Lp(a) ONTMASKERD...	RATIONALE ACHTER HET BEPALEN VAN LIPOPROTEÏNE A IN DE HUISARTSENPRAKTIJK

HAIO: Dr Kyra VAN REEPINGEN, KULeuven

Promotor: Dr Patrik VANKRUNKELSVEN, KULeuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde 2011-2013

Dankwoord

Het vinden van een promotor voor dit MaNaMa-werk leek me niet evident, aangezien het gaat om een zeer specifiek en niet zo gekend onderwerp. Daarom wil ik vooreerst mijn promotor, Dr Patrik Vankrunkelsven bedanken om me te begeleiden bij het tot stand komen van dit werk, voor de nodige feedback te zorgen en me nuttige tips te geven.

Daarnaast vermeld ik ook mijn praktijkopleider, Dr Willem Asselman, waar ik heel wat van heb opgestoken tijdens deze 2 jaar en waar ik hulp kon vragen wanneer nodig. Het was niet altijd even gemakkelijk om tijd te maken voor overleg, maar tussen de drukke dagen, weken en maanden kon er altijd wel een tip of duwtje in de rug vanaf. Dankjewel ook aan Katlijne, waarbij ik stoom kon aflaten na een drukke dag of ventileren als het allemaal wat stroef liep.

Verder ook bedankt aan Dr Luc Bellemans en de andere klinisch biologen van labo Medina, voor de telefoontjes heen en weer en voor het aanreiken van enkele basisartikels omtrent Lipoproteïne a, waaruit de rest van de literatuurstudie kon opgebouwd worden.
Professor Dr Ernst Rietzschel, ik apprecieer ten zeerste dat u even tijd wou maken voor mij om één en ander uit te klaren rond cardiovasculaire preventie.

De statistische verwerking van gegevens zou er niet zo goed uitgezien hebben zonder de hulp van een goede vriend. Steven, zonder jouw uitleg had ik nooit geweten dat statistiek zo boeiend en interessant kon zijn.

Als laatste, maar zeker niet als minste, verdienen mijn ouders een plaats in dit dankwoord.
Om zoveel redenen.

Abstract: Rationale achter het bepalen van Lipoproteïne a in de huisartsenpraktijk

HAIO: Dr Kyra VAN REEPINGEN
Universiteit: KULeuven
Promotor: Dr Patrik VANKRUNKELSVEN
Praktijkopleider: Dr Willem ASSELMAN

Context: Dit MaNaMa-werk belicht het bepalen van Lipoproteïne a in screenings-bloedonderzoek. Aanleiding hiervoor is inclusie van Lp(a)-bepaling in de E-risk Calculator, die gebruikt wordt in onze praktijk voor inschatten van primair cardiovasculair risico.

Onderzoeksvraag: Bestaat er voldoende bewijs dat er een verband is tussen Lp(a)-gehalte in bloed en cardiovasculair risico? Met andere woorden: is het nuttig Lp(a) te laten bepalen bij screenings-onderzoek in de huisartsenpraktijk? Hoe verspreid is het gebruik van de E-risk Calculator en het bepalen van Lp(a) in regio Brakel?

Methode (literatuuronderzoek en registratiewijze): Een recente publicatie in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde diende als basis voor de literatuurstudie. Uit de bronvermelding werden 7 bijkomende artikels geselecteerd. Daarnaast leverde zoekopdracht via PubMed, met MeSH-termen “lipoprotein a” AND “mass screening” en MeSH-termen “Lipoprotein a” AND “atherosclerosis” 5 artikels op, na selectie op basis van taal, titel, abstract en publicatiedatum. 3 extra artikels werden geselecteerd uit hun bronvermelding. Informatie rond Gouden Standaard voor cardiovasculaire risicobepaling in Europa werd verkregen via PubMed met MeSH-zoekterm “SCORE-project”. 3 artikels werden weerhouden na selectie op basis van taal, titel, abstract en publicatiedatum. Via CEBAM werd 1 guideline geselecteerd inzake Gouden Standaard voor cardiovasculaire risico-inschatting in Nieuw-Zeeland. In totaal werden 20 artikels weerhouden. Daarnaast werden 10 artikels aangereikt door een expert. Voor de registratie van gegevens deden we beroep op bloedanalyses van 1083 patiënten, bekomen tussen juni 2008 en juni 2012. Voor het bepalen van Lp(a)-concentratie gebruikt het labo een isoform-onafhankelijke ELISA. Verwerking van bekomen data gebeurde d.m.v. Excel. Via retrospectieve dossierstudie van een kleine ad random geselecteerde patiëntenpopulatie werden bloedresultaten gekaderd in het grotere geheel van cardiovasculair risico en preventie in het algemeen.

Resultaten: Uit het literatuuronderzoek blijkt dat aan Lp(a) atherotrombotische eigenschappen worden toegeschreven. Echter, om routinescreening naar een nieuwe risicofactor aan te bevelen, moet voldaan worden aan een aantal voorwaarden, wat voor Lp(a) tot nog toe niet het geval is. Uit de doorlichting van de dossiers van 1083 patiënten in onze praktijk blijkt dat de gemiddelde Lp(a)-waarde bij vrouwen hoger ligt dan bij mannen, maar dat mannen sneller tot de risicogroep (te hoog Lp(a)) behoren. Ook blijkt dat er geen significante positieve relatie bestaat tussen totaal cholesterol en Lp(a) (p-waarde 0,09%), conform met bevindingen in de literatuur. Een kwalitatief onderzoek van een beperkter aantal dossiers (n= 20) toonde aan dat de bepaling van Lp(a), wat ook de waarde was, nooit invloed had op het gevoerde beleid.

Conclusie: Uit deze studie blijkt dat screenen op Lp(a) tot op heden niet zinvol is. Lp(a) is wel een onafhankelijke variabele t.o.v. totaal cholesterol, zodanig dat –indien klinische relevantie van deze test kan aangetoond worden- Lp(a) mogelijk alsnog een complementaire test zou kunnen zijn bij bepalen van cardiovasculair risico bij patiënten met een laag of normaal cholesterol. We zijn erin geslaagd met deze studie praktijkverbeterend te werken, in die zin dat Lp(a)-bepaling niet meer geïncludeerd wordt in routine bloedafname.

