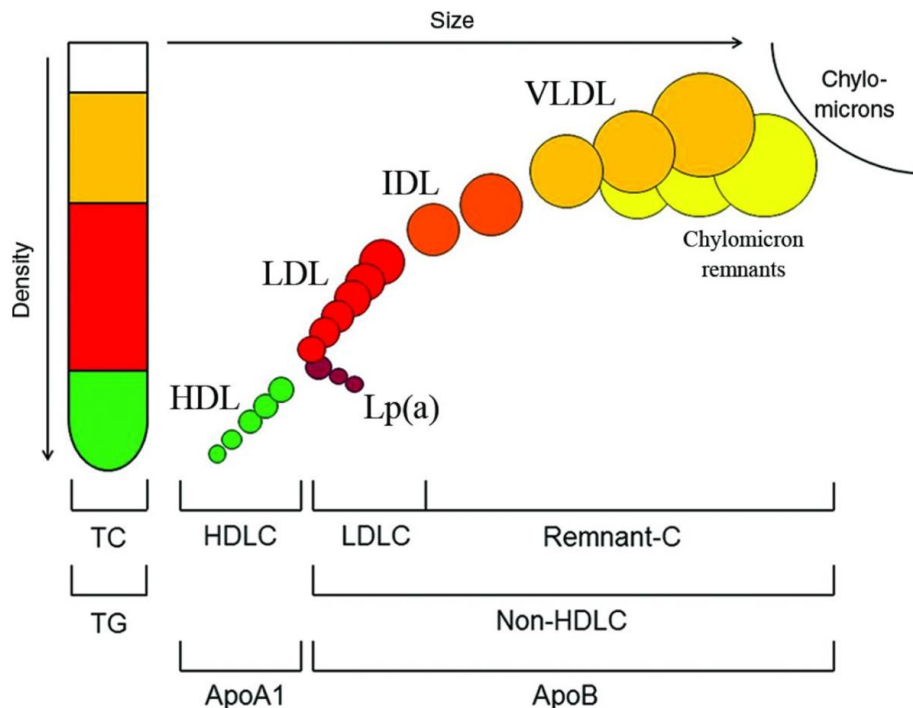


Bijlage 1 RTA CVRM

Uitleg hypercholesterolemie en plaats van Lp(a)

Lipidenpartikels

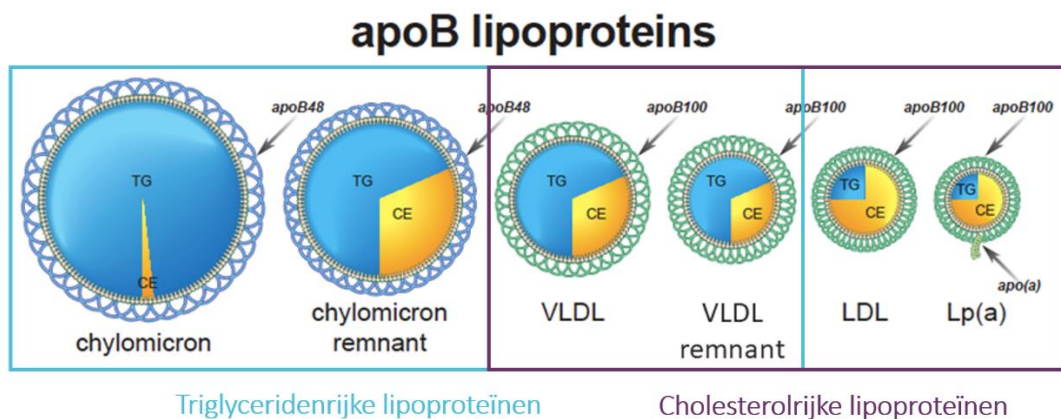
Wanneer we het cardiovasculaire risico van een patiënt(e) pogen te verlagen door lipiden te verlagen, kijken we verder dan allen LDL-cholesterol. Dit is de reden dat de NHG CVRM nu ook meer aandacht vestigt op het non-HDL. In onderstaand figuur 1 zijn de verschillende lipiden weergegeven, waarbij zichtbaar is wat onder non-HDL en ApoB.



