

<b>CAT Titel</b>	Lipoproteïne A
Author	Dr Heidi Castryck
Supervisor	Dr Jan Moerman
Search verified by	
Date	26/03/2004
Expiry date	26/03/2006
<b>Clinical bottom line</b>	
<p>Screening naar lipoproteïne A (Lp(a)) in de algemene bevolking wordt momenteel niet zinvol geacht. Voor de huisarts is het reeds een hele klus om de hoogrisicopatiënten met de “klassieke” (geslacht, leeftijd, roken, hypertensie, diabetes en hypercholesterolemie) risicofactoren in kaart te brengen, andere risicofactoren zoals Lp(a), CRP, homocysteïne enz hebben geen plaats in de éerstelijns geneeskunde. Bij het hanteren van een risicofactor is het namelijk belangrijk een onderscheid te maken tussen het vinden van een risicofactor en de mogelijke therapeutische consequenties van een interventie. We mogen niet vergeten dat rookstop een grotere cardiovasculaire risicoverlaging geeft dan wat via geneesmiddelen verwacht kan worden.</p> <p>In welbepaalde klinische situaties zou het bepalen van Lp(a) wel nuttig kunnen zijn.</p> <p>De uitgesproken verschillen in Lp(a) waarden bij verschillende individuen worden hoofdzakelijk toegeschreven aan erfelijke factoren. Lp(a) kan niet gecontroleerd worden door dieetfactoren of aanpassingen in levensstijl. Diagnostische screening zou toch zinvol kunnen zijn om personen met verhoogde waarden te kunnen wijzen op het bijkomend risico, zodat tijdig andere risicofactoren kunnen behandeld worden.</p> <p>De latex immunoturbidimetrische test die in ons labo wordt toegepast is een accurate en reproduceerbare test, die, zo blijkt uit vergelijkende studies, weinig gevoelig is aan de grootte van het apo(a) glycoproteïne, en die zeer goed correleert met de referentiemethode. De cutoff waarde is 30mg/dl, dit is arbitrair en komt ongeveer overeen met de 75<sup>ste</sup> percentiel in de algemene bevolking.</p> <p>Over het bepalen van Lp(a) in de follow-up of in therapie van coronair hartlijden is weinig gekend. Er zijn (nog) geen aanwijzingen dat verlagen van Lp(a) de outcome ten goede komt. Tevens zijn geen medicaties gekend die enkel de Lp(a) concentratie beïnvloeden en dus zijn voorlopig enkel LDL- en HDL-cholesterol nuttig in de follow-up van vetverlagende therapie. De Lp(a) concentratie varieert ook zeer weinig gedurende het leven van een bepaald individu, vandaar dat herhaalde bepalingen van Lp(a) ons niet zinvol lijken.</p>	
<b>Clinical/ Diagnostic scenario</b>	
<p>Sinds eind jaren '80 de moleculaire structuur van Lp(a) werd ontrafeld, is het enthousiasme rond deze nieuwe onafhankelijke risicofactor voor hart- en vaatziekten flink afgenomen. De concentratiebepaling blijkt een gecompliceerde bezigheid, problemen rond standaardisatie en bewaren van het plasma zijn hier niet vreemd aan.</p> <p>Lp(a) bestaat uit het glycoproteïne apolipoproteïne(a) (apo(a)) dat covalent gebonden is aan het apolipoproteïne(b) (apo(b)) door een disulfidebrug. Het apo(a) bestaat net als plasminogeen uit zogenaamde kringel-structuren. Deze eiwitstructuren worden ook bij andere eiwitten gevonden die betrokken zijn bij stolling en fibrinolyse. Plasminogeen bestaat uit 5 verschillende kringles: I, II, III, IV en V, die elk van elkaar verschillen in aminozuursequentie. Apo(a) bevat domeinen die overeenkomen met enkelvoudige kopieën van kringel 5 van plasminogeen en van het serine protease domein, als ook multiple kopieën van een sequentie die sterk gelijkt op kringel 4 van plasminogeen. Op basis van aminozuursamenstelling onderscheidt met 10 verschillende motieven van kringel 4. Elk K4 motief is in een enkelvoudige kopie aanwezig, behalve het K4 motief type 2 dat aanwezig is in 3 tot 40 identieke kopieën. Dit vormt de moleculaire basis van de Lp(a) heterogeniteit en vertaalt zich in een sterk polymorfisme van het apo(a) glycoproteïne, zowel intra- als</p>	

interindividueel. Patiënten met grote apo(a) glycoproteïnen (hoog aantal identieke kopieën van K4 motief type 2) hebben een lage concentratie Lp(a), terwijl patiënten met kleine apo(a) glycoproteïnen (laag aantal identieke kopieën van K4 motief type 2) hebben een hoge concentratie Lp(a). Deze correlatie wordt toegeschreven aan de langere retentietijd in het endoplasmatisch reticulum van de grote apo(a) glycoproteïnen, leidend tot een belangrijkere intracellulaire degradatie. Kleine apo(a) glycoproteïnen leiden tot een groter risico op cardiovasculaire aandoeningen, enerzijds door de hogere concentratie aan Lp(a), maar anderzijds zijn er ook aanwijzingen dat het apo(a) op zichzelf meer atherogeen is.