E-mail: kyra.van.reepingen@gmail.com **ICPC-code:** (K) Cardiovasculair stelsel
Trefwoorden: Lipoproteïne a, E-risk Calculator, Cardiovasculaire preventie, Screeningsonderzoek

Inhoudstafel

1. Inleiding 5
2. Methodologie 6
   2.1. Literatuuronderzoek 6
   2.2. Onderzoeksmethodiek 6
3. Resultaten 7
   3.1. Gouden Standaard bij cardiovasculaire risicobepaling in Europa: SCORE-project 7
      3.1.1.Opmerkingen bij het SCORE-systeem 7
   3.2. Gouden Standaard bij cardiovasculaire risicobepaling in Nieuw-Zeeland 9
      3.2.1.Verschil tussen risicokaarten in Nieuw-Zeeland met Europese risicokaarten 9
   3.3. Literatuurstudie rond Lp(a) 10
      3.3.1. Wat is Lp(a)? 10
      3.3.2. Pathofysiologisch mechanisme achter het atherotrombotisch potentieel van Lp(a) 11
      3.3.3. Hoe wordt Lp(a) bepaald; bestaat een gestandaardiseerde test? 12
      3.3.4. Kunnen we de Lp(a)-concentratie verlagen? 12
      3.3.5. Lp(a)-bepaling als screeningsinstrument naar cardiovasculaire morbiditeit 12
   3.4. Toepassing: bevraging bij huisartsen in regio Brakel rond Lp(a)-bepaling 15
   3.5. Cardiovasculaire preventie en opvattingen rond Lp(a): vraaggesprek met Professor Dr Ernst Rietzschel 15
   3.6. Retrospectieve dossierstudie 18
      3.6.1.Invloed van Lp(a)-bepaling binnen ad random geselecteerde deelpopulaties 18
      3.6.2.Globaal dossieroverzicht: enkele interessante statistische gegevens 20
4. Discussie 22
5. Conclusie 23
6. Bijlage: vragenlijst gericht tot huisartsen 24
7. Bronvermelding 25

1. Inleiding

In de huisartsenpraktijk te Brakel, waar ik als HAIO werkzaam ben, wordt gebruik gemaakt van een elektronisch programma voor risico-inschatting op cardiovasculair gebied (E-risk Calculator). Het lipoproteïne a (Lp(a)), een molecule die een aantal jaren terug ter sprake kwam en die heden ten dage opnieuw in de belangstelling komt, wordt daarin geïncludeerd.
In de algemene Europese richtlijnen voor cardiovasculaire risico-inschatting (SCORE) wordt echter met geen woord gerept over Lp(a).
In dit MaNaMa-werk wordt via literatuurstudie dieper ingegaan op de SCORE-richtlijnen en worden deze vergeleken met de Gouden Standaard voor cardiovasculaire risico-inschatting in Nieuw-Zeeland.

Daarnaast komen we er via literatuurstudie achter wat Lp(a) precies is en krijgen we meer inzicht in het eventuele nut van Lp(a)-bepaling. Kunnen we hierna besluiten dat Lp(a)-bepaling gebruikt kan worden als screeningsinstrument naar cardio-vasculaire morbiditeit en mortaliteit of net niet?

Door middel van een korte vragenlijst, voorgelegd aan de huisartsen in de regio, wil ik te weten komen of ook zij regelmatig Lp(a) laten bepalen en of dit hun handelen beïnvloedt. Vinden we een link tussen het gebruik van de E-risk Calculator (ontwikkeld door Pfizer, in samenwerking met UGent) en de aanvraag tot Lp(a)-bepaling of staan deze twee gegevens volledig los van elkaar? In bijlage vindt u de vragenlijst voor de huisartsen.

Het onderzoek is retrospectief in die zin dat ik de dossiers van een ad random geselecteerde patiëntenpopulatie uit onze praktijk, waarbij reeds Lp(a) bepaald werd in de afgelopen jaren, doorneem. Zo probeer ik erachter te komen op welke manier het handelen in deze huisartsenpraktijk beïnvloed werd na vaststellen van een verhoogd Lp(a) en of dat nuttig gebleken is (met andere woorden, wordt een strenger beleid gevoerd naar primaire cardio-vasculaire preventie? En is er een significant verschil vast te stellen qua cardiovasculaire events in deze subgroep?).

Door overleg met Pfizer en UGent wil ik inzicht krijgen in het tot stand komen van de E-risk Calculator. Waarom werd besloten Lp(a) te includeren bij risicoberekening? Waarop is deze keuze gebaseerd? En hoe kan inclusie van Lp(a) bij risico-inschatting met deze Calculator verdedigd worden als we in de Europese normen daar geen aanbeveling voor terugvinden?

In zekere mate kan dit onderzoek dus ook als praktijkverbeterend gezien worden. Indien het nut van Lp(a)-bepaling niet kan aangetoond of verklaard worden, zal dit in de toekomst mogelijk ook niet meer gebeuren in deze praktijk.

2. Methode

2.1 Literatuuronderzoek

Als basis van de literatuurstudie werd een recente publicatie in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (2011) gebruikt. Uit de bronvermelding bij dit artikel werden 7 bijkomende artikels geselecteerd op basis van titel, abstract en bron.
Zoeken in Nederlandstalige guidelines (Nederlands Huisartsen Genootschap en Domus Medica) leverde geen bijkomende informatie. Ook National Guideline Clearinghouse, de Evidence-Based Medicine Guidelines en Clinical Knowledge Summaries brachten niets bij.
UpToDate gaf 1 basisartikel met de zoekterm “Lipoprotein a”.
Er werd gezocht op Pubmed met de MeSH-termen “Lipoprotein a” en “mass screening”, wat 13 artikels opleverde. Na selectie op basis van taal, titel, abstract en publicatiedatum, bleven nog 3 artikels over. Zoekopdracht met MeSH-termen “Lipoprotein a” en “atherosclerosis” leverde 50 artikels op, gepubliceerd in de laatste 5 jaar. Ook hier werden 2 artikels weerhouden, na exclusie van overige artikels op basis van taal, titel en abstract.
Voor informatie rond de “Gouden Standaard” bij cardiovasculaire risicobepaling werd in PubMed de zoekterm “SCORE-project” gebruikt. Dit leverde 20 Engelstalige artikels op. Het basisartikel rond het SCORE-project (2003) werd gebruikt en uit de bronvermelding werden 3 bijkomende artikels geselecteerd op basis van taal, titel, abstract en publicatiedatum.
Via de website van het Belgian Centre for Evidence - Based Medicine (CEBAM) werd in de New Zealand Guidelines Group met de zoekterm “Cardiovascular risk” een handige guideline gevonden die diende als basis voor de vergelijking met het Europees systeem voor cardiovasculaire risico-inschatting. In totaal werden 20 artikels weerhouden. Daarnaast werden 10 extra artikels aangereikt door een expert.

2.2 Onderzoeksmethodiek

Zoals reeds beschreven in de inleiding, steunt dit MaNaMa-werk enerzijds op literatuuronderzoek en anderzijds op gegevensverzameling.
Een korte vragenlijst werd voorgelegd aan huisartsen uit de regio om inzicht te krijgen in hun kennis over en handelen rond Lp(a)-bepaling.
Daarnaast werd door overleg met Professor Dr Ernst Rietzschel, verbonden aan het Hartcentrum van Universiteit Gent, dieper ingegaan op het molecule Lp(a) en recente research hierrond. Uit dit gesprek konden enkele duidelijke standpunten en conclusies geformuleerd worden.
Tot slot werden data van patiënten uit onze praktijk opgevraagd bij het medisch labo Medina. Zo werd een lijst verkregen van 1083 patiënten (541 vrouwen en 542 mannen) waarbij reeds Lp(a) bepaald werd. Deze gegevens werden verzameld tussen juni 2008 en juni 2012. Uit deze populatie werden *20* patiënten *ad random* geselecteerd, waarvan hun dossiers werden nagekeken inzake cardiovasculaire risicopreventie voor en na Lp(a)-bepaling en eventuele cardiovasculaire events.

