

Bedeutung der Lp(a)-Spiegel: zwei Kasuistiken

Patienten mit Hypercholesterinämie, massiv erhöhtem Lipoprotein(a)-Spiegel und schweren Gefäßkomplikationen

S. Fischer¹, U. Schatz¹, U. Julius¹, S. Tselmin¹,
S. Bornstein¹

Schlüsselworte: erhöhter Lipoprotein(a)-Spiegel, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Gefäßkomplikationen

Die Bedeutung eines hohen LDL-Cholesterin (LDL-C)-Spiegels als schwerwiegender Risikofaktor für arteriosklerotische Gefäßkomplikationen ist heute unbestritten. In den letzten Jahren wurde zunehmend bekannt, dass auch ein hoher Lipoprotein(a)-Spiegel (Lp(a)) ein schwerwiegender und unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Gefäßkomplikationen ist [1-6].

Wir möchten anhand der folgenden Kasuistiken die Bedeutung von erhöhten Lp(a)-Werten in der täglichen Praxis zeigen, mit dem Ziel, dass Hausärzte, Kardiologen, Angiologen, Neurologen und Diabetologen diese Messungen bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko veranlassen (Infobox 1).

Durch umfassende Bekanntmachungen dieses schwerwiegenden Risikofaktors ist die Zahl der Patienten, die wegen erhöhter Lp(a)-Werte behandelt werden müssen, in den letzten Jahren massiv angestiegen.

Die nachfolgenden Kasuistiken zeigen die Bedeutung dieser Untersuchungen.

Indikationen für die Messung von Lipoprotein(a):

- Patienten mit ungünstiger Familienanamnese (frühzeitiger Tod oder frühzeitiges Auftreten von kardiovaskulären Gefäßkomplikationen bei Verwandten 1. Grades, das heißt bei Männern < 55 Jahren und bei Frauen < 60 Jahren). Lp(a) ist zu 70 bis 80 Prozent genetisch determiniert, deshalb ist auch die Untersuchung der Verwandten 1. Grades notwendig.
- Patienten, die im frühen Lebensalter (≤ 50 Jahren) eine Gefäßkomplikation erlitten haben.
- Patienten mit rezidivierenden Gefäßkomplikationen.

Infobox 1

Patientin, geb. 1978

Eigenanamnese

Die Patientin hatte wegen retrosternalen Druckgefühls und Dyspnoe den Notarzt gerufen. Es waren keine kardialen oder pulmonalen Vorerkrankungen bekannt.

Der Notarzt hatte ein EKG geschrieben, das unauffällig war, und weitere Untersuchungen vorgenommen, aber keinen Troponin-Schnelltest durchgeführt. Es erfolgte durch den Notarzt keine Einweisung. Wegen massiver Beschwerden hatte sich die Patientin dann zu Fuß zur Hausärztin „geschleppt“. Dort erfolgte ein D-Dimer-Schnelltest, der positiv war. Daraufhin nahm die Hausärztin die Einweisung unter dem Verdacht auf eine Lungenembolie per Notarzt in das Herzzentrum Dresden vor. In der Anamnese konnten keine Risikofaktoren für eine Lungenembolie eruiert werden. Das bei Aufnahme im Herzzentrum Dresden/Universitätsklinikum, Klinik für Kardiologie, geschriebene EKG zeigte einen Sinusrhythmus, Indifferenztyp, R/S-Umschlag V4-V5,

T-Negativierung V1-V2, keine signifikanten Erregungsrückbildungsstörungen. In der anschließend durchgeführten transthorakalen Echokardiografie wurde eine gute biventrikuläre Pumpfunktion ohne regionale Kinetikstörungen gesehen, kein Anhalt für eine diastolische Relaxationsstörung des linken Ventrikels. Allerdings wurde ein Troponin-T-Anstieg auf 280 ng/l (Normalbereich < 14) gemessen. Damit wurde die Indikation für eine Koronarografie gestellt (CK, CK-MB, D-Dimere, Lipide im Normbereich). Die Koronarografie zeigte eine koronare 2-Gefäßerkrankung mit subtotaler RIVA/D1-Stenose und proximalem RCA-Verschluss. Es wurde die Indikation zur dringlichen Myokardrevaskularisation gestellt. Die Patientin wurde sofort in die Klinik für Herzchirurgie, Herzzentrum Dresden, verlegt, wo die Operation am Folgetag stattfand.