Figuur 1

Langlois, M. R., Chapman, M. J., Cobbaert, C., Mora, S., Remaley, A. T., Ros, E., ... Nordestgaard, B. G. (2018). Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. *Clinical Chemistry*, 64(7), 1006–1033. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.287037>

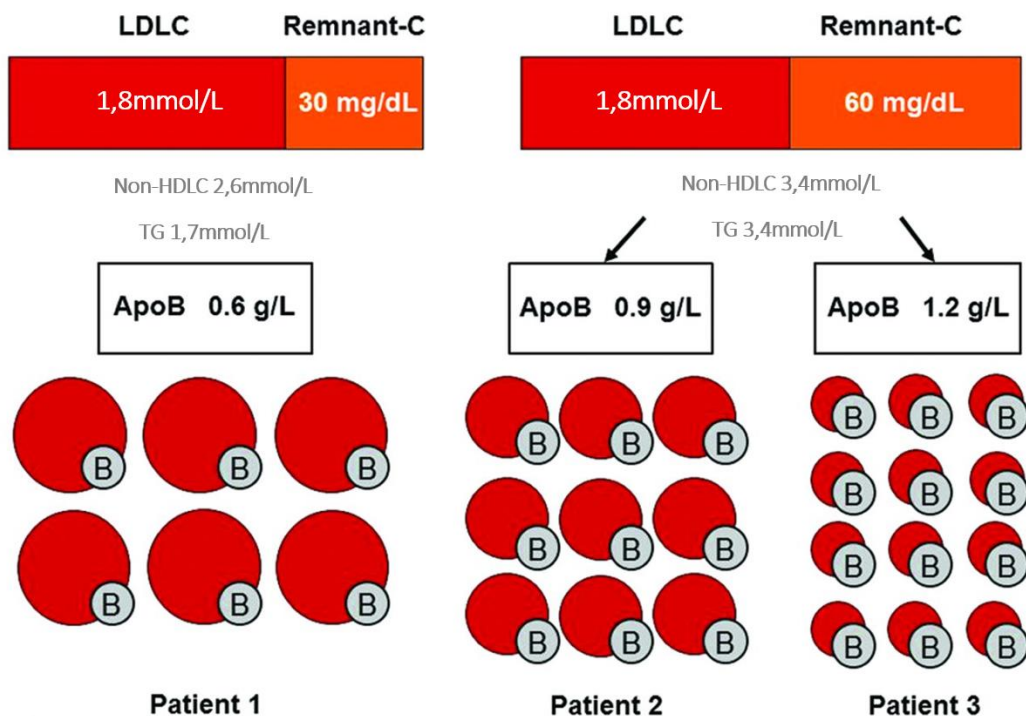
Lipidenpartikels omgeven door ApoB-lipoproteïnen, zorgen voor atherosclerose. Dit betreft dus meer dan alleen LDL-cholesterol en daarom is meten én sturen op non-HDL en ApoB zinvoller.



Figuur 2

Wat betekent dit voor de klinische praktijk?

Kennis over non-HDL en ApoB leidt tot het beter in beeld brengen van patiënten met een hoger cardiovasculair risico. In onderstaande figuur hebben alle drie deze patiënten eenzelfde LDL-cholesterol van 1,8mmol/L. Toch heeft patiënt 3 een véél hoger cardiovasculair risico dan patiënt 1. Zijn/haar ApoB is namelijk vele malen hoger, waardoor we aan kunnen nemen dat er meer atherogene partikels aanwezig zijn naast LDL, dan bij patiënt 1 en 2. Patiënt 2 en 3 hebben verder hetzelfde nonHDL en triglyceriden-gehalte, maar verschillen toch in ApoB. Dit is waarom meten van ApoB naast non-HDL in de 2^e lijn ook standaard gebeurt. Waarschijnlijk zal patiënt 3 namelijk ook een hoog Lp(a) hebben.



Figuur 3

Langlois, M. R., Chapman, M. J., Cobbaert, C., Mora, S., Remaley, A. T., Ros, E., ... Nordestgaard, B. G. (2018). Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. *Clinical Chemistry*, 64(7), 1006–1033. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.287037>

Lipoproteïne (a) = Lp(a)

Het Lp(a) partikel lijkt op het LDL-deeltje. Een deel van het cholesterol in Lp(a) wordt meebepaald en gerapporteerd als LDL-cholesterol. Een verhoogde plasma Lp(a) concentratie zou dus ten dele een hoog LDL-cholesterol kunnen verklaren. Daarnaast is Lp(a) een onafhankelijke risicofactor voor hart-en-vaatziekten. Lp(a)-gehalten erven NIET Mendeliaan over.

Er zijn nog geen Lp(a)-specifieke medicijnen geregistreerd; deze bevinden zich in fase 3 studies.