3. Resultaten

Zoals eerder reeds vermeld in de inleiding, wordt in onze huisartsenpraktijk gebruik gemaakt van de E-risk Calculator, die Lp(a) includeert bij de SCORE-berekening; de berekening waarin cardiovasculaire risicofactoren achterhaald worden en aanzien wordt als Gouden Standaard.
Eerst en vooral gaan we verder in op de Gouden Standaard bij cardiovasculaire risico-inschatting in Europa en zullen we deze vergelijken met de Gouden Standaard in Nieuw-Zeeland.

3.1. "Gouden Standaard" bij cardiovasculaire risicobepaling in Europa: SCORE-project

De **Framingham Heart Study** (1948) was het eerste ambitieuze research project naar cardiovasculaire risicofactoren, uitgevoerd in opdracht van het National Heart Institute.
De guidelines voor het opsporen en aanpakken van risicofactoren inzake cardiovasculaire aandoeningen, die ontwikkeld werden door de First Joint Task Force of the European Societies on Coronary Prevention, waren gebaseerd op deze Framingham-studie. De risico-"kaart" toonde het risico op om het even welke coronaire hartaandoening, fataal of niet fataal, gebaseerd op leeftijd, geslacht, rookgedrag, totaal cholesterol en systolische bloeddruk. Een op die manier berekend 10-jaars risico van 20% of meer werd arbitrair aanbevolen als drempel voor verhoogde controle van risicofactoren en interventie (1).

Aangezien de Framingham-studie echter uitgevoerd werd in de Verenigde Staten, rees de vraag of deze risicostratificatie wel toepasbaar is op de Europese populatie. Een studie van Menotti et al. (2000) toonde immers aan dat het absolute risico op cardiovasculaire aandoeningen in de Italiaanse populatie veel lager ligt dan het absolute risico op cardiovasculaire aandoeningen bij de Amerikaanse bevolking. Recenter beschreven ook Thomsen et al. (2002) en Hense et al. (2003) dat door analyse van risicofactoren volgens de Framingham-studie het risico op cardiovasculaire aandoeningen ook duidelijk overschat wordt in de Deense en Duitse populatie (1-4).

Hierdoor werden de European Society of Cardiology en de Second Joint Task Force aangezet om een schaal te ontwikkelen voor risico-inschatting, gebaseerd op een grote hoeveelheid Europese data. Het SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)-project was geboren.

3.1.1. Opmerkingen bij het SCORE-systeem.

Het ***SCORE-project*** maakt gebruik van gegevens uit verschillende cohortstudies uitgevoerd in 12 Europese landen en ontwikkelde zo een '*pooled dataset*'. Data van Denemarken, Finland en Noorwegen werden gebruikt om het hoog-risico model te ontwikkelen en op dezelfde manier gebruikte men de gegevens uit België, Italië en Spanje om het laag-risico model te ontwikkelen (1).

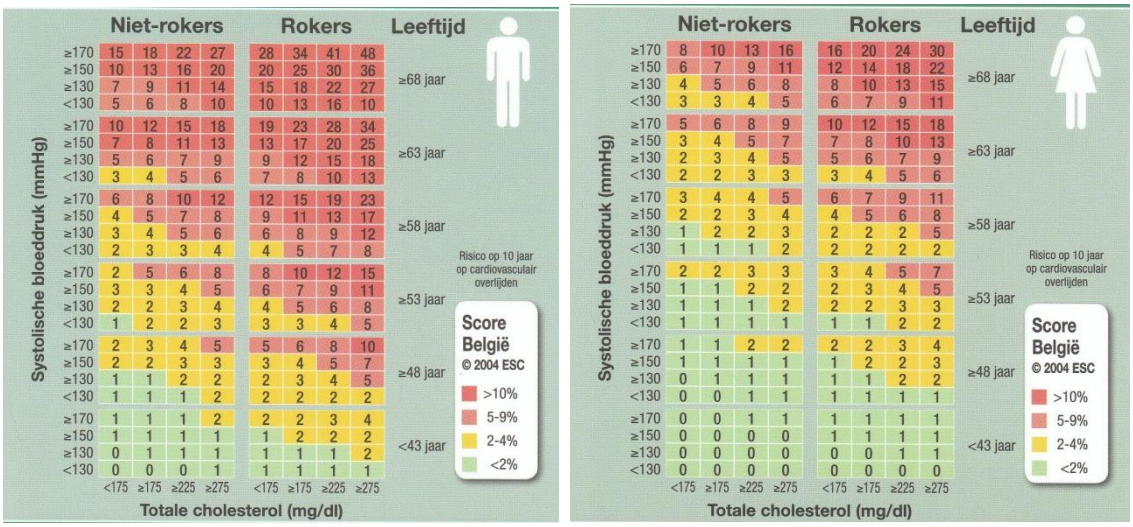
Binnen dit project besloot men een risicoberekening uit te voeren aan de hand van 2 verschillende parameters, namelijk één gebaseerd op totaal cholesterol en de andere op de verhouding totaal cholesterol/HDL cholesterol. De andere risicofactoren waarmee men rekening houdt zijn geslacht, roken en systolische bloeddruk.

Uit verdere statistische analyse die de performantie van de cholesterol-gebaseerde versus de cholesterol/HDL-cholesterol gebaseerde risicokaarten vergelijkt, blijkt dat er geen duidelijke superioriteit is van het ene model over het andere (1).

Wat kunnen we verder opmerken bij het SCORE-systeem?
SCORE berekent het totaal cardiovasculair risico en houdt niet alleen een specifieke cardiovasculaire aandoening als eindpunt. Niet-coronaire cardiovasculaire aandoeningen zijn immers belangrijker dan alleen coronaire hartaandoeningen in Europese landen met laag cardiovasculair risico. Dus bij het

nemen van beslissingen omtrent behandeling of bij patiënteneducatie, moet vooral aandacht besteed worden aan 'totaal risico', wat met het SCORE-systeem wel gebeurt.

Bij SCORE wordt het eindpunt van risico-inschatting verlegd naar *fatale* cardiovasculaire aandoeningen. Dit aangezien het definiëren van niet-fatale cardiovasculaire aandoeningen afhankelijk is van middelen die gebruikt worden bij diagnose bijvoorbeeld. Daarnaast wil het SCORE-project risicokaarten ontwikkelen die toepasbaar zijn in verschillende Europese landen. Veel Europese landen voeren geen cohortstudies uit over cardiovasculaire aandoeningen maar elk land beschikt wel over nationale data inzake doodsoorzaak. Dus ook voor landen zonder cohortdata zou het mogelijk moeten worden nationale risicokaarten te ontwikkelen, gebaseerd op nationale cardiovasculaire mortaliteit en SCORE-risicofuncties. De volgende taak van SCORE is dan ook methodes te beschrijven waardoor nationale risicokaarten ontwikkeld kunnen worden, mits de juiste aanpassingen aan de Europese kaarten. In *figuur 1* wordt de risicokaart voor België weergegeven (1).



Figuur 1. 10-jaars risico op fataal cardiovasculair event in Belgische populatie.
Kaarten gebaseerd op totaal cholesterol. Geen individuele scores voor diabetespatiënten.

