



In Zusammenarbeit mit der
Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung
von Fettstoffwechselstörungen
und ihren Folgeerkrankungen
DGFF (Lipid-Liga) e.V.
Vorsitzender: Prof. Dr. med.
Oliver Weingärtner, Jena

Schwere koronare Herzkrankheit in jungen Jahren

Risikofaktor Lp(a)

Stefan Dörr¹, Klaus Kattenbeck², Theodor Heuer¹

Der 37-jährige Mann stellt sich geplant zur weiteren Abklärung von belastungsabhängigen thorakalen Beschwerden vor. Er ist schlank, sportlich und raucht 2–4 Zigaretten am Tag. Seit drei Monaten verspürt er bei Belastungen wie Treppensteigen oder Joggen ein brennendes, ziehendes Gefühl in Brust und Hals, welches nach eine Ruhephase wieder abklingt. Dyspnoe oder Synkopen sind nicht aufgetreten. Im Sommer 2021 und 2023 habe er eine Coronainfektion durchgemacht. Sonst sind keine weiteren Erkrankungen bekannt. Es besteht keine Dauermedikation. In der körperlichen Untersuchung zeigen sich keine auffälligen Befunde, insbesondere keine Handlinienxanthome, keine Xanthelasma oder Arcus lipoides. Puls und Blutdruck sind normal, ebenso das Aufnahme-EKG. Echokardiografisch ist das Herz normal groß, mit allerdings mittelgradig eingeschränkter systolischer Pumpfunktion (Ejektionsfraktion [EF] nach Simpson 47%) bei fokaler Hypokinesie inferoseptal basal. Vitien zeigen sich nicht. Die Carotiden sind unauffällig. In der durchgeführten Fahrradergometrie zeigen sich ab 150 W ST-Streckenveränderungen in I, aVR und V1, so dass der Entschluss zur invasiven Koronaragnostik fällt.

Hier zeigt sich eine koronare 3-Gefäß-erkrankung mit ostialer Hauptstammstenose, mehreren höhergradigen Stenosen im Verlauf der LAD („left anterior

descending“, linke Herzkranzarterie) sowie deren Diagonaläste. Die rechte Herzkranzarterie (RCA) weist eine 60%ige Stenose im Bereich der Crux cordis auf, der R. interventricularis posterior (RIVP) ist nachfolgend verschlossen. Der R. circumflexus (RCX) ist sklerosiert mit einer 90%igen Stenose des 1. Marginalastes (**Abb. 1**). Es wird die Indikation zur Bypass-OP gestellt. Das Lipidprofil des Patienten (**Tab. 1**) gibt zunächst keinen Hinweis auf die Ursache dieses ausgedehnten Befundes. Das LDL-Cholesterin wirkt zu niedrig für eine familiäre Hypercholesterinämie. Auf Nachfragen berichtet der Patient, dass vor zwei Jahren bei ihm auf seine eigene Veranlassung hin das Lipoprotein(a) (Lp(a)) bestimmt worden sei, da auch bei der Mutter eine frühe koronare Herzkrankheit (KHK) bekannt war. Der vorgelegte Befund zeigt ein deutlich erhöhtes Lipoprotein(a). Der Patient erhielt im Verlauf eine total-arterielle Bypassversorgung, worauf sich die initial mittelgradig eingeschränkte EF wieder normalisierte.

Diskussion

Dieses Fallbeispiel zeigt eindrücklich die Bedeutung eines erhöhten Lipoprotein(a)-

Spiegels für die Atherogenese und die Folgen einer mangelnden Behandlung. Lp(a) ist dem LDL („low density lipoprotein“) in Aufbau und Form sehr ähnlich, trägt aber zusätzlich als namensgebende Komponente das Apolipoprotein a (apo a). Die Höhe des Lp(a)-Spiegels ist zu über 90% genetisch determiniert, während Umwelt- und Ernährungseinflüsse ebenso wie Geschlecht und Alter kaum einer Rolle spielen. Personen mit familiärer Hypercholesterinämie haben häufiger erhöhte Lp(a)-Spiegel. Ebenso finden sich auch erhöhte Spiegel bei Menschen mit Niereninsuffizienz und manchmal bei postmenopausalen Frauen.

