

Risikofaktor Lipoprotein (a)

Ein bisher noch zu wenig beachteter Risikofaktor für arteriosklerotische Gefäßerkrankungen, diagnostisches Vorgehen, therapeutische Möglichkeiten
Darstellung auch an Hand einer Kasuistik

S. Fischer, S. R. Bornstein

Einführung

Ein erhöhter Lipoprotein (a) (Lp (a)) – Spiegel ist ein bisher noch zu wenig bekannter, aber wichtiger Risikofaktor für arteriosklerotische Gefäßerkrankungen. Durch die Messung von Lp(a) kann, neben der Bestimmung der etablierten Risikofaktoren, das individuelle Gefäßrisiko eines Patienten besser abgeschätzt werden. Auch an Hand der nachfolgenden Kasuistik sollen Bedeutung, diagnostisches Vorgehen und therapeutische Konsequenzen dargestellt werden.

Patientenkasuistik

Pat. A. S., geb. 1963

Familienanamnese:

Die Großmutter mütterlicherseits litt an einem Diabetes mellitus, die Mutter starb 59-jährig an Krebs. Der Vater verstarb mit 53 Jahren an einem Herzinfarkt. Die Patientin hat 5 Geschwister, wobei eine Schwester im Alter von 33 Jahren einen Aplex erlitt und eine andere Schwester an einem Diabetes mellitus erkrankt ist.

Die Patientin hat 5 Kinder, bei 3 Kindern wurden bereits erhöhte Fettwerte festgestellt.

Eigenanamnese:

Seit dem 34. Lebensjahr (1997) besteht bei der Patientin eine Hypertonie, seit dem 38. Lebensjahr (2001) ist ein Diabetes mellitus Typ 2 bekannt, die Patientin spritzt viermal täglich Insulin (intensivierte Insulintherapie). Erhöhte Fettwerte sind seit 2007 bekannt.

2001 musste eine Thrombendarteriektomie (TEA) der rechten Beckenarterie durchgeführt werden. 2004

erfolgten rechts eine aorto-iliacale Y-Prothesen-Einlage und eine femoro-popliteale Bypass-Operation. Im November 2004 wurde eine Beckenarterien-Thrombendarteriektomie mit Erweiterungspatchplastik der Femoralisgabel rechts wegen einer Stenose der Arteria femoralis communis und einer Claudicatio-Distanz unter 100 Metern durchgeführt. Im Juli 2005 musste ein iliocofemorales Bypass links angelegt werden. 2007 erfolgte wegen einer hochgradigen (ca 80%-igen) Stenose der rechten Arteria carotis interna eine Thrombendarteriektomie.

Weiterhin ist eine Schrumpfniere links bekannt.

Klinischer Befund:

44-jährige Patientin, Gewicht 93 kg, Größe 1,70 m, BMI 32 kg/m², WHR 0,97.

Keine Xanthome, keine Xanthelasmata.

Blutdruck bei Erstvorstellung 200/100 mmHg, (rechter und linker Arm), später dann im normotonen, zum Teil eher hypotonen Bereich.

Cor et Pulmo physikalisch ohne pathologischen Befund. Keine kardialen Dekompensationszeichen.

Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel.

Pulsstatus: A. carotis bds. palpabel, A. radialis bds. palpabel, A. tibialis posterior bds. nicht tastbar, A. dorsalis pedis bds. palpabel.