Kardiologische Diagnosen:

- Z. n. NSTEMI
koronare 2-Gefäßerkrankung mit 90 bis 99-prozentiger RIVA- und 100 Prozent RCA-Stenosierung.

¹ Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Dresden an der Technischen Universität Dresden

- Z. n. koronarer 2-fach Bypass-Operation (Anlage eines koronaren 2-fach Bypasses in Form der A. mammaria sinistra auf RIVA und einer Einzelvene auf RCA).

Familienanamnese:

Unauffällig bis auf den Halbbruder (gleicher Vater), dieser hatte mit 19 Jahren Herzprobleme, die nicht genau anzugeben sind.

Wichtige Befunde und Therapie:

Eine Fettstoffwechselstörung war bis zum Zeitpunkt des Herzinfarktes nicht bekannt.

Der Lp(a)-Spiegel wurde bis zum Zeitpunkt des Infarktes nicht gemessen. Die Patientin hat bis zum Infarkt geraucht (circa 15 Zigaretten täglich über 20 Jahre)

In der Stoffwechselambulanz des Universitätsklinikums Dresden wurden folgende Laborwerte und Befunde erhoben:

- LDL-C nativ nicht bekannt, da im Herzzentrum Dresden sofort eine Behandlung mit Atorvastatin begonnen wurde. Aus der Höhe der LDL-C-Werte unter der Therapie ist aber vom Vorliegen einer Hypercholesterinämie auszugehen. Zum Zeitpunkt der Überweisung zu uns: Triglyzeride 1,79 mmol/l, HDL-C 1,48 mmol/l, LDL-C 2,78 mmol/l; massiv erhöhter Lp(a)-Spiegel: 237 nmol/l (Referenzwert < 45 nmol/l).
- Ausschluss eines Diabetes mellitus (Nüchternplasmaglukose 5,93 mmol/l, HbA1c 5,5 Prozent),
- RR 130/90 mmHg,
- Adipositas, BMI 30,8 kg/m²,
- Duplexsonografie der hirnvorsorgenden Gefäße: keine Arteriosklerose, keine Stenosen.

Ausschluss PAVK,

Oberbauchsonografie: kein Aortenaneurysma.

Eine Ernährungsberatung ist während der Rehabilitationsmaßnahme erfolgt, die Patientin ist Vegetarierin (bereits vor dem Infarkt), sie isst aber Fisch.

Die Patientin hat das Rauchen sofort nach dem Infarkt beendet.

Sie hat Statine (Atorvastatin, Simvastatin) längerfristig wegen Muskelschmerzen nicht vertragen, deshalb erfolgte eine Behandlung mit Ezetimib.

Aufgrund der schwersten prämaturnen kardiovaskulären Komplikationen (Bypass-Operation im Alter von 37 Jahren), der Hypercholesterinämie und dem massiv erhöhten Lp(a)-Spiegel ist die Indikation für die Durchführung der Lipoproteinapherese gegeben, die seit 05/2016 einmal wöchentlich erfolgt.

Wichtig ist, auch bei jungen Frauen daran zu denken, dass ein Gefäßereignis vorliegen kann.

LDL-C liegt vor Apherese bei 2,5 bis 3,0 mmol/l, nach Apherese bei 1,2 mmol/l, Lp(a) liegt vor Apherese um 100 nmol/l, nach der Apherese bei 25 nmol/l.

Der Lp(a)-Spiegel ist vor Apherese niedriger als der Ausgangswert, der bei 237 nmol/l lag, was zeigt, dass die regelmäßige Apherese den baseline Lp(a)-Spiegel senkt. Da die LDL-C-Werte vor Apherese noch zu hoch liegen, ist zusätzlich der Einsatz eines PCSK9-Hemmers zu diskutieren, was die Schwere der Fettstoffwechselstörung zeigt.

Medikamentöse Therapie:

- ASS 100 mg (1/-/-),
- Valsartan 80 mg (-/-/0,5),
- Ezetimib 10 mg (1/-/-).

Wichtig ist, auch bei jungen Frauen daran zu denken, dass ein Gefäßereignis vorliegen kann.

