


Staf KCL:

Prof. dr. C.M. Cobbaert
Drs. A. Albersen
Dr. B.E.P.B. Ballieux
Dr. J.A. Bakker
Dr. W.P.J. den Elzen
Dr. J.M.E.P. Gillis
Dr. P.W. Schenk

Consulent

cardiobiochemie:
Prof.dr. A. van der Laarse

**Klinisch chemicus
in opleiding:**

Dr. E. van Andel
Dr. L.M. Henricks



KCL is ISO15189:2012
geaccrediteerd.



KCL NIEUWSBRIEF

Nieuwsbrief nr 1 – 9 januari 2020

INTRODUCTIE VAN SERUM APOLIPOPROTEÏNE (a) METINGEN PER 9 JANUARI 2020

Samenvatting:

- ✓ Er is thans eenduidige bewijsvoering dat serum lipoproteïne(a) (Lp(a)) een causale, genetische risicofactor is voor hart- en vaatziekten.
- ✓ Verhogingen van serum Lp(a) > 90 nmol/L komen bij Kaukasiërs voor in ca. 20% van de populatie, en worden zonder specifieke apolipoproteïnetest niet gedetecteerd met het huidige serum lipid panel.
- ✓ De Europese Atherosclerose Society beveelt thans aan om bij alle patiënten met familiale hypercholesterolemie minstens 1x Lp(a) te meten.

In de circulatie worden cholesterol en triglyceriden vervoerd in lipoproteïnen, zoals low-density lipoproteïne (LDL), high-density lipoproteïne (HDL), very-low-density lipoproteïne (VLDL), intermediate-density lipoproteïne (IDL), chylomicronen en Lp(a). Lp(a) is een lipoproteïne dat bestaat uit LDL (inclusief apolipoproteïne B (apoB)) dat via een zwavelbrug gebonden is aan een voor Lp(a) uniek eiwitmolecuul, apo(a). Apo(a) is zeer polymorf in grootte als gevolg van een, per persoon variabel, aantal herhaal-structuren in het molecuul, de “kringles” geheten (in de literatuur bekend onder de naam “KIV-2 repeats”). De grootte variatie in het apo(a) molecuul als gevolg van het aantal “kringles” maakt dat er tussen individuen grote verschillen optreden in molecuulgewicht van het Lp(a) deeltje. Dit ligt vast in de genetica van het individu. Dat leidt er voorts toe dat het individu zijn/haar hele leven min of meer dezelfde Lp(a) concentratie heeft waarbij er grote verschillen optreden tussen individuen m.b.t. de Lp(a) concentratie in de circulatie. De Lp(a) concentratie in serum kent een scheve verdeling met veel individuen met lage waarden en weinig individuen met hoge en zeer hoge waarden. In het algemeen geldt dat een Lp(a) molecuul met vele kringles in apo(a) een lage concentratie in serum heeft en dat een Lp(a) molecuul met weinig kringles in apo(a) een hoge concentratie in serum heeft [1].

Lp(a) is een genetische risicofactor voor hart- en vaatziekten

Van Lp(a) is de laatste jaren veel bekend geworden over de associatie van hoge concentraties Lp(a) met risico op hartinfarct, arteriële stenoses (van coronairen, carotiden en femoraal arteriën), aortaklep stenose en hartfalen (onder één noemer te brengen als hart- en vaatziekten (HVZ)); bovendien is een extreem hoge Lp(a) concentratie (>95% percentiel) een risico factor voor veneuze thromboembolie [1].

In welke eenheid wordt gerapporteerd?