Lp(a) wordt in de lever gesynthetiseerd. Over het katabolisme is weinig gekend. Onder normale fysiologische omstandigheden wordt een constante hoeveelheid apo(a) geëxcreteerd in de urine, en dit afhankelijk van de totale Lp(a) concentratie.

De concentratie van Lp(a) is genetisch bepaald en de verdeling binnen een populatie is rasgebonden: De Afro-Amerikaanse bevolking vertoont een normale verdeling, de Kaukasische en Oostaziatische bevolking vertoont een verschuiving naar links. Binnen een individu zou de Lp(a) concentratie opvallend constant zijn over verloop van tijd, alhoewel dit niet absoluut is. Lp(a) gedraagt zich immers als een acuut fase reactans. Er is geen significant verschil in concentratie tussen mannen en vrouwen. Postmenopauzaal stijgt de Lp(a) concentratie gemiddeld met 15%. Hormonale substitutietherapie leidt tot een daling van de Lp(a) concentratie. Tijdens de zwangerschap en postpartum worden fluctuaties in de Lp(a) levels geobserveerd. Therapie met steroïden beïnvloedt eveneens de concentratie van Lp(a): het anabole stanozolol en de androgene progestogenen reduceren Lp(a) concentraties. Aangezien Lp(a) in de lever wordt gesynthetiseerd, zien we dalende waarden in geval van leverziekte en excessieve alcoholconsumptie, verder ook bij diabetische proteïnurie en nefrotisch syndroom.

De fysiologische functie van het Lp(a) is nog steeds niet helemaal duidelijk. De atherosclerotische en trombotische werking van Lp(a) kan toegeschreven worden aan de structurele gelijkheid met plasminogeen, waardoor er interferentie is met de fibrinolyse. Verder heeft Lp(a) ook een effect op tissue factor pathway inhibitor (TFPI): door binden van TFPI aan lipoproteïnen kan de inhibitie van FVII door TFPI niet langer tot stand komen. TFPI bindt ook aan andere lipoproteïnen, maar heeft de grootste affiniteit voor Lp(a). Het apo(a) zou ook de angiogenese onderdrukken en zo mogelijks interfereren met de infiltratie van tumorcellen.

### Three-part question

1. Wat is de waarde van Lp(a) bepaling in het screenen naar verhoogd risico op CHD (coronary heart disease)?
2. Is de Lp(a) latex reagens test een betrouwbare test voor het bepalen van Lp(a)? Welke cutoff waarde?
3. Heeft bepalen van Lp(a) nut in de follow-up van CHD? Is Lp(a) verlagende therapie zinvol?

### Search terms

PubMed: Lipoprotein A + detection, + related articles, Lipoprotein A + meta-analysis, Lipoprotein A + review, Lipid lowering therapy + guidelines

UpToDate: Lipoprotein A

Sumsearch: Coronary Heart Disease + screening/prevention

National Guideline Clearinghouse

American Heart Association + American College of Cardiology

### Relevant Article(s)/ References

1. A Look to the Future: New Treatment Guidelines and a Perspective on Statins, M. Davidson, the American Journal of Medicine, 2002, volume 112(8A)
2. Lipoprotein(a) and Coronary Heart Disease, Meta-analysis of Prospective Studies, J.

