL kein erhöhtes Herzinfarkttrisiko festgestellt, was u.U. als Hinweis gewertet werden kann, bei hohen Lp(a)-Werten selektiv LDL-Cholesterin zu reduzieren. Im Allgemeinen geht man davon aus, dass erst Lp(a)-Werte über 30 mg/dL ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko anzeigen. Die Daten der PROCAM-Studie weisen jedoch darauf hin, dass das Risiko eventuell bereits bei Werten ab 20 mg/dL als erhöht betrachtet werden muss.

Die „Emerging Risk Factors Collaboration“ mit Einschluss der PROCAM-Daten publizierte im Jahr 2009 eine Studie zur Bedeutung von Lp(a) für häufige vaskuläre und nicht-vaskuläre Endpunkte (JAMA, 22. Juli 2009). Ausgewertet wurden Langzeitbeobachtungsdaten für 126.634 Personen aus 15 Ländern. Es konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich Myokardinfarkt und ischämischer Schlaganfall, statistisch hoch signifikant mit steigenden Lp(a)-Werten

ansteigt (Abbildung 4). Für nicht-vaskuläre Endpunkte, wie Todesfälle aufgrund von Krebserkrankungen und anderer nicht-vaskulärer Ursachen, ergab sich dagegen keine signifikante Beziehung zwischen Risiko und Lp(a)-Wert (Abbildung 4).

Erhöhte Lp(a)-Werte sind auch ein wichtiger Risikofaktor für Schlaganfälle im Kindesalter (Abbildung 5). Es konnte gezeigt werden, dass für das seltene Auftreten eines Schlaganfalls im Kindesalter insbesondere drei Risikofaktoren relevant sind: Erhöhte Lp(a)-Spiegel, das Vorhandensein einer relativ seltenen Variante des Blutgerinnungsfaktors V, des sogenannten Faktor-V-Leiden, und das Vorhandensein einer genetischen Variante in einem Gen, welches den Homocysteinstoffwechsel beeinflusst, der sogenannten MTHFR-TT-677-Variante. Wenn eine der beiden Varianten gemeinsam mit einem erhöhtem Lp(a)-Wert auftrat, war das relative Risiko, einen Schlaganfall im Kindesalter zu erleiden, um einen Faktor 35 erhöht (Abbildung 5).

In der 2009 veröffentlichten PROCARDIS-Studie (NEJM, 24. Dezember 2009) konnte gezeigt werden, dass die interindividuellen Konzentrationsunterschiede des Lp(a) im Wesentlichen von zwei Genvarianten im Apo(a)-Gen abhängen, die bei ca. 10% der Bevölkerung auftreten und als rs10455872 und rs3798220 bezeichnet werden. Beide Varianten waren in der PROCARDIS-Studie hoch signifikant mit hohen Lp(a)-Plasmakonzentrationen, dem Auftreten kleiner Apo(a)-Isoformen und einem erhöhten koronaren Risiko assoziiert. Träger einer der beiden Genvarianten (entweder rs10455872 oder rs3798220) besaßen gegenüber Nichtträgern ein etwa doppelt so hohes relatives Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken. Bei zwei vorhandenen Genvarianten (entweder zweimal rs10455872 oder je einmal rs10455872 und rs3798220) war das relative Risiko ca. vierfach erhöht (Abbildung 6).