Vanaf welke 'drempelwaarde' dient interventie te worden aanbevolen?
Zowel de eerste als tweede Joint Task Force of the European Societies stellen als drempel voor verhoogde interventie op risicofactoren een 10-jaarsrisico van 20% of meer voor, gebaseerd op de Framingham-studie. Echter, heel veel patiënten in de oudere leeftijdscategorie en met hoog cardiovasculair risicoprofiel vallen in deze categorie. Dit leidt mogelijk tot een valse indruk over het lange-termijn risico bij jonge patiënten met hoog cardiovasculair risicoprofiel. Met andere woorden, er bestaat geen vaste waarde van absoluut risico die een optimale 'drempelwaarde' voorstelt voor verhoogde risicofactor-interventie. Verder onderzoek is nodig om de performantie van verschillende scorekaarten te vergelijken.

Ter afsluiting merken we nog op dat de SCORE-risicokaarten gebruikt worden bij primaire preventie. Er wordt géén uitspraak gedaan over risico-inschatting bij personen met reeds gediagnosticeerde coronaire hartaandoening of atherosclerose.

Binnen de SCORE-kaarten vinden we geen aparte scores terug voor diabetes-patiënten. Dit komt enerzijds doordat in de data uit cohortstudies die gebruikt werden bij het SCORE-project, te weinig diabetici opgenomen waren. Daarnaast is gekend dat de conventionele grote risicofactoren dezelfde relatie tonen tot cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij diabetici als bij niet-diabetici. Binnen de SCORE-studie haalt men wel aan dat men de klassieke SCORE-kaarten kan gebruiken voor

diabetici maar dat de uiteindelijke risico-inschatting vermenigvuldigd dient te worden met 3 voor mannelijke en met 5 voor vrouwelijke diabetespatiënten.

Na voorgaande informatie over toepassen van SCORE-kaarten en rekening houden met allerlei risicofactoren, mag men niet uit het oog verliezen dat ook andere factoren in rekening dienen gebracht te worden. Het gaat hierbij onder meer om familiale voorgeschiedenis van vroegtijdige cardiovasculaire aandoeningen, fysieke conditie, licht gestoorde glucose-regulatie,…
Nieuwe studies naar risico-inschatting kunnen eventueel rekening houden met een aantal van deze factoren (1).

3.2. "Gouden Standaard" bij cardiovasculaire risicobepaling in Nieuw-Zeeland

In *figuur 2* wordt het screeningsinstrument naar cardiovasculair risico in Nieuw-Zeeland weergegeven (5).
De *gelijkenissen* tussen het Europese en Nieuw-Zeelandse model zijn beperkt maar meteen duidelijk. Beide kaarten houden rekening met geslacht en delen risicotabellen in volgens roker versus niet-roker.



Figuur 2. Screeningsinstrument naar cardiovasculair risico in Nieuw-Zeeland.
Duidelijk gescheiden risicokaarten voor diabetes- versus non-diabetespatiënten.

3.2.1. Verschil tussen risicokaarten in Nieuw-Zeeland met de Europese risicokaarten

In Nieuw-Zeeland bestaat een duidelijk gescheiden risicofactor-analyse voor diabetici versus niet-diabetici. Daarnaast houdt men rekening met de ratio totaal cholesterol/HDL-cholesterol in plaats van met totaal cholesterol alleen.

Het is ook zo dat de risicokaarten gebruikt kunnen worden vanaf de leeftijd van 35 jaar, terwijl dit voor de Europese kaarten pas mogelijk is vanaf de leeftijd van 45 jaar (in Belgische scorekaarten vallen jongere patiënten onder de groep < 45).
Als laatste punt zijn Belgische en Europese scorekaarten in het algemeen berekend met fatale cardiovasculaire aandoeningen als eindpunt, terwijl men in Nieuw-Zeeland kijkt naar fatale én niet-fatale cardiovasculaire aandoeningen.

De New Zealand Cardiovascular Risk Charts geven weer vanaf welke leeftijd idealiter gestart wordt met risico-inschatting op cardiovasculaire aandoeningen. Dit is onder andere afhankelijk van nationaliteit, familiale voorgeschiedenis, persoonlijke voorgeschiedenis en het al dan niet lijden aan diabetes. In de bijlage bij de risicokaarten wordt duidelijk omschreven wanneer patiënten in de hoog-risico groep vallen en de score-kaarten dus *niet* van toepassing zijn. Er wordt aangehaald dat bloedanalyse een deel is van de risico-inschatting en per risicocategorie wordt weergegeven welke labo-analyses dienen aangevraagd te worden.
Ook bespreekt men wat het ideale follow-up interval is, afhankelijk van de score bij risicoberekening.

Op punt stelling van dergelijke overzichtelijke bijlage zou ook nuttig zijn bij de Belgische SCORE-kaarten.

Na uitdiepen van de Gouden Standaard voor cardiovasculaire risico-inschatting in Europa (SCORE) en het vergelijken met de Gouden Standaard in Nieuw-Zeeland, bemerken we dat in beide met geen woord gerept wordt over Lp(a).
Waarom werd dan besloten Lp(a) te includeren bij risicoberekening met de E-risk Calculator? Hoe kan inclusie van Lp(a) bij risico-inschatting met deze Calculator verdedigd worden als we in de Europese normen daar geen aanbeveling voor terugvinden?

Wat volgt is een samenvatting van verscheidene studies en wetenschappelijke artikels omtrent Lp(a).

3.3. Literatuurstudie rond Lp(a).

3.3.1. Wat is Lp(a)?

Lp(a) werd voor het eerst beschreven door Berg in 1963. Belangstelling voor het molecule verschoof naar de achtergrond wegens gebrek aan gestandaardiseerde opsporingsmethodes en weinig evidentie voor het kunnen gebruiken als risicofactor bij screenen naar cardiovasculaire aandoeningen. Dat neemt niet weg dat Lp(a) een interessant molecule blijft vanuit wetenschappelijk oogpunt (6-8).

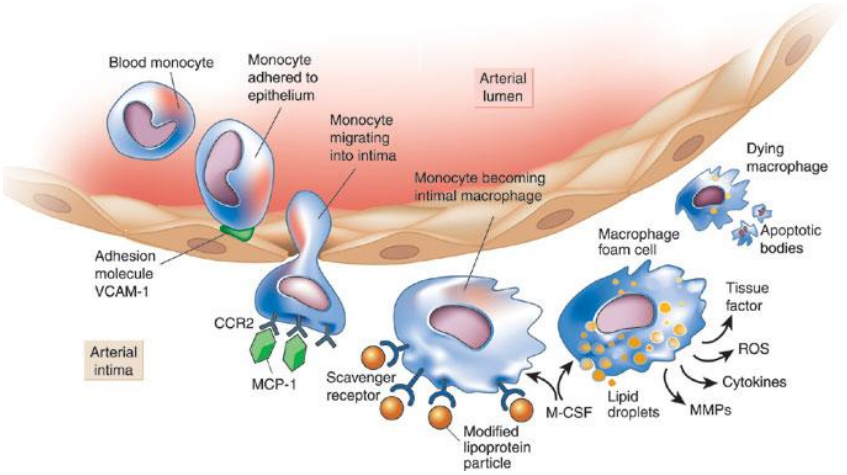
Lp(a) is een sterk erfelijk bepaald lipoproteïne en toont gelijkenis met het “low density lipoproteïne” (LDL), waaraan bijkomend apolipoproteïne(a) (apo(a)) covalent gebonden is. Het gen voor apo(a) situeert zich op chromosoom 6, ter hoogte van locus 6q26-27 en wordt autosomaal-dominant overgeërfd (6, 9-12).