- Danesh, R. Collins, R. Peto, *Circulation*, 2000, 102:1082-1085
3. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Ischemic Heart Disease: Metaanalysis of Prospective Studies, W. Craig, L. Neveux, G. Palomaki, *Clinical Chemistry* 44:11, 2301-2306, 1998
  4. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: Recent Advances and Future Directions, Special Report, S.M. Marcovina, M.L. Koschinsky, J.J. Albers, S. Skarlatos, *Clinical Chemistry* 49:11, 1785-1796 (2003).
  5. Emerging Risk Factors for Atherosclerotic Vascular Disease, a Critical Review of the Evidence, D. Hackman, S. Anand, *JAMA*, August 20, 2003, volume 290, no 7
  6. Lipoprotein(a): Still an Enigma? K. Kostner, G. Kostner, Review, *Current Opinion in Lipidol* 13:391-396, 2002
  7. Lipoprotein(a), Atherosclerosis, and Apolipoprotein(a) Gene Polymorphism, Minireview, U. Pati, N. Pati, *Molecular Genetics and Metabolism* 71,87-92, 2000
  8. Potential New Cardiovascular Risk Factors: Left Ventricular Hypertrophy, Homocysteine, Lipoprotein(a), Triglycerides, Oxidative Stress, and Fibrinogen, Review, K. J. Harjai, *Ann Intern Med* 1999;131:376-386
  9. Lipoprotein Lp(a) Excess and Coronary Heart Disease, Review, J. H. Stein, R. S. Rosenson, *Arch Intern Med*, 1997;157:1170-1176
  10. Homocysteïne in de huisartsenpraktijk, Belg T Gen, 2004, 897
  11. Lp(a) Lipoprotein, Vascular Disease, and Mortality in the Elderly, *N Engl J Med*, 2003, 349;22: 2108-15.  
+ letter to the editor *NEJM* 350;11, march 2004
  12. Niacine as a Component of Combination Therapy for Dyslipidemia, M. Miller, *Mayo Clin Proc*, June 2003, vol 78: 735-742.
  13. Use of a Reference Material Proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to Evaluate Analytical Methods for the Determination of Plasma Lipoprotein(a), S. Marcovina, J. Albers, A. Scanu, *Clinical Chemistry* 46:12, 1956-1967, 2000
  14. Preparation of a Stable Fresh Frozen Primary Lipoprotein(a) Standard, *Journal of Lipid Research*, volume 40, 1999
  15. International Federation of Clinical Chemistry Standardization Project for the Measurement of Lipoprotein(a). Phase I, Evaluation of the Analytical Performance of Lipoprotein(a) Assay System and Commercial Calibrators, J. Tate, N. Rifai, K. Berg, *Clinical Chemistry* 44:8, 1629-1640, 1998
  16. Measurement of Serum Lp(a) by Cobas MIRA Using a Latex Immunoturbidimetric Assay Kit, S. Fujita, T. Sano, Y. Katayama, *J Clin Lab An*, 8: 385-390 (1994)
  17. Lipoproteïne(a): een nieuwe 'onafhankelijke' risicofactor voor atherosclerose, *Ned tijdschr Geneesk* 1992, 136, nr15
  18. Lipoprotein(a), Thrombotic and Atherogenic, *BMJ*, 1991, volume 303
  19. Inhibition of Fibrinolysis by Lipoprotein(a), E. Angles-Cano, A De La Pena Diaz, S. Loyau, *Ann NY Acad Sc*
  20. Lp(a) Metabolism and Approach to the Patient with high Lp(a) Levels, *UpToDate*

### Appraisal

#### 1. Wat is de waarde van Lp(a) bepaling in het screenen naar verhoogd risico op CHD?

Retrospectieve en cross-sectionele studies suggereren een verband tussen Lp(a) exces en CHD (coronary heart disease). Prospectieve studies geven echter tegenstrijdige resultaten. Sommige studies besluiten dat Lp(a) een onafhankelijke risicofactor is voor CHD, terwijl andere besluiten dat er geen significante associatie is.

Lp(a) zou geassocieerd zijn met onstabiele angina, complexe coronaire lesies, wat mogelijk

een rol speelt bij plaque ruptuur en coronaire trombose, met premature CHD, met eindorgaan schade in patiënten met arteriële hypertensie en met retinale arteriële occlusie. Enkel in mannen zou er een verband zijn tussen Lp(a) concentratie en cerebrovasculaire ziekte. Verder zijn een mogelijke rol van Lp(a) in restenose na stenting en myocardininfarct door vasospasme beschreven.

In de guidelines over Screening and Management of lipids van de University of Michigan wordt aangeraden Lp(a) te bepalen bij patiënten met intermediair risico op CHD (6-19% 10-jaars risico). In de guidelines van de American Heart Association en de American College of Cardiology over onstabiele angor en niet-ST-elevated myocardininfarct is Lp(a) niet opgenomen, noch in tal van andere guidelines (National Guideline Clearinghouse, Cochrane abstracts).

In UpToDate zijn indicaties voor het screenen naar Lp(a) de volgende:

- Patiënten met CHD zonder andere geïdentificeerde dyslipidemieën
- Patiënten met een familiale geschiedenis van CHD zonder ander dyslipidemieën
- Patiënten met hypertensie en vroege premature eindorgaan schade
- Patiënten met hypercholesterolemie die niet beantwoorden aan therapie met statines of resines

In vitro studies ondersteunen de pathofysiologische rol van Lp(a) in de ontwikkeling van atherosclerose (zie reviews).

We vermelden 2 belangrijke meta-analyses van prospectieve studies. Enerzijds in Clinical Chemistry verschenen in 1998, anderzijds in Circulation verschenen in 2000.