Je höher der Lp(a)-Spiegel, desto höher das Manifestationsrisiko einer relevanten Atherosklerose. So konnte in vielen großen Studien (AIM-HIGH, JUPITER, LIPIID) gezeigt werden, dass trotz kontrolliert niedriger LDL-Cholesterinwerte ein Lp(a)-Spiegel oberhalb der 75. Perzentile mit einem 60% höheren Risiko für schwere atherosklerotische Ereignisse einhergeht [1]. Lp(a) befördert die Atherosklerose auf dreifachem Weg: Es wirkt proatherogen, prothrombotisch und proinflammatorisch. Klinische Ereignisse werden vor allem in Kombination mit

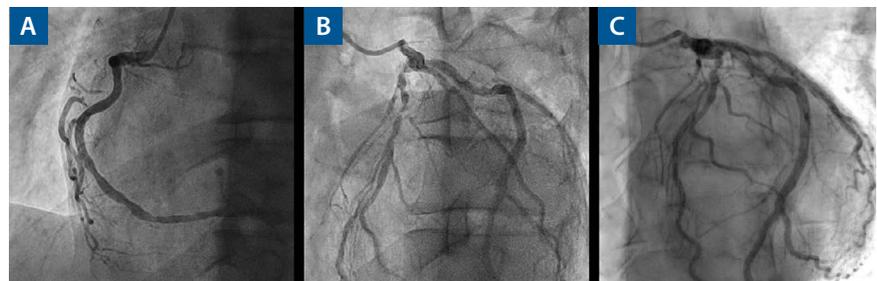


Abb. 1: Koronarangiografie. **A**: rechte Herzkranzarterie. **B** und **C**: linke Herzkranzarterie.

© S. Dörr

¹Klinik für Gastroenterologie, Hämatonkologie, Palliativmedizin und interventionelle Endoskopie, St. Bernhard-Hospital GmbH, 47475 Kamp-Lintfort

²Klinik für Kardiologie, Elektrophysiologie, Angiologie und Pulmologie, St. Bernhard-Hospital GmbH, 47475 Kamp-Lintfort

Tab. 1: Lipidprofil

Gesamtcholesterin	194 mg/dl
LDL-Cholesterin	136 mg/dl
HDL-Cholesterin	41 mg/dl
Triglyzeride	188 mg/dl
Lipoprotein(a)	242 nmol/l (Fremdlabor)

weiteren Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie, Hypercholesterinämie und positiver Familienanamnese beobachtet. In unserem Fallbeispiel kam zu dem Effekt des erhöhten Lp(a)-Spiegels noch die Wirkung des Nikotinkonsums hinzu.

Lp(a) – ein übersehener Risikofaktor

Lp(a) ist also ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor, der außerdem kalzifizierende Aortenklappenstenosen begünstigt [2, 3]. Die Assoziation mit dem Auftreten von Thrombosen wurde jedoch durch große Beobachtungs- und Genetikstudien widerlegt [4]. Bei Kindern scheinen vor allem die rein antifibrinolytischen Eigenschaften vorzuherrschen [5], während im jungen Erwachsenenalter die proinflammatorischen und proatherogenen Eigenschaften von Lp(a) überwiegen. Bei älteren Menschen wirkt Lp(a) zusammen mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren [6].

Dennoch entgehen Personen mit erhöhtem Lp(a)-Spiegel dem Screening durch „Disease-Management-Programme“ (DMP) und den bekannten Risikokalkulatoren (SCORE, Framingham etc.), da Lp(a) bisher in keinem der gängigen Risikokalkulatoren berücksichtigt wird. Um Personen mit einem genetisch erhöhten kardiovaskulären Risiko zu identifizieren, empfehlen die Leitlinien die einmalige Bestimmung des Lp(a)-Spiegels bei jeder Person im Erwachsenenalter. Werte über 75 nmol/l (30 mg/dl) gelten dabei als erhöht. Zu beachten ist, dass die beiden Einheiten nicht ineinander umgerechnet werden dürfen, sondern von der Labormethode abhängen. Werte sollen nur in der Maßeinheit verwendet werden, in der der Laborassay auch misst [7]. Eine Wiederholung der Messung ist, außer bei chronischer Leber- oder Nierenerkrankung oder vorübergehender Infektion, nicht notwendig.