Er bestaan grote interindividuele verschillen in Lp(a)-plasmaconcentraties. Leeftijd, geslacht en omgevingsfactoren hebben slechts een minimale invloed op de plasmaconcentratie Lp(a). Ook bestaat er geen correlatie tussen Lp(a) en lichaamsgewicht, evenmin als tussen Lp(a) en BMI. In de literatuur beschouwt men een Lp(a)-waarde vanaf 30mg/dl als pathologisch. In een recente review door Roeters van Lennep JE en Mulder TM (2011), wordt een streefwaarde van Lp(a) < 50 mg/dl vooropgesteld in een Kaukasische populatie. Personen van het zwarte ras vertonen significant hogere Lp(a)-spiegels dan blanken (6, 9, 10, 13).

Wat de fysiologische functie is van Lp(a), is nog steeds niet duidelijk.
Het is een acuut-fase reactans en volgens Lippi G en Giudi G (2000) zou Lp(a) een rol spelen bij de respons op weefselschade en vasculaire letsels en invasie van infectieuze pathogenen tegengaan (14). Er zijn sterke aanwijzingen dat een verhoogde Lp(a)-spiegel een onafhankelijke risicofactor is voor atherosclerose, maar op welke manier Lp(a) dat effect uitoefent, is weinig begrepen. In het artikel door Van Winghem C et al. (1994) verwijst men naar een studie uit 1986 (Dahlen GH; Guyton JR) waarbij bij patiënten met angiografisch gedocumenteerd ischemisch hartlijden significant hogere Lp(a)-waarden gevonden werden dan bij een controlegroep zonder coronaire pathologie met verder vergelijkbare cardiovasculaire risicofactoren (10, 11, 15, 16).
Of Lp(a) enkel atherosclerose versnelt en zo invloed heeft op cardiovasculaire eindpunten is niet zeker. Lp(a) zou volgens sommige studies ook protrombotische eigenschappen hebben. Een aantal in vitro en dierstudies hebben aangetoond dat Lp(a) vooral inflammatie en trombose promoot, i.e. factoren die geässocieerd zijn met coronaire events en stroke maar die géén causaal verband tonen met subklinische atherosclerose bij jong volwassenen (10, 11, 17).

3.3.2. Pathofysiologisch mechanisme achter het atherotrombotisch potentieel van Lp(a)

Blijkbaar wordt Lp(a) opgenomen in de atherosclerotische plaque, net als LDL. De verhouding Lp(a)/LDL is in de plaque drie keer hoger dan in het plasma (18).
Als we het proces van sclerosering van de bloedvatwand van dichtbij gaan bekijken, zien we dat Lp(a) migratie en proliferatie van gladde spiercellen bevordert en de chemotactische activiteit van monocyten induceert (*figuur 3*).



Figuur 3. Voorstelling van het atherosclerose-proces.
Van links naar rechts: Eens de monocyt gemigreerd is naar de intima, verkrijgt deze de kenmerken van een macrofaag. De "scavenger receptoren" op de macrofaag trekken lipoproteïne-partikels aan (waaronder LDL en Lp(a)). Naarmate meer lipoproteïnepartikels verwerkt worden door de macrofaag, verandert deze in een schuimcel. Deze "foam cells" zijn hét kenmerk van een arterieel letsel. Schuimcellen secreteren pro-inflammatoire cytokines die de lokale inflammatoire respons verhogen. De macrofagen –schuimcellen- stapelen zich typisch op in de centrale zone van een atherosclerotische plaque. Daar kunnen macrofagen afsterven, deels door apoptose, en zo het "necrotische centrum" van het atherosclerotisch letsel vormen. (Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002; 420: 868-874.)

Hierdoor neemt de expressie van endotheliale adhesiemoleculen toe, waardoor monocyten nog gemakkelijker migreren en prolifereren tot macrofagen. Wanneer macrofagen een overmaat aan geoxideerde lipiden te verwerken krijgen –waaronder geoxideerd Lp(a)- veranderen zij in "foam cells", schuimcellen. We kunnen dus besluiten dat Lp(a) geklaard wordt via het scavenger-receptorsysteem van de macrofagen. Net die schuimcellen zetten pro-inflammatoire cytokinen vrij en verliezen de opruim- en verdedigingsfunctie van macrofagen, waardoor celproliferatie mogelijk wordt. Het resultaat van deze celproliferatie is verdikking van de bloedvatwand (6, 9, 10, 19).
Lp(a) werkt nog agressiever dan LDL-partikels, aangezien Lp(a)-partikels een hogere affiniteit vertonen voor arteriële proteoglycanen en voor fibrine, waardoor zij gemakkelijker in de vaatwand aanwezig blijven.

3.3.3. Hoe wordt Lp(a) bepaald: bestaat er een gestandaardiseerde test?

Lp(a) bepaling in plasma is niet zo eenvoudig.
Zoals hoger reeds vermeld maakt apo(a) een belangrijk deel uit van Lp(a). Dit apo(a) bestaat in verschillende *'isovormen'*, waardoor ook heterogeniteit in Lp(a) ontstaat.
De meeste assays maken gebruik van die isovormgrootte om de plasmaconcentratie Lp(a) te bepalen, waardoor een vertekend beeld kan ontstaan (10, 12, 16).

Tegenwoordig is er echter een Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) beschikbaar die isovorm-onafhankelijk Lp(a) meet; m.a.w. de verschillende isovormen van Lp(a) worden gedetecteeerd in één ELISA (10, 11).

3.3.4. Kunnen we de Lp(a)-concentratie verlagen?

Zoals eerder al vermeld oefenen omgevingsfactoren slechts een minimale invloed uit op de plasmaconcentratie Lp(a), waaruit we dus kunnen afleiden dat levensstijlfactoren zoals lichaamsbeweging en dieet weinig tot geen effect zullen hebben ter verlaging van Lp(a) (6, 10).

Er werd met bijna alle klassieke hypolipemiërende farmaca geprobeerd om verhoogde Lp(a)-waarden te normaliseren. Meestal echter bleef het verwachte resultaat uit.
Statines (HMG-CoA-reductase inhibitoren) werken ter hoogte van de LDL-receptor. Lp(a) bindt echter niet met de LDL-receptoren, waardoor statines geen goede therapeutische optie zijn. Net zomin zijn fibraten, harsen en ezetemibe voldoende effectief (6, 10, 20).
Het enige lipidenverlagende geneesmiddel dat tot nog toe ook effect lijkt te hebben op Lp(a) is nicotinezuur, en dit op een dosisafhankelijke manier. Nicotinezuur is gekend als inhibitor van VLDL- en LDL-productie. Ook totaal plasmacholesterol en triglyceriden nemen af. Met 2 gram per dag kan maximaal 25% reductie van Lp(a)-concentratie bereikt worden en met 3 gram nicotinezuur per dag slechts een maximale reductie van 38%.
Nicotinezuur wordt echter vaak slecht verdragen… Nevenwerkingen zijn onder meer flushes, pruritus en urticaria; evenals gastro-intestinale klachten. Ook leverenzymen kunnen ernstig verstoord geraken en er kan zich glucosetolerantie instellen. Acipimox is verwant met nicotinezuur maar de daling van Lp(a) die verkregen wordt is duidelijk lager dan de daling onder behandeling met nicotinezuur (6, 9, 10).