Alhoewel retrospectieve studies consistent de associatie aantonen tussen Lp(a) concentratie en CHD, zijn de prospectieve studies meer tegenstrijdig. Een meta-analyse waarin 14 prospectieve studies (de mediane duur van follow-up was 8 jaar) werden verwerkt toont dat in 12 van de 14, hogere Lp(a) concentraties aangetoond zijn in patiënten die later CHD ontwikkelen in vergelijking met patiënten die geen CHD ontwikkelen. Deze bevindingen waren gelijk bij mannen en vrouwen. 95% van de betreffende patiënten waren kaukasisch. In een meta-analyse waarin 27 prospectieve studies (minstens 1 jaar follow-up) werden verwerkt kwam men in de 18 population-based cohorts tot een combined risk ratio van 1.7 voor de vergelijking van CHD gevallen in het bovenste derde van Lp(a) waarden versus het onderste derde. In de 9 studies van patiënten met voorafbestaande ziekte was deze risk ratio minder extreem. Er is geen duidelijke correlatie aangetoond tussen klassieke vasculaire risicofactoren en Lp(a) concentraties. Aanpassing voor andere risicofactoren hield geen vermindering van risk ratio in. In beide meta-analyses blijkt een uitgesproken variatie in de Lp(a) waarden onderling. Verschil in bewaartemperatuur van de stalen zou hier mogelijks een rol in spelen. Er wordt dan ook gesuggereerd dat de relatie tussen Lp(a) en CHD misschien zelfs wat onderschat is.

Ofschoon er geen correlatie is tussen Lp(a) en andere vasculaire risicofactoren, brengen verschillende studies toch wetenschappelijke evidentie aan dat het aan Lp(a) toegeschreven risico afhankelijk is van de gelijktijdige aanwezigheid van deze andere risicofactoren. Lp(a) heeft een potentieel synergistisch effect met andere dyslipemie merkers. Klinische evidentie suggereert dat Lp(a) een onafhankelijke risicofactor is voor veneuze trombose, maar opnieuw blijkt het risico toe te nemen in combinatie met andere risicofactoren. Verhoogde Lp(a) spiegels in combinatie met geactiveerd proteïne C resistentie gingen gepaard met een 30x verhoogd risico op CVA bij kinderen.

Een recente prospectieve studie toonde aan dat bij ouderlingen (>65jaar) een verhoogd Lp(a) een onafhankelijke risicofactor is voor CVA en sterfte bij mannen, maar niet bij vrouwen. Hier werd de studiegroep verdeeld in quintielen, de mannen in de hoogste quintiel hadden een 3x hoger risico op CVA in vergelijking met de mannen uit de laagste quintiel. Deze bevindingen doen vermoeden dat het risico progressief toeneemt bij hogere waarden voor Lp(a). Studies die deze kwantitatieve relatie aantonen zijn tot op heden niet in de literatuur

terug te vinden, maar het gebrek aan standaardisatie van de Lp(a)-assay speelt daar ongetwijfeld een rol in.

Belangrijk te vermelden bij deze studie is dat patiënten met reeds gekend coronair lijden uitgesloten werden, teneinde Lp(a) enkel als een voorspellende parameter bij voorheen gezonde personen te evalueren en een eventuele verhoging als gevolg van uitgebreide coronaire ziekte of een recent cardiaal event uit te sluiten. Een studie met het omgekeerde opzet, waarin enkel patiënten met een reeds gekend coronair lijden geïnccludeerd werden, toonde aan dat Lp(a) een onafhankelijke voorspellende parameter bleek zowel voor sterfte door welke oorzaak dan ook als voor sterfte door cardiale oorzaak.

In een review over 'emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease' worden enkele voorwaarden vooropgesteld waaraan een cardiovasculaire risicofactor moet voldoen:

1. er moet een gestandaardiseerd, reproduceerbaar en accurate laboratoriumtest beschikbaar zijn, dat door middel van prospectieve studies gevalideerd werd in de populatie waarin het zal gebruikt worden.
2. er moet kunnen aangetoond worden dat de kandidaat factor extra informatie geeft naast de reeds bestaande risicofactoren
3. prospectieve gecontroleerde trials moeten aantonen dat deze risicofactor voordeel biedt op reeds bestaande methoden om therapie op te volgen in bewezen risico-reducerende interventies en dat selectief en specifiek reduceren van deze risicofactor harde cardiovasculaire eindpunten oplevert..

Bepaling van Lp(a) (en CRP, homocysteïne en fibrinogeen) krijgt een plaats in volgende situaties:

1. asymptomatische individuen met een sterke familiale geschiedenis van vasculair lijden waarin geen opvallende conventionele risicofactoren duidelijk zijn.
2. patiënten met premature vasculair lijden zonder duidelijke verklarende factoren hiervoor.
3. patiënten met agressief of recurrent vasculair lijden ondanks optimaal behandelen van alle conventionele risicofactoren.

Deze indicaties komen zeer goed overeen met de indicaties omschreven in UpToDate (zie boven). In een recent verschenen publicatie in Clinical Chemistry raadt men ook aan Lp(a) te bepalen in gevallen van borderline LDL-cholesterol of hoog apo(b) concentratie.