Bei der Patientin musste bereits im Alter von 37 Jahren eine koronare

2-fach Bypass-Operation erfolgen, was für eine Frau absolut ungewöhnlich ist. Für diesen außergewöhnlichen Verlauf sind in erster Linie der erhöhte LDL-C-Spiegel, der massiv erhöhte Lp(a)-Spiegel und das Rauchen verantwortlich. Die Blutdruckwerte sind eher niedrig.

Patientin, geb. 1962

Eigenanamnese:

Die Patientin wurde uns zur lipidologischen Begutachtung vorgestellt wegen eines massiv erhöhten Lp(a)-Spiegels und schwer progredienter Gefäßkomplikationen.

Die Patientin hat nie geraucht.

Diagnosen:

Koronare 3-Gefäßerkrankung mit Z. n. Implantation von insgesamt sechs drug eluting Stents:

- Z. n. Hinterwandinfarkt (STEMI) 12/2016, Z. n. Rekanalisation der rechten Koronararterie mit 2-fach Stentimplantation und Rekanalisation des Ramus circumflexus mit 2-fach Stentimplantation 12/2016,
- Z. n. PCI der LAD mit 2-fach Stentimplantation 01/2017,
- Z. n. ischämischem Insult mit spastischer Hemiparese rechts 01/2017,
- Z. n. Myokardinfarkt (NSTEMI) 01/2018,
- insulinbehandelter Diabetes mellitus Typ 2.

Familienanamnese:

- Mutter mit 74 Jahren an plötzlichem Herztod verstorben,
- Vater mit 47 Jahren verstorben; Ursachen nicht genau bekannt,
- ein Bruder, 58 Jahre alt, bisher kein Gefäßereignis,
- drei Kinder,
- Lipidwerte bisher nicht bekannt. Unsere Empfehlung: Messung der Lipidwerte.

Klinischer Befund:

- BMI 19,5 kg/m²,
- 24-h-Blutdruckmessung: Mittelwert 142/90 mmHg,
- ausgeprägte Gehstörungen mit unsicherem Gang nach Apoplex.

Wichtige Laborparameter:

6. März 2018: Lp(a) 804 nmol/l (Referenzwert < 45 nmol/l), LDL-C 3,27 mmol/l (unter Atorvastatin 40 mg 0-0-1 plus Ezetrol 10 mg 1-0-0).

MRT Hirnstamm, nativ + mit Kontrastmittel vom 23. Januar 2017:

Akuter Infarkt im Crus cerebri links anteromedial. Akuter subkortikaler Infarkt links, okzipital im Grenzzonengebiet MCA/PCA.

Chronische lakunäre Infarkte im parietalen Marklager links. Geringe mikroangiopathische Marklagerveränderungen.

Doppler- und Duplexsonografie der extra- und intrakraniellen Gefäße vom 24. Januar 2018:

Extrakraniell regelrechter farbdoppler-sonographischer Befund, kein Hinweis auf hämodynamisch wirksame Stenosen oder Verschlüsse.

IMT im Bereich der A. carotis communis rechts 0,53 mm, links 0,68 mm. Beidseitig zeigen sich im Bulbusbereich leichte, echoreiche, homogene Plaques.

Koronarangiografie vom 25. Januar 2018:

NSTEMI bei koronarer 3-Gefäßerkrankung mit gutem langfristigen Ergebnis nach PCI aller drei Gefäße (sechsmal DES), aktuell ohne neue relevante Koronarstenose.

Bei der Patientin liegt ein multilokuläres Gefäßleiden vor mit schwerer Arteriosklerose an den Koronarien und an den Hirngefäßen. Infolgedessen sind bei der Patientin zwei Herzinfarkte aufgetreten und es mussten insgesamt sechs Stents intrakoronar implantiert

werden. Zusätzlich ist es zu einem ischämischen Hirninfarkt gekommen. Die Patientin befindet sich in einem ausgeprägt reduzierten Allgemeinzustand infolge der Gefäßkomplikationen. Die körperliche Belastbarkeit ist durch die ischämische Kardiomyopathie massiv eingeschränkt. Der Gang der Patientin ist unsicher infolge des Schlaganfalls.