Er wordt nog actief gezocht naar geneesmiddelen die Lp(a)-concentratie verlagen.
Zo vermelden we onder andere Mipomersen, een lipidenverlagend middel dat apoB-synthese inhibeert. ApoB is een essentiële component voor de vorming van Lp(a). Onderzoek naar dit geneesmiddel bevindt zich in klinische fase III, waarbij een maximale afname van 31% van Lp(a) gezien wordt.
Verder wordt gewerkt rond cholesterolestertransferproteïne (CETP)-remmer Anacetrapib, een interleukine-6-receptorantagonist Tocilizumab en een schildklierhormoonreceptoragonist Eprotirom. Dieper ingaan op deze verschillende studies zou ons te ver leiden. Eens duidelijk is dat deze middelen Lp(a)-concentratie verlagen, kan onderzocht worden wat het effect van dergelijke afname is op cardiovasculaire uitkomstmaten (6, 21).

3.3.5. Lp(a)-bepaling als screeningsinstrument naar cardiovasculaire morbiditeit.

Het zoeken naar de rol van Lp(a) bij de ontwikkeling en progressie van atherosclerose is vanuit wetenschappelijk standpunt zeker interessant genoeg. Vraag is echter of het bepalen van deze factor ook een meerwaarde heeft voor cardiovasculair risicomanagement in eerste (en tweede, derde) lijn. In een artikel van Van Winghem C, Moorkens G, Van Campenhout C, et al. (1994), werd met veel

enthousiasme aangehaald dat Lp(a)-bepaling nuttig is bij het opstellen van een cardiovasculair risicoprofiel. Internationaal blijft er de dag van vandaag echter discrepantie bestaan tussen richtlijnen inzake cardiovasculair risicobeheer en Lp(a)-bepaling (6,10).
Het is zo dat de laatste tijd heel wat "nieuwe" risicofactoren voor hart- en vaatziekten naar voor geschoven worden, aangezien gesteld wordt dat de klassieke risicofactoren slechts 50% van het risico op atherosclerose en cardiovasculaire aandoeningen kunnen verklaren. De belangrijkste zijn onder meer CRP, homocysteïne en fibrinogeen. Andere risicofactoren die recent in de aandacht komen, vind je terug in *tabel 1.*

Tabel 1. Nieuwe risicofactoren voor atherosclerotische vasculaire aandoeningen.

Inflammatoire merkers
C-reactief proteïne (CRP)
Interleukines (o.a. IL-6)
Serum Amyloïd A
Hemostase – thrombose merkers
Fibrinogeen
von Willebrand factor antigen
Plasminogeen activator-inhibitor (PAI-1)
D-Dimeren
Tissue-plasminogeen activator (tPA)
Lipiden-gerelateerde factoren
Lipoproteïne a (Lp(a))
Apolipoproteïne A1 en B
Small densitiy Low-density lipoproteïne (LDL)
Geoxideerd LDL
Andere factoren
Homocysteïne
Microalbuminurie
Insulineresistentie
Genotype van Angiotensine-Converting Enzyme (ACE)

In vergelijking met deze risicofactoren is toename van relatief risico op hart- en vaatziekten wel consistent aangetoond bij een hoge Lp(a)-concentratie.
Een verhoogde Lp(a)-waarde zou zelfs even belangrijk zijn als het lijden aan hypertensie volgens Van Winghem C et al. (1994). Men geeft wel toe dat hypercholesterolemie als cardiovasculaire risicofactor nog steeds belangrijker is (6, 8, 10, 22, 23).
Verder ingaan op de andere molecules zou ons hier te ver leiden.

Vooraleer een mogelijke risicofactor kan aanbevolen worden voor routinescreening, moet aan 4 voorwaarden voldaan worden (8, 9, 24).
Ten eerste moet er een gestandaardiseerde, reproduceerbare en accurate test bestaan. Zoals eerder reeds vermeld is er tegenwoordig een gestandaardiseerde ELISA voorhanden voor het bepalen van Lp(a) (10, 11).

Ten tweede moet aangetoond worden dat meten van de kandidaat-risicofactor een positieve bijdrage levert tot reeds bestaande benaderingen van risicostratificatie. Er zijn nog geen Randomised Controlled Trials (RCT's) beschikbaar die de hypothese bevestigen dat toename van Lp(a) geassocieerd is met hoger risico op myocardinfarct. Verschillende observationele studies werden volgens Goldhaber SZ (2010) wel uitgevoerd, maar nergens in het artikel vinden we verwijzing naar de bewuste observationele studies terug. Ook Hackam DG en Anand SS (2003) geven aan dat de toegevoegde waarde van Lp(a)-bepaling aan standaard screeningsmethodes voor globale cardiovasculaire risico-inschatting nog niet formeel werd bestudeerd (8, 25).
Ten derde moeten prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde studies aantonen dat ingrijpen op deze risicofactor een duidelijk voordeel biedt ten opzichte van reeds bestaande therapie voor andere risicofactoren. Harde eindpunten zoals invloed op mortaliteit moeten vastgesteld kunnen worden. Zoals Roeters van Lennep JE en Mulder MT (2011) beschrijven, is er op dit moment nog geen enkele studie beschikbaar waarin wordt aangetoond dat het omlaag brengen van een hoge Lp(a)-concentratie het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen verlaagt. Daarnaast is er ook nog geen *evidence* dat therapie voorhanden is die duidelijk invloed heeft op Lp(a) en dus op cardiovasculaire mortaliteit. Kathiresan S (2009) stelt vast dat de eerder voorgestelde nieuwe molecules waarmee Lp(a) selectief zou kunnen verlaagd worden, nog getest dienen te worden in RCT's (10, 21, 25).
Ten vierde en laatste mogen diagnostische karakteristieken van elke screeningstest enkel van toepassing zijn op de populatie waarin die getest en de risicofactor dus afgeleid werd; met andere woorden, de risicofactor mag niet aanwezig zijn in een schijnbaar gezonde, asymptomatische populatie. Lp(a) is echter geen risicofactor op zich; de risicofactor is een *gradatie* in dit geval. Zowel Van Winghem C, Moorkens G, Van Campenhout C, et al. (1994) als de Koninklijke Belgische Vereniging voor Klinische Chemie (laboratory guidelines 2009) zijn het er over eens dat Lp(a) een verhoogd risico inhoudt eens de waarde hoger ligt dan 30 mg/dl. Roeters van Lennep JE en Mulder MT (2011) geven een streefwaarde van Lp(a) < 50 mg/dl aan (6, 9, 10, 13).
Hieruit kunnen we concluderen dat bepalen van Lp(a)-concentratie bij asymptomatische personen niet nuttig blijkt, aangezien er geen *evidence* is dat ze baat kunnen hebben bij vroegtijdige interventie en dat er nog geen specifieke of efficiënte behandeling op de markt is die Lp(a)-plasmaconcentratie kan doen dalen (11, 25).