De uitdrukking van serum Lp(a) concentratie in mg/L (de “massa concentratie”) zegt onvoldoende over het aantal Lp(a) deeltjes per L bloed (de “deeltjes concentratie”), en heeft bijgedragen aan 15 jaar misleiding omtrent de klinische relevantie van Lp(a). Een manier om kwantitatief de “deeltjes concentratie” Lp(a) te meten is het bepalen van het apolipoproteïne (a) -kortweg apo(a)- waarvan er maar één molecuul per Lp(a) deeltje is. Dit biedt de mogelijkheid om de apo(a) concentratie (en dus de Lp(a) concentratie) in serum uit te drukken in nmol/L [2]. Een bijkomend voordeel van het gebruik van de apo(a) meting is dat deze zich wél wereldwijd laat standaardiseren, in tegenstelling tot de Lp(a) massa metingen.

KCL NIEUWSBRIEF

Nieuwsbrief nr. 1 – 9 januari 2020

Wanneer apo(a) te meten?

Het Europese Atherosclerosis Society consensus panel heeft voorgeschreven om in alle patiënten met klinische diagnose familiale hypercholesterolemie (FH) de Lp(a) concentratie minstens één keer te meten.

Want, de Friedewald formule om LDL-cholesterol te berekenen op basis van totaal cholesterol, triglyceriden en HDL-cholesterol geeft overschatting van de berekende LDL-C door de bijdrage van Lp(a)-cholesterol [3].

Wanneer statines niet de beoogde verlaging van LDL-cholesterol veroorzaken, moet de apo(a) concentratie gemeten worden. Statines verlagen de Lp(a)-cholesterol concentratie niet, maar dat doen PCSK9-remmers wel, evenals methotrexaat, ezetimibe, hormoonvervangings therapie en LDL-aferese. Specifieke Lp(a)-verlagende therapie wordt nu experimenteel getest: antisense oligonucleotiden tegen apo(a) en monoclonale antistoffen tegen apo(a). In individuen zonder één van de bovenstaande Lp(a)-verlagende therapieën hoeft de apo(a) concentratie maar één keer te worden bepaald: de variatie in de tijd is zeer gering, hetgeen te maken heeft met het feit dat er nauwelijks factoren gevonden zijn (anders dan genetische) die de Lp(a) en apo(a) concentraties van een individu doen variëren. De verdeling van Lp(a) (en apo(a)) in Afrikanen en Afro-Amerikanen is 2 tot 3 keer hoger dan die in Kaukasiërs en Aziaten [4].

Welke grenzen worden aan de apo(a) concentratie gesteld in Kaukasiërs?

Het 80^{ste} percentiel van de serum apo(a) concentratie dat wordt geacht het “hoge gebied” af te scheiden van het “normale gebied” is 90 nmol/L; de 90^{ste} en 95^{ste} percentielen zijn, respectievelijk, 147 en 199 nmol/L [5]. In het Hospitaal Informatie Systeem (HIS) van het LUMC zal de interpretatie van de apo(a) spiegel in patiënten standaard gebeuren t.o.v. de 80^{ste} P in de Kaukasische populatie.

Accuraatheid van de apo(a) meetmethode

Serum apo(a) wordt gemeten met een in huis ontwikkelde LCMS methode die accurate apo(a) meetresultaten borgt, die kringloop IV-2 repeat onafhankelijk zijn. De afdeling KCL van het LUMC is één van de drie IFCC-calibratielaboratoria die mondiale standaardisatie van apo(a) voorbereiden. Zie <https://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-working-groups/wg-apo-ms/>.

Professor Dr. A. van der Laarse en Professor Dr. C. Cobbaert

Referenties

1. Nordestgaard BG, and Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: Insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 2016;57:1953-75.
2. Marcovina SM, and Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res* 2016;57:526-37.
3. Chan DC, Pang J, Hooper AJ, Bell DA, Burnett JR, and Watts GF. Effect of lipoprotein(a) on the diagnosis of familial hypercholesterolemia: Does it make a difference in the clinic? *Clin Chem* 2019;65:1258-66.
4. Cobbaert C, and Kesteloot H. Serum lipoprotein (a) in racially different populations. *Am J Epidemiol* 1992;136:441-9.
5. Langsted A, Kamstrup PR, and Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J* 2019; 40: 2760–70.