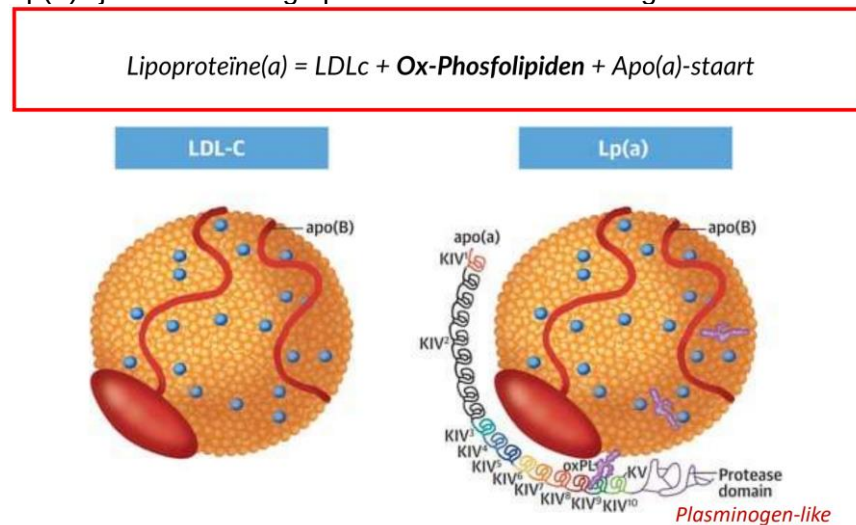
Het bepalen van Lp(a) kan echter wel klinische consequentie hebben ten aanzien van risico restratificatie. Personen met sterk verhoogde plasma Lp(a) concentratie (>180 mg/dL of >430 nmol/L) hebben een vergelijkbaar risico om gedurende het leven cardiovasculair lijden te ontwikkelen als personen met familiale hypercholesterolemie. Zie hiervoor de ESC/EAS richtlijn uit 2019.

Gezien het risico op cardiovasculair lijden bij patiënten met familiale hypercholesterolemie tot wel 17x hoger ligt dan bij mensen zonder familiale hypercholesterolemie, is ook het Lp(a) een zeer belangrijke marker om bij hypercholesterolemie te weten (zie ook figuur 8A).

Voor literatuurreferenties zie:

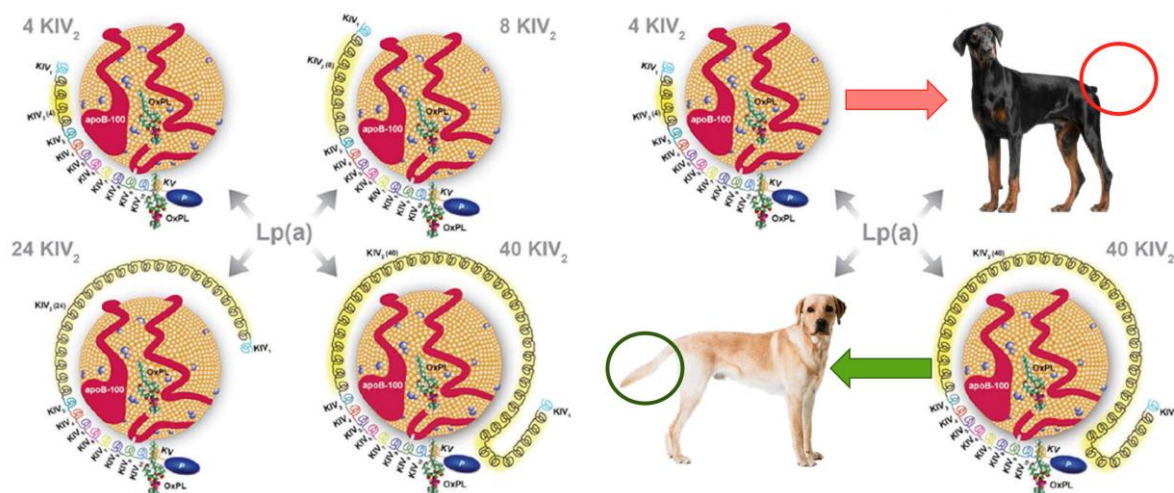
- 1) Clarke R et al. PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. N Engl J Med. 2009;361(26):2518-28.
- 2) Langsted A et al. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(7):577-87.
- 3) Chan DC et al. Effect of Lipoprotein(a) on the diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: does it make a difference in the clinic? Clin Chem. 2019;65(10):1258-1266.
- 4) 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis 2019;290:140-205.
Erratum in: Atherosclerosis 2020;292:160-162. Erratum in: Atherosclerosis 2020;294:80-82.