Is er dan een deelpopulatie waarin screenen naar Lp(a) wél nuttig is?
In hun besluit stellen Van Winghem C, Moorkens G, Van Campenhout C et al (1994) dat men bij patiënten met hypercholesterolemie of andere dyslipidemieën, met ernstige hypertensie, met cardiovasculair belaste voorgeschiedenis, best screent voor Lp(a). Roeters van Lennep JE en Mulder MT (2011) concluderen dat Lp(a)-bepaling eventueel een meerwaarde kan bieden bij personen met premature of progressieve hart- en vaatziekten, vooral als de ziekte niet verklaard kan worden door traditionele risicofactoren en als ondanks optimale regeling van alle conventionele risicofactoren toch nog herval optreedt. Deze categorie van patiënten valt immers buiten de 'klassieke' richtlijnen voor cardiovasculair risicomanagement, die gericht zijn op primaire preventie. Ook Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. (2010) zijn het hiermee eens.
Indien bij voorgenoemde patiënten Lp(a) verhoogd blijkt, kan men (voorlopig) enkel wijzen op het belang van therapietrouw en regelmatige follow-up (6, 8-10).

3.4. Toepassing: bevraging bij huisartsen in de regio rond Lp(a)-bepaling.

Nu uit voorgaand literatuuronderzoek geconcludeerd kan worden dat bepalen van Lp(a) in primaire preventie weinig zinvol blijkt, wil ik graag te weten komen hoe andere artsen binnen de LOK-groep regio Brakel denken over Lp(a).

De vraag die initieel vooral gesteld werd, was of ook andere huisartsen in de regio regelmatig Lp(a) laten bepalen en of hun handelen daardoor beïnvloed wordt.
Daarnaast kunnen we ons afvragen of er een link bestaat tussen Lp(a)-bepaling en het gebruik van de E-risk Calculator. De vragenlijst gericht tot de huisartsen vindt u in *bijlage*.
Ten eerste valt het op dat 12 van de 15 huisartsen reeds gehoord hebben over Lp(a).
Daarentegen geven slechts 2 van de 15 aan soms Lp(a) te laten bepalen.
Beiden doen dit slechts éénmalig en enkel bij risicopatiënten. Onder risicopatiënten verstaan zij patiënten > 35 jaar met verhoogd totaal cholesterol *of* patiënten met familiale voorgeschiedenis van cardio-vasculaire aandoeningen.
Lp(a)-bepaling gebeurt steeds samen met een routine screening-labo, waarbij ook totaal cholesterol, LDL en HDL bepaald worden.

Bij navraag hoe het beleid beïnvloed wordt bij het vaststellen van een verhoogd Lp(a), antwoordt 1 arts dat hij de patiënt verwijst voor een volledig cardiologisch nazicht.
De andere arts zal strengere criteria hanteren in verband met cholesterolwaarden (totaal cholesterol en LDL-cholesterol), in die zin dat hij sneller zal overgaan tot het starten van een statine.

Om na te gaan of er een mogelijke link bestaat tussen Lp(a)-bepaling en het gebruik van de E-risk Calculator werd de vraag gesteld of de E-risk Calculator bij de huisartsen gekend is.
9 van de 15 artsen geven aan de Calculator te kennen maar slechts 4 van de 15 gebruiken die ook regelmatig. De 2 artsen die regelmatig Lp(a) laten bepalen behoren tot de groep van de gebruikers van de E-risk Calculator. Wel wordt genuanceerd dat de E-risk Calculator vooral gebruikt werd in het begin van de lancering ervan, maar dat deze nu nauwelijks tot niet meer opgestart wordt. Toch wordt Lp(a)-bepaling nog steeds aangevraagd.

Hoewel slechts bij een kleine populatie de kennis en het gebruik van de E-risk Calculator bevraagd werd, durven we concluderen dat het zeker geen wijdverbreid programma is bij de huisartsen.
Ook de kennis over Lp(a) en de implicaties bij bepaling ervan blijken eerder beperkt in deze regio. Eventueel kan een dergelijke vragenlijst gebruikt worden om een grotere huisartsenpopulatie te bevragen en zo meer correcte conclusies te formuleren.

3.5. Cardiovasculaire preventie en opvattingen rond Lp(a): Vraaggesprek met Prof. Dr Ernst Rietzschel

Na de bevraging bij de huisartsen uit regio Brakel verschoof de belangstelling in Lp(a) en de E-risk Calculator. Namelijk, waarom de E-risk Calculator ontwikkeld werd en hoe deze gelanceerd geraakte bij Vlaamse artsen.
Professor Dr Guy De Backer ligt mee aan de basis van de ontwikkeling van de E-risk Calculator, net zoals hij ook een belangrijke bijdrage levert binnen de European Atherosclerosis Society (EAS) en de European Society of Cardiology (ESC). Zowel de EAS als de ESC geven belangrijke aanbevelingen inzake preventie van cardiovasculaire aandoeningen en management van dyslipidemieën.
Jammer genoeg is Professor Dr Guy De Backer reeds 3 jaar op emeritaat, waardoor het ondanks herhaaldelijke pogingen tot contactname via Universiteit Gent, onmogelijk bleek met hem een gesprek hierover te kunnen hebben.

Binnen het Hartcentrum van Universiteit Gent neemt een andere arts de rol van Professor De Backer over met betrekking tot cardiovasculaire preventie.
Dr Ernst Rietzschel is gespecialiseerd in de behandeling van arteriële hypertensie en lipidenstoornissen en binnen de Universiteit Gent spitst hij zich vooral toe op de preventieve cardiologie. Hij is ondermeer primair researcher van de succesvolle Asklepios Study Group en van de Asklepios Studie, Departement Cardiovasculaire Aandoeningen, UGent.

Het verhelderend vraaggesprek rond cardiovasculaire preventie algemeen en opvattingen rond Lp(a) wordt hieronder weergegeven.

Eerst en vooral dient genuanceerd te worden dat het SCORE-project enkel fatale cardiovasculaire events includeert. Dit heeft voordelen, zoals eerder aangehaald bij de literatuurstudie, maar ook nadelen. Bij cardiovasculaire preventie dient men namelijk zowel te focussen op fatale als op niet-fatale cardiovasculaire aandoeningen.