Als entscheidende Ursachen sind der massivst erhöhte Lp(a)-Spiegel, die Hypercholesterinämie und der insulinbehandelte Diabetes mellitus anzusehen. Der Lp(a)-Spiegel ist mit 804 nmol/l extrem hoch, sodass der Fettstoffwechselstörung eine besondere Bedeutung für die Entstehung der kardiovaskulären Gefäßkomplikationen zukommt. Der Diabetes mellitus ist aktuell sehr gut eingestellt (HbA1c 1/2018: 6,6 Prozent). Wichtig ist, dass die Patientin nie geraucht hat.

Bei der Patientin erfolgt die Lipoproteinapherese besonders zur Senkung von Lp(a).

Zusammenfassung

Eine ausführliche Ernährungsberatung ist bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen immer als Basistherapie erforderlich. Sie ist wichtig zur generellen Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Lp(a) kann aber weder durch Ernährungsumstellung noch durch Ge-

wichtsreduktion oder durch Erhöhung der körperlichen Aktivität gesenkt werden. LDL-C wird bei massiver Umstellung der Ernährung um fünf bis zehn Prozent gesenkt, entscheidend ist hier die medikamentöse Therapie.

Auch die Kontrolle und effektive Behandlung der weiteren Risikofaktoren ist wichtig. Hier spielen die gute Einstellung des Bluthochdrucks und eines eventuell bestehenden Diabetes mellitus sowie der Nikotinverzicht eine besondere Rolle.

Die Behandlung mit einem Statin beziehungsweise mit einem Statin plus Ezetimib ist bei Patienten mit einer Hypercholesterinämie und/oder erhöhtem Lp(a) nahezu immer indiziert. Die IMPROVE-IT-Studie hat gezeigt, dass ein LDL-C-Spiegel < 1,4 mmol/l im Vergleich zu < 1,8 mmol/l das Gefäßrisiko weiter reduziert, was in dieser Studie durch Ezetimib erreicht wurde [7]. Bei Unverträglichkeit von Statinen und/oder Ezetimib beziehungsweise bei Nichterreichen der Therapieziele kann bei Hochrisikopatienten in Monotherapie oder in Kombination ein PCSK9-Hemmer eingesetzt werden.

Die Substanzgruppe der PCSK9-Hemmer führt über einen neuen Wirkmechanismus zur ausgeprägten Senkung von LDL-C. Lp(a) kann bis zu 20 bis 30

Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit erhöhten Lipoprotein(a)-Spiegeln ohne manifeste Gefäßkomplikationen:

- optimale Einstellung aller anderen Risikofaktoren,
- LDL-C-Senkung auf < 2,6 mmol/l (meist Einsatz von Statinen und eventuell von anderen LDL-C senkenden Medikamenten notwendig),
- Rauchverzicht, da Nikotin ein schwerwiegender Risikofaktor ist,
- regelmäßige kardiologische und angiologische (einschließlich der Bauchorta) Kontrolluntersuchungen,
- Messung von Lp(a) bei Verwandten 1. Grades.

Infobox 2

Prozent gesenkt werden, beide Medikamente Evolocumab und Alirocumab sind aber in Deutschland nicht in der Indikation Lp(a)-Senkung zugelassen. Allerdings konnte in zwei großen prospektiven Studien mit PCSK9-Hemmern (FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES) nachgewiesen werden, dass die erzielte Absenkung von Lp(a) zu einer signifikanten Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen führt [17]. Dieser Zusammenhang war unabhängig von den LDL-C-Ausgangswerten oder ihrer Absenkung durch die PCSK9-Hemmer. Das Vorgehen bei Patienten mit erhöhten Lp(a)-Spiegeln, die bisher keine Gefäßkomplikationen erlitten haben, ist in der Infobox 2 dargestellt.

In Deutschland ist kein Medikament zur Senkung des erhöhten Lp(a)-Spiegels verfügbar. Der Lp(a)-Spiegel ist nur mittels Lipoproteinapherese um 60 bis 80 Prozent zu senken. Die Indikation für die Durchführung der Lipoproteinapheresetherapie in Deutschland besteht bei einem Lp(a)-Spiegel > 120 nmol/l (oder > 60 mg/dl oder > 600 mg/l) und progredienten Gefäßkomplikationen.