Lipidsenkende Medikation:

Simvastatin 80 mg 0 – 0 – 1
 Niaspan 1.000 mg 0 – 0 – 0 – 1
 (Versuch der Steigerung auf 1.500 bis 2.000 mg täglich)

Antidiabetische Medikation:

Früh 10 IE Humalog
 Mittags 14 IE Humalog
 Abends 10 IE Humalog
 zur Nacht 22 IE Lantus

Weitere Medikation:

Clopidogrel 75 mg 1/0/0
 Ramipril 10 mg 1/0/0
 CoAprovel® 150/12,5 mg 1/0/0
 Amlodipin 5 mg 1/0/1
 Moxonidin 0,3 mg 1/0/0/1
 Pentoxifyllin 600 mg 1/0/0
 Omeprazol 20 mg 1/0/0

Laborwerte:

Kreatinin 94 µmol/l, glomeruläre Filtrationsrate 59,71 ml/min/1,73 m², Harnstoff 5,4 mmol/l

ALAT 0,46 µmol/l*s, GGT 0,63 µmol/l*s, CK 0,88 µmol/l*s, Harnsäure 261 µmol/l, **Lp(a) 3196 mg/l (Ref.-Bereich <250)**, Triglyzeride 2,88 mmol/l, Gesamtcholesterin 4,16 mmol/l, HDL-Cholesterin 0,74 mmol/l, LDL-Cholesterin 2,51 mmol/l (unter lipidsenkender Therapie mit Inegy 10/40 mg[®]) HbA1c 7,0%

TSH 0,70 mU/l, fT3 4,26 pmol/l, fT4 19,37 pmol/l

Mikroalbumin im Urin im Normbereich.

Endokrinologische Diagnostik:

Nach den vorliegenden Laborparametern, die allerdings unter einer Therapie mit ACE-Hemmern und AT-I-Blockern durchgeführt wurden, besteht kein Hinweis für einen sekundären Hyperaldosteronismus (Quotient Renin/Aldosteron im Normbereich). Die Metanephrine und Normetanephrine lagen im Normbereich, damit ist ein Phäochromozytom auszuschließen. Ebenso lag der Cortisolspiegel im Serum im Normbereich.

Kardiologische Befunde:

EKG: Sinusrhythmus, Linkstyp, keine spezifischen Repolarisationsstörungen. Echokardiografie: Gute Linksventrikelfunktion ohne regionale Kontraktilitätsstörungen. Hypertrophie des linken Ventrikels ohne Zeichen einer diastolischen Funktionsstörung. Klappebefunde, soweit bei schwieriger Untersuchung beurteilbar, unauffällig. Keine Zeichen der Rechtsherzbelastung.

Ergometrie: Abbruch wegen Blutdruckanstieg, damit keine sichere Aussage zu einer eventuellen Ischämie möglich.

Farbkodierte Duplexsonografie der Nierenarterien: Nach indirekten Kriterien kein Hinweis für eine hämodynamisch relevante Nierenarterienstenose rechts. Links Schrumpfniere ohne Flussnachweis.

Augenärztliche Untersuchung:

Fundus hypertonicus Stadium II, keine diabetische Retinopathie.

Vorstellung der Patientin bei uns zur Optimierung der Lipidparameter bei fortgeschrittenen Gefäßkomplikationen.

Bei der Patientin liegen mehrere schwere Risikofaktoren für arteriosklerotische Gefäßkomplikationen vor. Trotzdem sind die bereits bestehenden manifesten Gefäßkomplikationen im Bereich der hirnversorgenden Gefäße und der peripheren Strombahn in Anbetracht des Alters und des Geschlechts der Patientin als sehr ausgeprägt anzusehen. Bemerkenswert ist, dass bei der Patientin bisher keine koronare Herzkrankheit nachweisbar ist, wobei allerdings aktuell eine Ergometrie wegen Blutdruckanstiegs nicht durchgeführt werden konnte und eine typische Angina pectoris Symptomatik infolge einer möglichen autonomen diabetischen Polyneuropathie bei einem Langzeit-Diabetes fehlen kann.

