



Arnold von Eckardstein¹

Europäische Konsensus-Empfehlungen zur Lipidstoffwechsel-Diagnostik

Die Lipidstoffwechsel-Diagnostik ist von zentraler Bedeutung für die Prävention und das Management atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen (ASCVD). Mit dem Ziel einer Harmonisierung und Standardisierung haben die European Atherosclerosis Society (EAS) und die European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Konsensus-Empfehlungen zur Präanalytik, Analytik und Postanalytik sowie Bedürfnisse für zukünftige Forschung und Entwicklung veröffentlicht [1, 2]. Solche labormedizinischen Leitlinien werden heute immer bedeutsamer, wenn es um die Indikation und das Monitoring neuer sehr stark lipidsenkender Therapien (z.B. PCSK9-Hemmer) oder um die Identifizierung von Restrisiken für ASCVD geht.

Was ist das Standard-Lipidprofil?

Als Standard für die kardiovaskuläre Risikoschätzung sollen die Parameter Gesamt-Cholesterin (TC), Triglyzeride (TG), LDL-Cholesterin (LDL-C), HDL-Cholesterin (HDL-C) und nonHDL-Cholesterin (nonHDL-C) untersucht werden. NonHDL-C umfasst ausser LDL-C auch das Cholesterin in den VLDL- und Chylomikronen-Remnants und wird als Differenz zwischen TC und HDL-C berechnet. Es verbessert im Vergleich zu LDL-C die Risikobeurteilung, insbesondere bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie, die in der Regel mit einer Vermehrung der atherogenen Remnants einhergeht. Eine separate Berechnung des Remnant-Cholesterins (= TC – HDL-C – LDL-C) ist nur sinnvoll, wenn LDL-C direkt bestimmt wird. Bei der häufig durchgeführten Berechnung des LDL-C nach Friedewald entspricht Remnant-Cholesterin dem Quotienten TG (in mmol/L)/2.2 und bringt damit keine Zusatzinformation. Ratios wie TC/HDL-C oder LDL-C/HDL-C sollen nicht mehr verwendet werden.

Welche zusätzlichen Parameter sind sinnvoll?

Für ein erweitertes Lipidprofil haben nur Lipoprotein(a) (Lp(a)) und Apolipoprotein B (ApoB) eine gute Studienevidenz.

Lp(a) ist ein LDL-Partikel, der ein zusätzliches Protein – Apolipoprotein(a) – enthält, dessen Konzentration vor allem genetisch definiert ist. Lp(a) Konzentrationen > 500 mg/L erhöhen

das Risiko für Herzinfarkt, vor allem bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren. Sehr hohe Lp(a)-Spiegel von > 1000 mg/L sind per se riskant. Ausserdem trägt das Cholesterin in Lp(a) zum LDL-C bei. Leider lässt sich Lp(a) und somit auch der Anteil des durch Lp(a) verursachten LDL-C nicht durch Statine senken. Deswegen empfiehlt sich die Bestimmung des Lp(a) bei den folgenden Personen:

- Patienten mit ASCVD, deren frühzeitige oder schwere Ausprägung nicht durch klassische Risikofaktoren erklärt ist
- Patienten, bei denen eine Lp(a)-Erhöhung den Ausschlag für eine intensivere lipidsenkende Therapie geben kann, z.B. bei mittlerem ASCVD-Risiko für den Beginn einer Statin-Therapie oder bei (sehr) hohem ASCVD-Risiko für den Beginn einer Therapie mit PCSK9-Hemmern.
- Patienten, bei denen Statine eine geringere als erwartete Senkung des LDL-C erreichen
- Angehörige von Patienten mit erhöhtem Lp(a), insbesondere wenn in der Familiengeschichte gehäuft ASCVD-Ereignisse vorkommen

Jeder LDL-, VLDL-, Chylomikronen-, Remnant- und Lp(a)-Partikel enthält ein Molekül ApoB. Somit spiegelt die ApoB-Konzentration die Anzahl der atherogenen Partikel wider. Sie ist deswegen aus pathophysiologischer Sicht der ideale Biomarker für die Bestimmung des durch Lipoproteine determinierten ASCVD-Risikos. Tatsächlich wird bei ca. 20% der Patienten durch eine zusätzliche ApoB-Bestimmung die Risikostratifizierung im Vergleich zur einfachen LDL-C-Bestimmung verbessert. Ausserdem sind Methoden zur

Bestimmung der ApoB-Konzentration besser standardisierbar als Methoden zur LDL-C- oder nonHDL-C-Bestimmung. Trotzdem wird ApoB derzeit nicht als primäre Messgrösse propagiert. Gründe hierfür sind höhere Kosten und vor allem die im Vergleich zu LDL-C und nonHDL-C viel geringere klinische Erfahrung.