Lp(a) lijkt dus heel erg op LDLc. Onderstaande figuur 4 laat dit zien.



Figuur 4.

In figuur 5 is weergegeven, dat de lengte van de Apo(a)-staart, per persoon behoorlijk kan verschillen. De lengte van deze eiwit staart, wordt bepaald door voornamelijk genetische factoren van beide ouders. Daarom is het meten van Lp(a) bij alle eerstegraads familieleden van een persoon met verhoogd Lp(a) geïndiceerd. Dit is overigens ook zinvoller dan genetische diagnostiek naar het LPA-gen. Hoe korte de Apo(a)-staart, hoe hoger het Lp(a)-gehalte in bloed en daarmee hoe hoger het cardiovasculair risico wordt. In figuur 6 wordt dit weergegeven. Hoe korte de staart, hoe agressiever; hoe langer de staart, hoe liever.

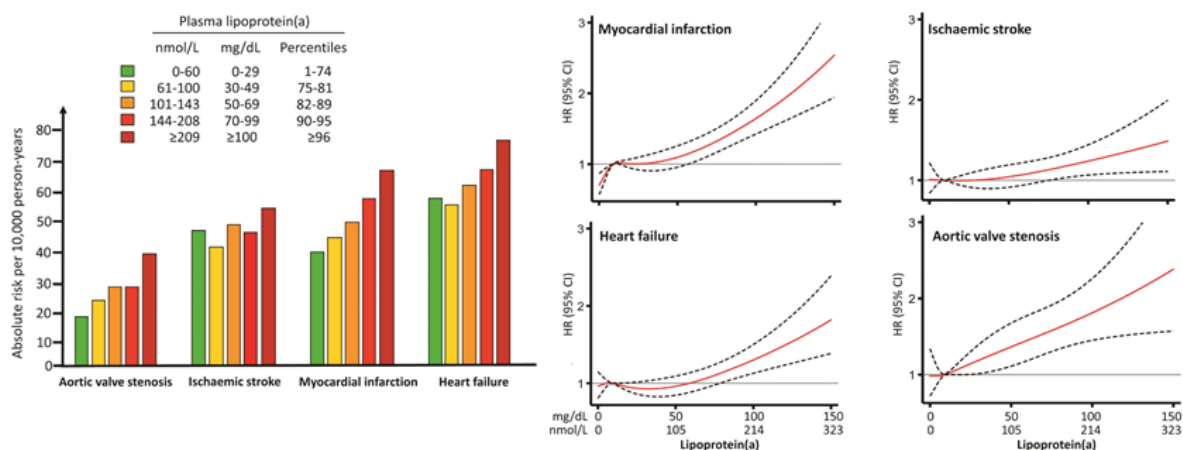


Figuur 5

Figuur 6

Wat kun je vervolgens in de praktijk met het Lp(a)-gehalte?

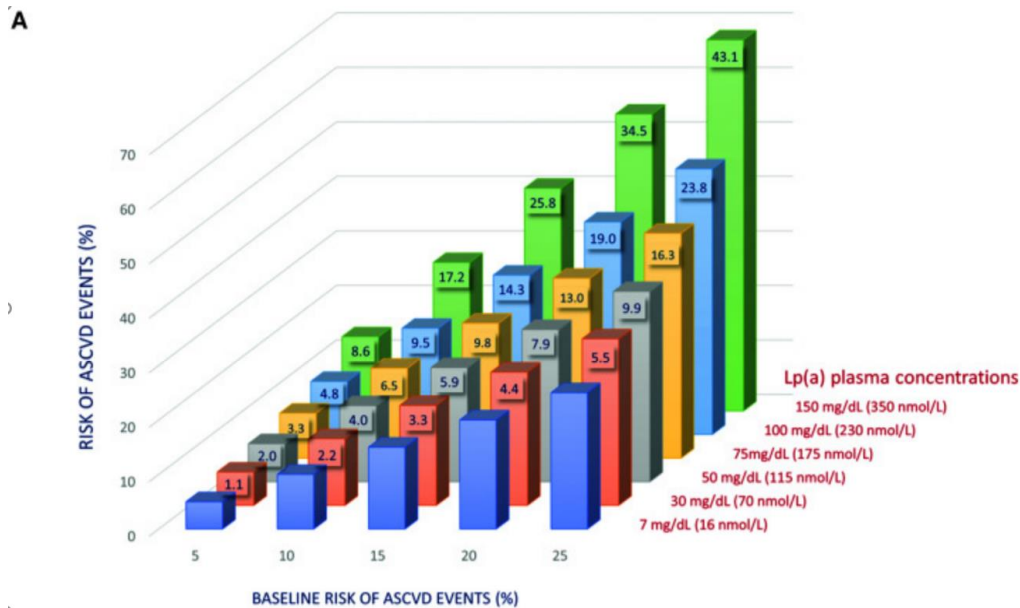
Gezien Lp(a) een onafhankelijke risicofactor is voor cardiovasculair lijden, is deze bepaling direct klinisch relevant. Hierbij gaat het namelijk niet alleen om een hoger risico op een hartinfarct of ischemisch herseninfarct, maar ook om aortaklepsclerose en hartfalen. In figuur 7 wordt de toename van deze risico's per Lp(a)-waarden weergegeven.