Die Patientin hat bis 2000 geraucht. Es besteht eine Adipositas Grad I mit einem BMI von 32 kg/m². Der Diabetes ist zum jetzigen Zeitpunkt relativ gut eingestellt. Die HbA1c-Werte lagen mit 6,9 % (Januar 2007), 7,0 % (November 2007) und 7,6 % (April 2008) an der Grenze zum therapeutischen Zielbereich bzw. sind mäßig erhöht. Die Hypertonie neigt besonders unter Stressbedingungen zu Entgleisungen, während unter stationären Bedingungen absolut im Zielbereich liegende, eher hypotone Blutdruckwerte gemessen wurden. Der Hochdruck bedurfte einer weiteren Abklärung, die stationär erfolgte, es wurden ein Phäochromozytom, ein sekundärer Hyperaldosteronismus, ein Mb. Cushing und eine Nierenarterienstenose rechts ausgeschlossen. Für den schwer einstellbaren Hypertonus ist sicher auch die bekannte Schrumpfnieren bedeutsam.

Die Lipidparameter lagen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei uns unter einer täglichen Therapie mit Inegy 10/40 mg im leicht pathologischen Bereich (Triglyzeride 2,88 mmol/l, Gesamtcholesterin 4,16 mmol/l, HDL-Cholesterin 0,74 mmol/l, LDL-Cholesterin 2,51 mmol/l). Auffällig war ein hochpathologischer Lipoprotein (a)-Wert von 3.196 mg/l (Ref.-Bereich <250 mg/l). Dieser Wert dürfte ein entscheidender Risikofaktor für die fortgeschrittenen Gefäßkomplikationen der Patientin sein. Unter Beachtung der bei der Patientin bestehen-

den Risikofaktoren und Gefäßkrankungen ist von einer Hochstrisikokonstellation auszugehen und es sind folgende Zielwerte anzustreben: Triglyzeride < 1,7 mmol/l, HDL-Cholesterin > 1,2 mmol/l, LDL-Cholesterin < 1,8 mmol/l. In Kenntnis des massiv erhöhten Lipoprotein (a)-Wertes erfolgte eine Therapieumstellung von Inegy auf Simvastatin plus Niaspan® (Nikotinsäurederivat). Die LDL-Apherese ist für die Patientin beantragt.

Diagnosen:

- gemischtförmige Fettstoffwechselstörung
- massiv erhöhtes Lipoprotein (a)
- Diabetes mellitus Typ 2, insulinbehandelt
- essentielle Hypertonie
- Adipositas Grad I
- beginnende Niereninsuffizienz, Schrumpfnieren links
- Hochgradige Stenose der A. carotis interna, TEA März 2007
- periphere arterielle Verschlusskrankheit im Stadium IIa
- Y-Prothese aorto-iliacal u. femoropoplitealer Bypass rechts 2004
- ileofemorale Bypass links 2005
- ungünstige Familienanamnese

Studienlage und Konsequenzen für die Praxis

Die Kenntnisse zur Pathophysiologie von Lipoprotein (a) sind bisher lückenhaft. Lipoprotein (a) ist ein LDL-ähnliches Lipoprotein, es enthält neben Apoprotein B-100 das Lp(a)-spezifische Glykoprotein Apolipoprotein (a). Wahrscheinlich wird Apolipoprotein (a) von den Leberzellen sezerniert und erst extrazellulär, wahrscheinlich an der Plasmamembran, an ein LDL-Partikel gebunden. Lipoprotein (a) wird wahrscheinlich über die Nieren abgebaut.

Lipoprotein (a) ist ein stark genetisch geprägter Risikofaktor, deshalb ist die Bestimmung einmal im Leben ausreichend. Unter einer Therapie mit einem Nikotinsäurederivat ist eine Verlaufskontrolle sinnvoll, um den Effekt dieser Therapie beurteilen zu können.