Wann genau das Screening erfolgen sollte, gibt die Leitlinie nicht vor [7]. Unser Patient war nun sehr jung, hätte also schon ein sehr frühes Screening benötigt, um ihn vor der Manifestation seiner koronaren Herzerkrankung zu schützen. Die Messung war auf seine eigene Veranlassung hin erfolgt, der gemessene Wert von 200 nmol/l war deutlich erhöht. Ein frühzeitiges Screening ist insbesondere zu empfehlen, wenn Eltern oder Geschwister mit erhöhtem Lp(a) auffallen, eine familiäre Hypercholesterinämie oder eine Anamnese für einen frühen Schlaganfall oder frühe kardiovaskuläre Ereignisse in der Familie bekannt ist.

Aktuelle und in Entwicklung befindliche Therapieoptionen

Die gängigen Therapieempfehlungen beschränken sich im Moment noch auf eine optimale Einstellung des LDL-Cholesterinspiegels sowie Behandlung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren. Hier sind die Therapieziele für Personen mit hohem (< 70 mg/dl) und sehr hohem (< 55 mg/dl) kardiovaskulären Risiko anzustreben. Bei unserem Patienten lag das LDL-Cholesterin über dem Zielbereich für Personen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, so dass eine 50%ige Senkung mit einem Zielbereich < 55 mg/dl angestrebt werden sollte. Dazu kommen in erster Linie Statine zum Einsatz. Die Daten zu einer möglichen geringgradigen Erhöhung des Lp(a)-Spiegels durch Statine sind heterogen; sie gilt als klinisch irrelevant [7]. Andere Lipidsenker wie Ezetimib oder Gallensäureaustauscher haben praktisch keinen Einfluss auf das Lp(a). PCSK9 („proprotein convertase subtilisin/kexin type 9“)-Hemmer dagegen können Lp(a) um 20–25% senken, was aber meist nicht ausreicht, um den Lp(a)-Spiegel zu normalisieren.

Spezifische, direkt gegen Lp(a) gerichtete Therapeutika stehen aktuell (noch) nicht zur Verfügung, sind aber bereits sehr weit fortgeschritten. Das Antisense-Oligonukleotid Pelacarsen und die small-interfering-RNA (siRNA) Olpasiran sind vielversprechende Kandidaten für eine kausale Therapie der Lp(a)-Erhöhung, die bereits an großen Patientenkollektiven in Phase-3-Studien (Lp(a) HORIZON und OCEA(a)) untersucht werden. Erste Ergebnisse werden in den nächsten Jahren

erwartet. Sowohl Pelacarsen, als auch Olpasiran senken den Lp(a)-Spiegel um 80–90% [8, 9]. Daneben stehen noch die siRNA Lepodisiran und Zerlasiran in den Produktpipelines. Während die bisher genannten Wirkstoffe injiziert werden müssen, ist mit Muvalaplin ein oraler Wirkstoff in Form eines sogenannten „small molecules“ in Entwicklung, welches die Synthese von Lp(a) hemmt [10]. Als Ultima ratio besteht für Patienten mit progredienter kardiovaskulärer Erkrankung trotz optimaler Therapie aller kardiovaskulärer Risikofaktoren die Möglichkeit einer Lp(a)-Apherese. Diese Therapieoption besteht seit über 30 Jahren und ist eine sichere und effektive Methode, um bei Personen mit atherosklerotischen Erkrankungen die Progression zu verhindern. Die Kostenübernahme für die Apherese ist vorab bei der Krankenkasse zu beantragen. Entsprechende Voraussetzungen wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) erlassen.

Fazit für die Praxis

Unser Fallbericht zeigt, dass das Risiko, das von einem erhöhten Lp(a)-Wert ausgeht, nicht zu vernachlässigen ist. Jede Person sollte eine einmalige Spiegelkontrolle im (jungen) Erwachsenenalter erhalten, um frühzeitig eine Überwachung und eine Therapie einleiten zu können. Die Therapie besteht bisher in der optimalen Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren, insbesondere der Senkung von LDL-Cholesterin. Neue, kausale Therapieansätze gegen erhöhtes Lp(a) sind in Entwicklung und stehen sicher bald zu Verfügung.

Literatur



als Zusatzmaterial unter <https://doi.org/10.1007/s15027-024-3573-4> in der Online-Version dieses Beitrags



Dr. med. Stefan Dörr
Klinik für Gastroenterologie, Hämatookologie, Palliativmedizin und interventionelle Endoskopie
St. Bernhard-Hospital GmbH
Bürgermeister-Schmelzing-Straße 90
47475 Kamp-Lintfort
stefan.doerr@st-bernhard-hospital.de