Figuur 7

Kronenberg, F., et al. (2022, 29 augustus). Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *European Heart Journal*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>

In het consensus statement van de EAS in 2022, wordt een handvat geboden om het risico van dit verhoogde Lp(a) te verlagen. Zoals beschreven bevinden de Lp(a)-verlagende middelen zich nog in clinical trials en kunnen we op dit moment niet anders dan het gehele non-HDL verlagen om de ruimte voor het verhoogde Lp(a) te "kopen". Figuur 8A toont het additionele risico per Lp(a)-gehalte.



Figuur 8A

Kronenberg, F., et al. (2022, 29 augustus). Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *European Heart Journal*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>

Maar welke patiënten moet je nou behandelen met een statine of ezetimib bij een Lp(a)-verhoging en welke patiënten niet? Figuur 8B biedt hier een praktische tool voor. Conform NHG CVRM kan voor al deze patiënten een SCORE2 berekend worden ([U-Prevent](#)). Met de SCORE2 én het Lp(a)-gehalte, kan in de tabel van figuur 8 gevonden worden wat het advies is qua behandeling.

B

Total CV risk (SCORE) %		Untreated Lp(a) concentrations					
		< 10 mg/dL < 25 nmol/L	10 to <30 mg/dL 25 to <75 nmol/L	30 to <50 mg/dL 75 to <125 nmol/L	50 to <75 mg/dL 125 to <188 nmol/L	75 to <100 mg/dL 188 to <250 nmol/L	≥100 mg/dL ≥250 nmol/L
Primary Prevention	< 1 low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)
	≥1 to <5, or moderate-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle intervention, consider drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)
	≥5 to <10, or high-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)
	≥10, or at very-high risk due to a risk condition	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)
Secondary Prevention	Very-high-risk	Lifestyle intervention, consider drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)

Figuur 8B

Kronenberg, F., et al. (2022, 29 augustus). Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *European Heart Journal*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>

Medicamenteuze opties

- Statine:
 - Voorkeur voor Rosuvastatine of Atorvastatine, conform NHG CVRM
- Cholesterolabsorptieremmer

- Ezetimib
- Indien géén atherosclerotisch lijden of atherosclerotisch event, maar wél hoog of zeer hoog risico conform NHG CVRM
 - Bempedoïnezuur (mits geen anemie, trombocytopenie en géén jicht), hetgeen toegevoegd kan worden aan statine én Ezetimib, of bij intolerantie voor 3 verschillende statines toegevoegd kan worden aan alleen Ezetimib.
- Indien wel atherosclerotisch lijden op beeldvorming en/of atherosclerotisch event:
 - PCSK9-remmer.

Streefwaarden

Conform risico categorie uit NHG CVRM, waarbij te overwegen is om strikter te behandelen en te streven naar een nonHDL <2.6mmol/L met ApoB <1.0g/L.

Labbepaling en opvolging

Lp(a) kan door iedere behandelaar, dus ook 1^e-lijns behandelaren, worden aangevraagd. Op basis van figuur 8B kan behandeling overwogen worden. Bij vragen, kan uiteraard altijd een meekijkconsult naar de vasculaire geneeskunde in het CZE gestuurd worden, met daarin de volgende gegevens:

- Voorgeschiedenis van patiënt
- Totaal cholesterol, HDL, LDL, nonHDL, triglyceriden en Lp(a)
- Medicatie-voorgeschiedenis t.a.v. lipidenverlaging indien van toepassing
- Uitgerekende SCORE2

Met deze gegevens kunnen we dan een op maat advies geven t.a.v. de behandeling, die verder via de 1^e lijn opgevolgd kan worden, tenzij 2^e-lijns middelen geïndiceerd zijn.