Eine andere weitergehende Lipidstoffwechsel-Diagnostik wie z.B. die Messung von Lipoprotein-Subklassen oder Apolipoprotein-Profilen wird wegen nicht ausreichender Evidenz für einen klinischen Nutzen nicht von der EAS und der EFLM unterstützt.

Nüchtern oder nicht nüchtern?

Bei den meisten Menschen hat der prandiale Zustand wenig Einfluss auf die Konzentrationen der Lipidstatus-Parameter. Nur bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie finden sich postprandial signifikante TG-Anstiege und, bei Berechnung nach Friedewald, ein Abfall des LDL-C. Die postprandiale TG-Konzentration hat sogar eine engere Beziehung zum ASCVD-Risiko als die im Nüchternplasma bestimmte. Deswegen und weil in Klinik und Praxis viel einfacher umsetzbar, sind die EAS und die EFLM von der traditionellen Forderung nach Untersuchung des Lipidstatus in Nüchternblutproben abgerückt. Nur bei Patienten mit TG > 4.5 mmol/L wird die Kontrolluntersuchung im Nüchternblut empfohlen.

LDL-C: direkt bestimmen oder berechnen?

Als Referenzmethode für die Bestimmung des LDL-C gilt die sogenannte Beta-Quantifizierung. Diese beinhaltet die Ultrazentrifugation zur Entfer-

¹ Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein, Institut für Klinische Chemie, Universitätsspital Zürich



nung von VLDL und Chyomikronen. Danach werden LDL und Lp(a) mittels Heparin/Mn²⁺ gefällt. Die Konzentrationsdifferenz des Cholesterins vor und nach Fällung wird als LDL-C definiert. In normolipidämischen Proben weichen die Ergebnisse der verschiedenen direkten LDL-C-Messmethoden und der Berechnung des LDL-C nach Friedewald zwischen -10% und +10% von den Zielwerten der Referenzmethode ab. Bei dyslipidämischen Proben, insbesondere bei Hypertriglyzeridämie, nimmt der Bias auf ca. +/- 30% zu. Es kann also methodenabhängig zu grossen Unterschieden bei direkten LDL-C-Messungen kommen. Der Bias des nach Friedewald berechneten LDL-C ist ähnlich hoch, weil die Richtigkeit der in die Berechnung eingehenden HDL-C-Konzentration ebenfalls stark methodenabhängig ist. Unter Therapie mit PCSK9-Hemmern können LDL-C-Spiegel sehr tief werden. Diese sehr

tiefen LDL-C-Spiegel werden nicht durch Berechnung nach Friedewald korrekt erfasst. Die neue Martin-Formel verbessert die Richtigkeit des berechneten LDL-C durch konzentrationsabhängig unterschiedliche Adjustierungen an Triglyzeride und non-HDL-C. In der Konsequenz haben berechnetes und direkt bestimmtes LDL-C ähnlich gravierende Limitationen. Wichtig ist die Kennzeichnung der Messmethoden für HDL-C und LDL-C im Befund, damit durch Methodenwechsel bedingte Abweichungen erkannt werden. Für das Monitoring mit Lipidsenkern behandelten Patienten ist die Methodenkonstanz essenziell. Bei Methodenwechseln müssen die Kliniker und Praktiker informiert werden. Bei Messergebnissen nahe an Entscheidungsgrenzen sollen die Messungen wiederholt und Mittelwerte der Doppelmessungen berichtet werden.

Recommandations européennes de consensus pour le diagnostic du métabolisme lipidique

L'European Atherosclerosis Society (EAS) et l'European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) ont publié des recommandations communes pour l'établissement du bilan lipidique. Le bilan lipidique permet avant tout d'évaluer le risque de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques. Le taux de cholestérol LDL (LDL-C) est la valeur cible principale lors d'un traitement hypolipémiant. Les résultats doivent être rapportés avec des valeurs limites sur lesquelles les décisions cliniques peuvent être basées plutôt que des gammes de valeurs de référence et, lorsqu'ils sont pathologiques, être signalés en tant que tels. Dépendant fortement de la méthode utilisée, le taux de LDL-C doit toujours être mesuré ou calculé avec la même méthode lors du suivi du patient, et être systématiquement accompagné du cholestérol non-HDL. La lipoprotéine (a) contribue au cholestérol LDL et doit être prise en considération si le taux de LDL-C ne baisse pas comme attendu sous traitement. Chez certains sous-groupes de patients, le dosage de l'apolipoprotéine B peut révéler une multiplication des lipoprotéines athérogènes, que le taux de LDL-C ne met pas suffisamment en lumière.