## 2. Is de LpA latex reagens test een betrouwbare test voor het bepalen van LpA? Welke cutoff waarde?

Tot op heden zijn de meeste commercieel beschikbare testen gevoelig aan de heterogeniteit van de grootte van het apo(a) glycoproteïne en bijgevolg resulteert dit in een significante over- en onderschatting van de concentratie Lp(a), bij respectievelijk grote en kleine apo(a) partikels.

In samenwerking met de IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) werd door de National Heart, Lung and Blood Institute een studie uitgevoerd naar de standaardisatie van Lp(a). 16 producenten en 6 referentielaboratoria namen deel aan de studie. Het doel van de IFCC was om het referentiemateriaal te evalueren. 2 verschillende gezuiverde Lp(a) preparaten werden gebruikt om de referentiemethode te calibreren. De proteïnemassa concentratie werd door middel van aminozuuranalyse gedetermineerd. De keuze van de apo(a) grootte is arbitrair en onafhankelijk van de keuze kunnen nooit alle apo(a) isovormen in de calibrator vertegenwoordigd zijn. De reactiviteit van de antilichamen tegen de antigenen in de repeats van het apo(a) molecule zal variëren naargelang de grootte van het apo(a) molecule. Antistoffen gericht tegen epitopen van K4 type 2 domeinen zullen onderhevig zijn aan deze heterogeniteit, terwijl een methode die gebruik maakt van een monoklonaal antistof gericht tegen een unieke epitop van het K4 type 9 domein niet

onderhevig zal zijn aan apo(a) heterogeniteit en dit wordt door de National Heart, Lung and Blood Institute als referentiemethode gebruikt. De 22 systemen (19 gebruikten polyklonale antilichamen tegen apo(a), 2 gebruikten monoklonale antilichamen tegen apo(a) en 1 gebruikte polyklonale antilichamen tegen apo(b)) werden gecalibreerd en vervolgens werden 30 fresh-frozen sera met uiteenlopende waarden van Lp(a) op de systemen gemeten. De interlaboratorium CV's voor de stalen waren hoger dan deze bekomen voor de referentiematerialen en kwaliteitscontroles. Dit reflecteert de uitgesproken variatie in apo(a) grootte in de 30 stalen en de gevoeligheid van de meeste systemen aan deze apo(a) heterogeniteit. De immunoturbidimetrische assay van Denka Seiken maakt gebruik van een monoklonaal antistof en vertoonde een bijna perfecte correlatie met de referentiemethode. De methode die in ons labo wordt toegepast maakt van dit latex reagens gebruik. Dit systeem bleek wel een positieve bias te vertonen voor stalen met een apo(a) isovorm van meer als 25 K4 domeinen, maar dit leidde niet tot significante verschillen met de referentiemethode. De andere systemen vertoonden een significante isovorm gerelateerde bias met overschatting bij grote apo(a) moleculen en onderschatting bij kleine apo(a) moleculen.

In de review werd besloten dat de apo(a) grootte heterogeniteit de resultaten beïnvloedt en hierdoor de klinische toepassing compromitteert. Op basis van de 80<sup>ste</sup> percentiel van een blanke populatie werd 75nmol/l (komt ongeveer overeen met 30mg/dL) arbitrair als cutoff point gekozen. Het aantal vals-positieven was verwaarloosbaar in stalen met een Lp(a) waarde minder dan 50nmol/L (komt ongeveer overeen met 20mg/dL). Daarom werd voorgesteld dat commercieel beschikbare methodes, die gevoelig zijn aan de apo(a) heterogeniteit enkel mogen gebruikt worden voor screening en dat alle stalen met een waarde boven 50nmol/L moeten herbepaald worden door een referentielaboratorium met een gevalideerde methode. Dit is in ons geval niet nodig, aangezien apo(a) heterogeniteit geen significant afwijkende resultaten oplevert bij de door ons gebruikte methode. Bovendien hebben we argumenten om te geloven dat het risico progressief toeneemt met toenemende waarde van Lp(a). In dit geval zou het interval waartoe de waarde behoort klinisch van groter belang zijn dan het al dan niet overschrijden van één arbitrair gekozen cut off point.

De manier van bewaren van het plasma zou ook een grote invloed hebben op de Lp(a) concentratie naargelang de gebruikte methode. Lp(a) kan namelijk 'verdwenen' zijn uit het plasma als dit een week wordt bewaard op 4°C. Maar ook bij temperaturen van -20°C blijkt de Lp(a) concentratie sterk te verminderen in de loop van de tijd, dit wordt aan precipitatie toegeschreven. Op het lab wordt de Lp(a) bepaling dagelijks uitgevoerd op verse stalen.