Die Indikation wird bei allen gesetzlich versicherten Patienten von der Apheresekommission der Kassenärztlichen Vereinigung in Sachsen geprüft. Es handelt sich um eine Einzelfallentscheidung. Bei privatversicherten Patienten erfolgt die Antragstellung bei der jeweiligen Krankenkasse des Patienten. Allerdings ist bei jungen Patienten mit hohem Lp(a)-Spiegeln und akutem Myokardinfarkt das vom Gemeinsamen Bundesausschuss geforderte Kriterium der Progredienz der Gefäßerkrankungen nicht unproblematisch. In Sachsen haben bei jungen Patienten mit durchgemachtem Gefäßereignis die Apheresekommission der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen beziehungsweise die Krankenkassen (bei privatversicher-

ten Patienten) zugunsten der betroffenen Patienten entschieden, das heißt die Aphereseindikation wurde auch nach dem ersten Gefäßereignis bestätigt.

Es gibt Gründe, bereits das erste kardiovaskuläre Ereignis als einen Progress von einer Vorstufe zur manifesten Arteriosklerose (Diskussion im wissenschaftlichen Beirat, der den Apherese-Standard 2019 erarbeitet hat) zu interpretieren, insbesondere bei Hochrisikopatienten (junges Lebensalter, positive Familienanamnese).

In mehreren Untersuchungen wurde gezeigt, dass die Durchführung der Lipoproteinapherese zu einer hochsignifikanten Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen führt. S. Tselmin und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass die Kombination hohes Lp(a) und Hypertonie besonders atherogen ist [15]. Wie die Auswertung von Daten unserer Lipoproteinapherese-Abteilung und der anderer Apheresezentren in Sachsen zeigte [5, 16], ist die Lipoproteinapherese bei Patienten mit erhöhten Lp(a)-Werten noch effektiver als bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie.

Es ist zu beachten, dass die Messmethode von Lp(a) 2014 von mg/dl auf nmol/l umgestellt wurde. Hierzu wurden von V. Schettler und Mitarbeitern die neue Messmethode und die Grenzwerte beschrieben [12]. Der Framingham Grenzwert für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko liegt bei 75 nmol/l [14]. In der AMI-Kontrollgruppe der PROCAM-Studie lagen circa 90 Prozent [8] und in der DRECAN-Population lagen circa 85 Prozent aller Werte unter 25 mg/dl [9]. Lp(a)-Konzentrationen im Bereich von 25 bis 30 mg/dl erhöhen das relative Risiko einer Atheroskleroseentwicklung schon um das Doppelte [8, 10]. Die 75th Perzentile der Kaukasier der Framingham Kohorte liegt bei

30 mg/dl [11]. Die EAS empfiehlt eine Senkung von Lp(a) auf einen Wert unter 50 mg/dl [6].

Die Bedeutung erhöhter Lp(a)-Spiegel muss im klinischen Alltag verstärkt beachtet werden, um Patienten eine ungünstige Prognose oder die Notwendigkeit von Rezidiveingriffen infolge kardiovaskulärer Komplikationen zu ersparen, wie unsere beiden Kasuistiken zeigen. ■

Interessenkonflikte:

Prof. Dr. med. habil. Ulrich Julius: Honorare von Aegerion, Akcea, Amgen, Chiesi, Sanofi, Kaneka, Diamed, Fresenius Medical Care, MSD

Priv.-Doz. Dr. med. Sabine Fischer: AMGEN, Sanofi Aventis, Berlin Chemie, MSD, Abbott, Fresenius Medical Care

Literatur bei den Autoren

Korrespondierende Autorin:

Priv.-Doz. Dr. med. Sabine Fischer
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
an der Technischen Universität Dresden
Medizinische Klinik und Poliklinik 3
Stoffwechsellambulanz
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
E-Mail: Sabine.Fischer@uniklinikum-dresden.de

Aufruf zur Publikation von Beiträgen

Das Redaktionskollegium „Ärzteblatt Sachsen“ bittet die sächsischen Ärzte, praxisbezogene, klinisch relevante, medizinisch-wissenschaftliche Beiträge und Übersichten mit diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen, berufspolitische, gesundheitspolitische und medizingeschichtliche Artikel zur Veröffentlichung in unserem Kammerorgan einzureichen (E-Mail: redaktion@slaek.de). Im Internet unter www.slaek.de sind die Autorenhinweise nachzulesen.