Tabelle 1: Parameter des Lipidstatus: Entscheidungs- und Extremwertgrenzen sowie therapeutische Zielwerte laut der EAS und der EFLM

	Entscheidungsgrenzen*	Alarmgrenzen**	Therapeutische Zielwerte***
Triglyceride (mmol/L)	≥2.0 (≥1.7)	>10.0	Nicht festgelegt
Total cholesterol (mmol/L)	≥5.0 (≥5.0)	Nicht festgelegt	Nicht festgelegt
HDL-cholesterol (mmol/L)	≤1.0 (≤1.0)	<0.1	Nicht festgelegt
LDL-cholesterol (mmol/L)	≥3.0 (≥3.0)	>5.0 (Erwachsene) >4.0 (Kinder) <0.3	< 1.8 (sehr hohes ASCVD Risiko) < 2.6 (hohes ASCVD-Risiko) < 3.0 (mittleres ASCVD-Risiko)
nonHDL-cholesterol (mmol/L)	≥3.9 (≥3.8)	Nicht festgelegt	< 2.6 (sehr hohes ASCVD Risiko) < 3.4 (hohes ASCVD-Risiko) < 3.8 (mittleres ASCVD-Risiko)
Apolipoprotein A-I (g/L)	≤1.25	<0.1	Nicht festgelegt
Apolipoprotein B (g/L)	≥1.0	<0.1	< 0.8 (sehr hohes ASCVD Risiko) < 1.0 (hohes ASCVD-Risiko)
Lipoprotein(a) (mg/L)	≥500	>1500	Nicht festgelegt

* (in Klammern für Nüchternblutproben). Bei Überschreiten bzw. Unterschreiten der Grenzwerte sollen Laborergebnisse geflaggt werden.
 ** Bei Überschreiten bzw. Unterschreiten der Grenzwerte sollen behandelnde Ärzte gezielt informiert werden.
 *** Entsprechend der gemeinsamen Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft, die in der Schweiz auch von der Arbeitsgruppe für Lipide und Atherosklerose (AGLA) vertreten werden: www.agla.ch
 ASCVD = Atherosklerotische kardiovaskuläre Krankheit.

Lp(a) – nmol/L oder mg/dl (mg/L)?

Verschiedentlich wird auf die Notwendigkeit verwiesen, Lp(a) in molaren Konzentrationen statt in Massenkonzentrationen zu messen. Dies setzt allerdings Assays voraus, deren Antikörper alle Apo(a) Isoformen und Lp(a)-Partikelgrößen identisch messen. Anspruch und Wirklichkeit klaffen bei vielen Lp(a)-Tests auseinander. Insofern sehen die EAS und die EFLM die Forderung nach molarer Messung von Lp(a) als nicht berechtigt an. Aus denselben Gründen unterstützen die EAS und die EFLM keine Formeln zur Umrechnung von nmol/L in mg/dL (oder mg/L) oder umgekehrt. Klinisch bedeutsamer ist das Wissen um die Tatsache, dass das Cholesterin des Lp(a) zum LDL-C beiträgt, aber nicht durch Statin-Therapie gesenkt wird. Um die Kliniker auf diese Problematik aufmerksam zu machen, wird der zusätzliche Bericht des um Lp(a) korrigierten LDL-C empfohlen. Dabei soll die folgende Formel zur Abschätzung verwandt werden:

$$\text{Lp(a)-korrigiertes LDL-C (mmol/L)} = \text{LDL-C (mmol/L)} - 0.0078 \text{ Lp(a) (mg/dL) oder}$$

$$\text{Lp(a)-korrigiertes LDL-C (mmol/L)} = \text{LDL-C (mmol/L)} - 0.078 \text{ Lp(a) (mg/L)}$$



Referenzbereiche oder Entscheidungsgrenzen?

Die Arbeitsgruppe der EAS und der EFLM empfehlen, dass die Parameter des Lipidstatus mit einheitlichen Entscheidungsgrenzen berichtet werden (Tabelle 1). Beim Überschreiten bzw. Unterschreiten bei HDL-C oder ApoA-I sollen Laborergebnisse als auffällig markiert werden. Je nach Parameter entsprechen diese Entscheidungsgrenzen in etwa den 10. (HDL-C), 30. (TC), 40. (LDL-C), 50. (nonHDL-C), 75. (TG) oder 80. Perzentilen (Lp(a)) der gesunden mitteleuropäischen Bevölkerung, sodass die meisten Befunde geflaggt werden. Jenseits der sonst für Referenzintervalle üblichen 2.5- und 97.5-Perzentilgrenzen würden nur sehr pathologische Befunde markiert, zum

Beispiel ein LDL-C >5.7 mmol/L, bei dem ein sehr starker Verdacht auf Familiäre Hypercholesterinämie besteht. Tatsächlich empfehlen die EAS und die EFLM Extremwerte, bei denen das Labor gezielt Kontakt mit den behandelnden Ärzten aufnehmen sollen, um differenzialdiagnostische und allenfalls auch intensive therapeutische Massnahmen zu ergreifen (Tabelle 1). Zusätzlich gelten für LDL-C, nonHDL-C und ApoB risikoabhängige Zielwerte, die ohne klinische Informationen nicht individuell berichtet werden können. Labore können auf diese in Fussnoten ihrer Befunde verweisen (Tabelle 1).