3. Heeft bepalen van LpA nut in de follow-up van CHD? Is LpA verlagende therapie zinvol?  
In de New National Cholesterol Education Program treatment guidelines is Lp(a) niet opgenomen.

Er wordt aangenomen dat Lp(a) weinig varieert binnen een individu en dat het niet beïnvloed zou worden door dieet of lichaamsbeweging, dit in tegenstelling tot LDL en HDL. Uit een studie van obese vrouwen is echter gebleken dat, vertrekkende van een hoge Lp(a) concentratie, een significante vermindering van Lp(a) voorkomt na een dieet laag aan calorieën en overeenkomstige vermagering. Wat betreft specifieke dieetmaatregelen blijkt zelfs dat vetiname Lp(a) doet afnemen.

De meest effectieve Lp(a) verlagende interventie is LDL of Lp(a) aferese, dit is echter zeer duur en enkel voorbehouden voor patiënten met extreme vormen van familiale hypercholesterolemie. Bovendien is niet kunnen aangetoond worden dat het verlagen van Lp(a) extra voordeel biedt wanneer LDL-cholesterol al verlaagd is tot minder dan 130mg/dL. Nicotinezuur en neomycine zijn specifiek Lp(a)-verlagende therapeutica. Samen hebben ze een additief effect en ze zouden nuttig zijn in die gevallen waar LDL-cholesterol niet onder de 130mg/dL geraakt. Nicotinezuur blokkeert de toevoer van niet-veresterde vetzuren naar de



lever. Niacine doet Lp(a) dalen in geval van zeer uitgesproken uitgangswaarden, het leidt echter niet tot normalisatie. Daarnaast geeft niacine ook een verhoging van het HDL-cholesterol (tot 30%) en naast Lp(a) verlaagt het ook LDL-cholesterol, maar minder dan de statines, en triglyceriden.

Uit een recente studie is gebleken dat aspirine Lp(a) doet dalen, en dat die vermindering meer uitgesproken is wanneer van een hoge concentratie wordt vertrokken en dit onafhankelijk van de grootte van het apo(a) glycoproteïne.

Andere voorgestelde Lp(a) verlagende medicaties zijn L-carnitine, ascorbinezuur met L-lysine monohydrochloride, tamoxifen, oestrogenen. Over statines zijn zeer uiteenlopende bevindingen gerapporteerd en verdere studies zijn noodzakelijk.

In UpToDate wordt een streefdoel van minder dan 30mg/dL Lp(a) vooropgesteld in blanke patiënten, omdat dit ook de cutoff waarde is voor verhoogd risico op CHD. Voor niet-blanke patiënten zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.

Er is echter geen evidentie dat verlagen van Lp(a) ook de klinische outcome verbetert!

### Comments

Een query in ons ziekenhuis van 1/1/2003 tot en met 31/10/2003 toont aan dat er 690 aanvragen van Lp(a) geweest zijn in deze periode. Daarvan waren 397 (57.5%) aanvragen door huisartsen gepleegd (2 huisartsen namen samen 88.7% voor hun deel). 106 (15.4%) aanvragen kwamen van de cardiologen en cardiochirurgen, 61 (8.8%) kwam van de dienst gastro-enterologie. Zie [Attachement 1](#)

Van de bekomen waarden voor Lp(a) was 24.4% hoger of gelijk aan 30mg/dL (75nmol/L), onze bovengrens. Hieruit zouden we al kunnen suggereren dat onze detecties vrij correct zijn, gezien we hier eveneens een waarde van 30mg/dL ter hoogte van de 75<sup>ste</sup> percentiel bekomen, zoals ook in de Framingham Study het geval was. De berekende 75<sup>ste</sup> percentiel was 29.3mg/dL, de mediaan was 15.7mg/dL en de 25<sup>ste</sup> percentiel was 9.3mg/dL. Zie [Attachement 2](#)

Validatie van de immunoturbidimetrische test in ons labo toont een zeer goed intrarun repeteerbaarheid (10 runs) met een CV van 2,3%. Zie [Attachement 3](#)

De day-to-day reproduceerbaarheid (10runs) werd geëvalueerd op een hoge en een lage controle. Die gaven een CV van respectievelijk 8,1 en 11,0%. Zie [Attachement 4](#)

De lineariteit werd nagegaan door een staal te verdunnen en het gemiddelde van de bekomen waarden (stalen werden in drievoud uitgevoerd), uit te zetten ten opzichte van de verwachte waarden. De  $R^2$  van deze rechte was 0.9995. Zie [Attachement 5](#)