Prospektive und genetische Studien haben gezeigt, dass ein hoher Lipoprotein (a) – Spiegel ein wichtiger unabhängiger, genetisch determi-

nierter Risikofaktor für arteriosklerotische Gefäßkrankungen ist. Deshalb muss Lipoprotein (a) bei allen Patienten mit einer bezüglich Gefäßkrankheiten ungünstigen Familienanamnese, mit Stoffwechselerkrankungen oder manifesten Gefäßkrankungen bestimmt werden. Wir konnten an Hand der bei uns behandelten Patienten zeigen, dass ein erhöhter Lipoprotein (a)-Spiegel das Risiko für Gefäßkrankungen signifikant steigert (Tselmin, Fischer, Bornstein, DDG München 2008). In einer Metaanalyse von prospektiven Studien, die über mindestens ein Jahr liefen, wurden ebenfalls Beziehungen zwischen Lipoprotein (a) und der KHK nachgewiesen. In der Göttingen Risk, Incidence and Prevalence (GRIPS)-Studie war LDL-Cholesterin der wichtigste Risikofaktor für einen Herzinfarkt. Weitere Risikofaktoren waren neben der Familienanamnese bezüglich Herzinfarkt Alter, Rauchen, systolischer Blutdruck, HDL-C, Plasmaglukose und Lipoprotein (a). Auch Daten der Framingham Offspring Cohort Study zeigten Beziehungen zwischen erhöhtem Lipoprotein (a) und einer frühzeitigen KHK. Bei Patienten im Alter von 70 bis 82 Jahren war ein erhöhter Lipoprotein (a)-Spiegel ein Prediktor für kombinierte kardiovaskuläre Ereignisse (PROSPER-Studie). In der Bruneck-Studie wurden Beziehungen zwischen arteriosklerotischen Veränderungen an der Arteria carotis und einem erhöhten Lipoprotein (a)-Spiegel gesehen. Allerdings gibt es auch Studien, die keine Zusammenhänge zwischen einem erhöhten Lipoprotein (a)-Spiegel und Gefäßkrankungen gefunden haben. Die Behandlungsmöglichkeiten eines erhöhten Lipoprotein (a)-Spiegels sind begrenzt. Als einziges Medikament senken die Nikotinsäurederivate den Lipoprotein (a)-Spiegel, allerdings nur um ca. 20 – 30%. Dazu sind hohe Dosen notwendig. Nikotinsäurederivate vermindern wahrscheinlich die Lipoprotein (a)-Syntheserate in der Leber. Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten, Statine, Fibrate, Anionenaustauscherharze und Ezetrol beeinflussen den Lipoprotein (a)-Spiegel nicht. Eine effektive Lipoprotein (a)-Senkung ist nur mittels der

Lipidapherese möglich, je nach Verfahren wird der Lipoprotein (a)-Spiegel um 70 – 75% abgesenkt. **Erfreulicherweise hat der gemeinsame Bundesausschuss im Juni 2008 beschlossen, dass die LDL-Apherese bei Patienten mit erhöhten Lipoprotein (a)-Spiegeln und progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen) eine GKV-Leistung ist. Damit können Patienten mit dieser Indikation mittels LDL-Aphe-**

rese behandelt werden, was für diese Patienten entscheidend prognoseverbessernd ist.

Die wichtigste Maßnahme bei Patienten mit deutlich erhöhten Lipoprotein (a)-Spiegeln ist die optimale Einstellung aller Risikofaktoren, besonders die Absenkung des LDL-C-Spiegels auf $<2,6$ mmol/l, bei sehr hohem Risiko auch auf $<1,8$ mmol/l.

Von einem besonders hohen Risiko für Herzinfarkt oder Schlaganfall ist bei Personen mit sowohl hohen LDL-C-Spiegeln als auch hohen Lipopro-

tein (a)-Konzentrationen auszugehen, wie Studiendaten gezeigt haben. Bei allen Patienten mit erhöhten Lipoprotein (a)-Spiegeln sind regelmäßige kardiologische Untersuchungen zum Ausschluss einer KHK sowie duplexsonografische Untersuchungen der Halsgefäße einschließlich der Messung der Intima-Media-Dicke erforderlich.

Literatur beim Verfasser

Anschrift der Verfasser:
 PD Dr. med. Sabine Fischer
 Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus
 Medizinische Klinik und Poliklinik III
 01307 Dresden, Fetscherstraße 74