Korrespondenz
arnold.voneckardstein@usz.ch

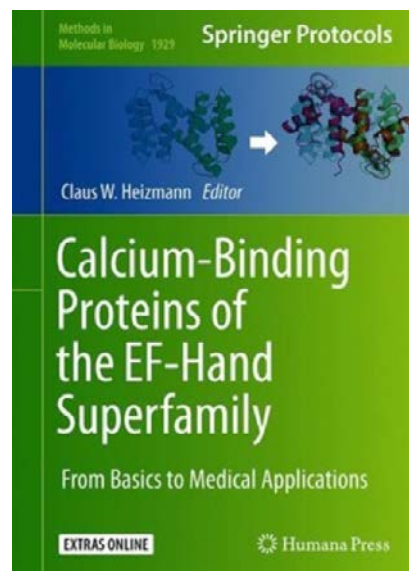
Referenzen

- Langlois MR, et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. 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. Clin Chem. 2018 Jul;64(7):1006–1033. doi: 10.1373/clinchem.2018.287037. Epub 2018 May 14. PubMed PMID: 29760220.
- Nordestgaard BG, et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Fasting Is not Routinely Required for Determination of a Lipid Profile: Clinical and Laboratory Implications Including Flagging at Desirable Concentration Cutpoints – a Joint Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Clin Chem. 2016 Jul;62(7):930–46. doi: 10.1373/clinchem.2016.258897. Epub 2016 May 27. PubMed PMID: 27235445.

Andreas Huber¹

Calcium-Binding Proteins of the EF-Hand Superfamily

Fachbücher kämpfen schwer um ihre Daseinsberechtigung. Die Onlinemedien machen ihnen das Leben schwer. Das eben erschienene Buch im Springer Verlag beweist aber das Gegenteil. Solche Werke haben den Vorteil, dass sie durch höchst kompetente Fachexperten zusammen getragene Fakten präsentieren, die dem Leser die grosse und schwierige Arbeit abnehmen, aus dem Internet und den verschiedenen Suchmaschinen mühevoll Fakten zusammenzutragen und dann auch noch zu bewerten. Denn was alles im Netz «aufpoppt», ist für den Laien, den Halblaien oder auch sogar für den Fachmann schwierig zu beurteilen – was ist nun wirklich relevant und was nicht. Man kann sogar noch weiter gehen und sagen: «Was sind dann eigentlich Fake-News, auch wenn sie wissenschaftlich daherkommen und was sind Real-True-News.» Im vorliegenden Übersichtswerk, orchestriert von einem Topfachmann, werden Mechanismen



und fallklinische Anwendungen von der Regulation des interzellulären Calciums in Zusammenhang mit menschlichen Erkrankungen ausführlich diskutiert. So findet der interessierte Leser oder die interessierte Leserin das Wichtigste über Troponine, Inhibitoren, S100-Proteine und vieles mehr, was nicht nur in der Grundlagenforschung,

sondern auch in der klinischen Medizin eine grosse Rolle spielt. Die Arbeit von Prof. Heizmann zeigt uns mehr klinisch orientierten Fachleuten einmal mehr, wie viel wir in der Medizin den Grundlagenforschern zu verdanken haben. Schön ist es, dass eben gerade die Labormedizin das Übersetzungsvehikel für Grundlagenkenntnisse zu klinischen Anwendungen sein darf und kann. Das Buch gehört in jede seriöse medizinische Bibliothek, und die E-book-Version (ISBN 978-1-4939-9030-6) sollte prominent hinterlegt sein.

Korrespondenz
Andreas.Huber@ksa.ch

Calcium-Binding Proteins of the EF-Hand Superfamily

From Basics to Medical Applications (VOL 1929,20109), von Prof. Dr. Claus W. Heizmann, Zürich, in Springer protocols ISSN 1064/3745, ISBN 978-1-4939-9029-0

Standardpreis: ca. Euro 267,49
1st ed. 2019. Buch. xix, 779 S. Hardcover Humana Press. ISBN 978-1-4939-9029-0
In englischer Sprache
Das Werk ist Teil der Reihe: Methods in Molecular Biology; 1929

¹ Prof. em. Dr. med. Andreas Huber, Institut für Labormedizin, Kantonsspital Aarau