De interferentie van hemolyse en lipiden werd eveneens nagegaan. Om de invloed van hemolyse na te gaan werd achtereenvolgens 5 $\mu$ l en 10 $\mu$ l hemolysaat bij 400 $\mu$ l staal gevoegd, en Lp(a) werd in duplo gemeten. Er kon geen significant verschil worden aangetoond tussen staal met en zonder hemolysaat. Om de invloed van lipiden na te gaan gingen we op dezelfde manier te werk, achtereenvolgens werd 5 en 10  $\mu$ l intralipid bij 500 $\mu$ l staal gevoegd. Ook hier kon geen significant verschil in Lp(a) concentratie worden aangetoond in de stalen met en zonder intralipid. Zie [Attachement 6](#)

Over de prijs per Lp(a) bepaling kunnen we slechts een schatting doen aan de hand van de aangekochte reagentia in de loop van de voorbije maanden. Dit was 1155,43 euro voor de periode van 22/01/03 tot 23/10/03. Aangezien er 690 bepalingen zijn gebeurd van 1/1/03 tem 31/10/03, komt dit op een 1.67 euro/per test, enkel voor de reagentia. Daarbij moet nog de kost van de MLT, cupjes e.d. gerekend worden. Terugbetaling van Lp(a) is voorlopig niet in de nomenclatuur weerhouden.

### To do/ Actions

1. Overleg met de dienst cardiologie, eventueel ook cardiochirurgie, naar hun richtlijnen omtrent Lp(a). Vinden zij deze test nog nodig?

Op 13/07/2004 werd met Dr cardioloog Debruyne Ph. overleg gepleegd over het

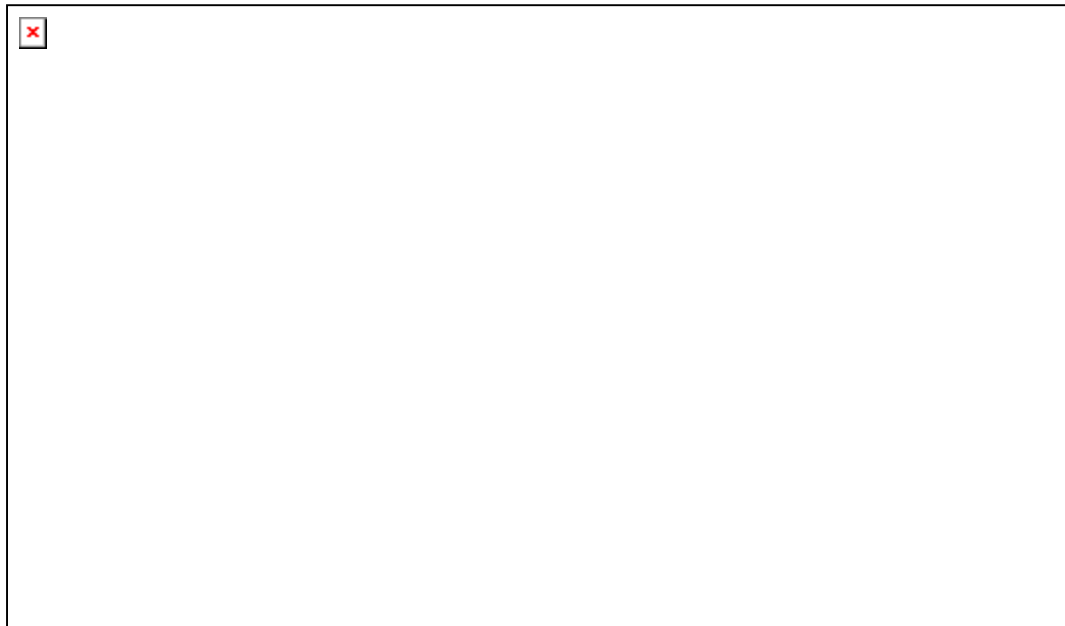
gebruik van Lp(a), dit namens de dienst cardiologie van het Imeldaziekenhuis. Hij maakt geen gebruik van de Lp(a) bepaling in de klinische praktijk omdat er eigenlijk geen consequenties gekoppeld zijn aan de risicofactor. Lp(a) verlagende therapie zoals neomycine en niacine geeft onvoldoende resultaat, nevenwerkingen zijn weinig gekend, bijgevolg worden deze producten nooit toegediend. Patiënten met (licht) afwijkend cholesterolgehalte worden met statines behandeld, onafhankelijk van andere risicofactoren zoals Lp(a), homocysteïne, CRP, enz. Patiënten die zich reeds aanbieden met CHD krijgen steeds maximale behandeling en follow-up. Het lijkt Dr Debruyne wel interessant om Lp(a) te bepalen in die patiënten die zich presenteren met CHD of een sterke familiale voorgeschiedenis van CHD hebben en geen enkele klassieke risicofactor hebben. In de praktijk komt dit echter zelden of nooit voor.

Er werd dan ook in samenspraak met Dr Debruyne beslist om de bepaling van Lp(a) niet langer voort te zetten in ons laboratorium.

2. Uit bovenstaande literatuurstudie blijkt dat het bepalen van Lp(a) momenteel geen plaats heeft in de eerstelijns geneeskunde. Onze bevindingen zullen aan de huisartsen, in het bijzonder 2 huisartsen, voorgelegd worden. Ze zullen er ook van verwittigd worden dat Lp(a) niet langer in ons laboratorium zal bepaald worden.

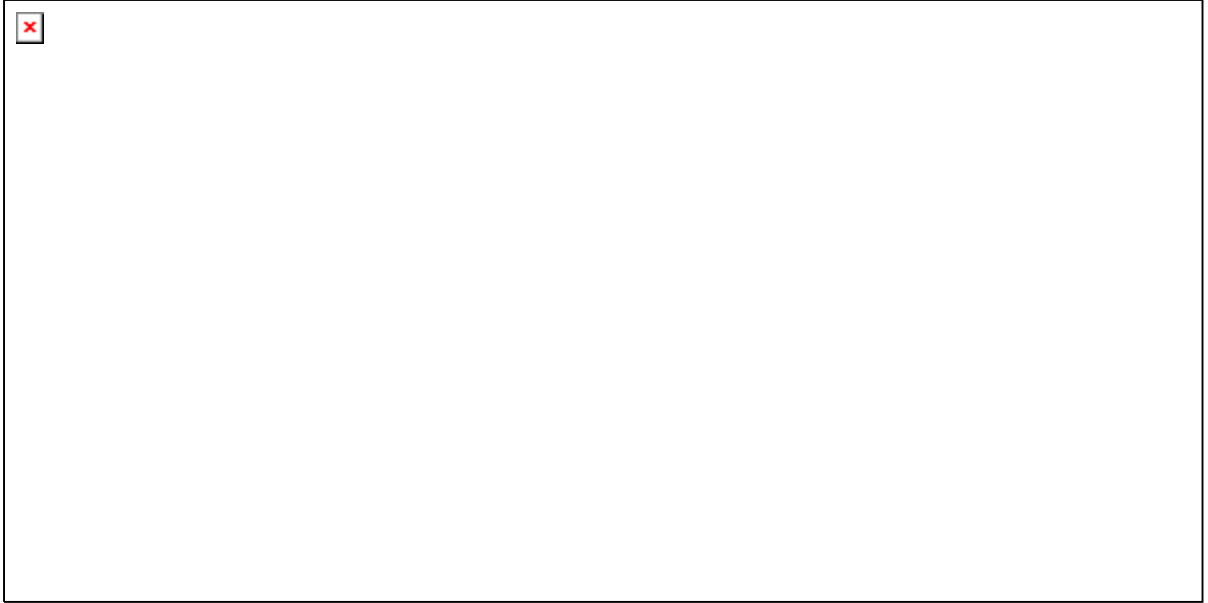
Modified from: Sackett DL. Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM: Churchill Livingstone, 2000

#### 1. Attachement 1



#### 2. Attachement 2

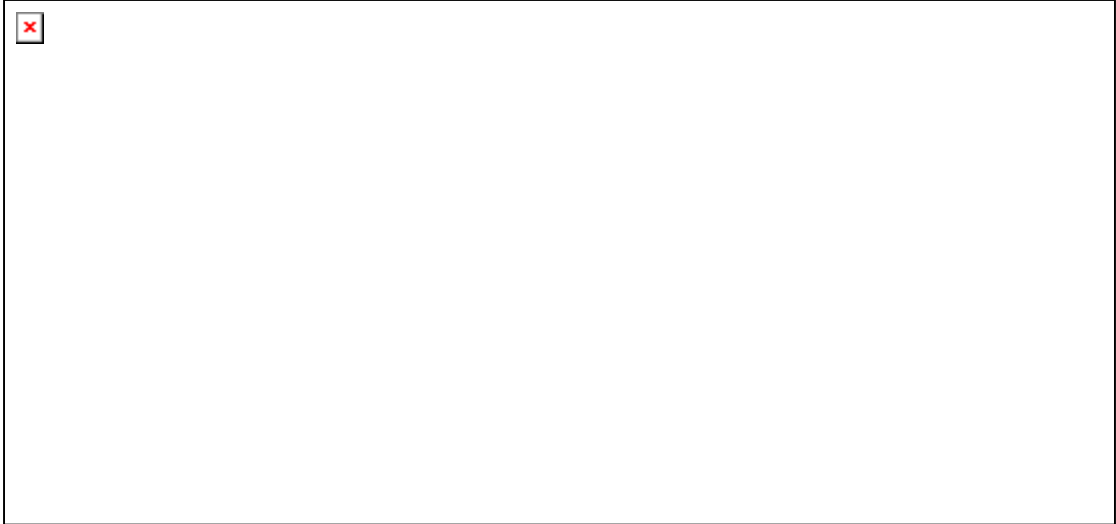




3. Attachement 3



4. Attachement 4



5. Attachement 5



6. Attachement 6