De laatste jaren worden heel wat nieuwe risicomerkers naar voor geschoven, waar Lp(a) er één van is. Daarnaast komen andere biomarkers in aanmerking, naast ook bepaalde beeldvormings-technieken.
Ook hier werd er op gewezen dat routinescreening naar een mogelijke nieuwe risicofactor pas kan aanbevolen worden indien deze aan bepaalde voorwaarden voldoet. Onder andere moet een nieuwe risicofactor extra predictieve info bieden, bovenop de reeds gekende risicofactoren. Er moet dus met andere woorden een significant verschil kunnen aangetoond worden tussen het voorspellen van cardiovasculair risico binnen een populatie waarin enkel de klassieke risicofactoren bepaald worden ten opzichte van een populatie waarin de klassieke risicofactoren bepaald worden plus de nieuwe biomarker, in dit geval Lp(a). Statistisch gezien gebeurt dit door opstellen van Relative Operating Characteristic (ROC)-curves en het verschil te bepalen tussen de Area Under Curve (AUC). Indien de AUC significant van elkaar verschillen, dan kan de biomarker mogelijk additionele info geven bij het inschatten van –in dit geval- cardiovasculair risico.
De Net Reclassification Index (NRI; ook nog Integrated Reclassification Index, IRI) staat nog boven de ROC-curve. In het ontwikkelen van prognostische modellen is risicostratificatie een belangrijk iets. Door risicostratificaties worden patiënten ingedeeld in hoog, intermediair of laag risicopatiënten. Vraag is echter of verschillende prognostische modellen patiënten correct indelen. Dit wordt bestudeerd door toepassen van NRI. Echter, voor patiënten die reeds behoren tot de hoog of laag risicocategorie heeft dit weinig belang. De herclassificatie is vooral van belang voor patiënten die tot de intermediair risicogroep behoren.
Hier toegepast is de vraag dus of Lp(a) meer info geeft voor indelen van patiënten in verschillende risicogroepen. Zorgt het toevoegen van Lp(a) aan prognostische modellen ervoor dat patiënten verschuiven van risicocategorie? Helaas blijkt het antwoord teleurstellend.

Nochtans is via Mendeliaanse randomisatiestudies wél aangetoond dat verhoogd Lp(a) direct causaal verbonden is met hart- en vaatziekten, net zoals dit geldt voor LDL-cholesterol.
HDL-cholesterol daarentegen kan wel helpen bij het voorspellen van cardiovasculair risico maar er werd geen direct oorzakelijk verband gevonden tussen laag HDL en verhoogde kans op cardio-vasculaire aandoeningen.
Echter, omdat een causaal verband aangetoond wordt tussen een verhoogde biomarker en verhoogd cardiovasculair risico, wil dit nog niet zeggen dat het omlaag brengen van die biomarker ook gepaard gaat met een afname van cardiovasculair risico. Bij het omlaag halen van LDL met behulp van een statine bijvoorbeeld, zien we een duidelijke afname van cardiovasculair risico. Indien LDL daarentegen omlaag gehaald wordt met behulp van een fibraat, is de link met het dalen van cardiovasculair risico al veel minder duidelijk. Ook voor Lp(a) geldt dat het doen dalen van de concentratie ervan niet gepaard gaat met een afname van cardiovasculair risico.

Waarom wordt er dan gezocht naar molecules om Lp(a) omlaag te halen?
In de jaren ’80 was men ervan overtuigd dat niacine (nicotinezuur) de concentratie Lp(a) significant kon doen dalen en zo een positief effect had op cardiovasculair risico. De statines waren toen echter nog niet op de markt… Grote studies in de jaren nadien (zoals de AIM-HIGH trial) brachten geen duidelijke *evidence* meer voor het nut van niacine bij de preventie van cardiovasculaire *events* (26).

Ook nu wordt nog gezocht naar medicatie om op efficiënte manier het cardiovasculair risico te doen dalen. Er lopen echter geen studies die zuiver focussen op het verlagen van Lp(a); meestal wordt het omlaag krijgen van de concentratie Lp(a) enkel gezien als ‘leuk’ extraatje.
Anacetrapib bijvoorbeeld. Anacetrapib behoort tot de groep van de –trapibs, die ervoor zorgen dat HDL-concentrate toeneemt en die van LDL afneemt. Uit de trials die lopende zijn blijkt echter dat –trapibs geen invloed hebben op het atherosclerosepproces en dat ze zelfs de bloeddruk en de *‘deaths of unclear cause’* doen toenemen. Hetzelfde geldt voor Mipomersen, waarbij vooral gezocht wordt naar het beïnvloeden van concentraties Apolipoproteïne B. Dat Lp(a) daarbij óók op één of andere manier beïnvloedt wordt is mooi meegenomen…

Als conclusie durft Dr Rietzschel te stellen dat het includeren van Lp(a) bij routinescreening niet nuttig is; in die zin dat het niet rechtstreeks gebruikt kan worden om cardiovasculair risico aan te tonen of omlaag te brengen.
Wél kan Lp(a) eventueel dienen als de zogenaamde *“stok achter de deur”*. Bij patiënten waarbij reeds alles geprobeerd werd om ze te motiveren de primaire risicofactoren onder controle te houden, inclusief het opstarten van medicatie; en niets brengt gedragsverandering teweeg, dan kan eventueel het aanhalen van ‘die bepaalde molecule die aantoont dat ze groter risico hebben op hart- en vaatziekten’ hen mogelijk alsnog mobiliseren. Het *gebruiken* van Lp(a) als een soort motivationele factor als het ware.
Hetzelfde geldt in secundaire preventie. Waarom focussen op Lp(a) als de andere primaire risicofactoren, waarvan duidelijk bewezen is dat ze direct gelinkt zijn aan het risico op hart- en vaatziekten, nog niet voldoende onder controle kunnen gehouden worden?
Ideaal gezien is de patiënt in secundaire preventie gestopt met roken, gaat hij 4 keer per week een half uurtje lopen, ligt het totaal cholesterol onder de 190 mg/dl en bedraagt het LDL-cholesterol minder dan 70 mg/dl en is de glycemie en bloeddruk perfect geregeld.
Jammer genoeg blijkt dat niet het geval te zijn, integendeel… De EUROASPIRE III studie (2009) toont aan dat het totaal cholesterol duidelijk afneemt bij patiënten na een cardiaal event; de bloeddruk blijft min of meer stabiel. Uit jarenlange opvolging blijkt echter dat bij een groot deel van de patiënten met coronairlijden (Coronary Heart Disease, CHD) obesitas, het aantal diabetespatiënten en het aantal rokers toeneemt. Er zijn dus *“andere katten te geselen dan Lp(a)”*… (27)

Tijdens het gesprek werd ook gevraagd naar de kennis rond en het gebruik van de E-risk Calculator.
In het Universitair Ziekenhuis van Gent wordt niet gewerkt met de E-risk Calculator. Het is zelfs zo dat Lp(a) nooit of nauwelijks bepaald wordt binnen de dienst cardiologie en de afdeling voor cardiovasculaire preventie.
De meest gepromote versie van de E-risk Calculator werd door Pfizer gelanceerd in 2008, waardoor Lp(a) ook in de belangstelling kwam te staan, aangezien (onder andere) deze molecule geïncludeerd werd binnen het berekenen van primair cardiovasculair risico met de Calculator.
Sinds 1985 liep binnen Pfizer onderzoek naar een nieuw statine, namelijk atorvastatine. Atorvastatine (de generiek van Lipitor) werd op de markt gebracht in 1996 en is sindsdien het meest bekende en best verkopende statine.
In 2001 werd voor het eerst een studie gepubliceerd door Goudevenos JA, Bairaktari ET, Chatzidimou KG et al. die sprak over het effect van atorvastatine op onder andere Lp(a). In 2002 stonden Scanu AM en Hinman J al wat sceptisch over het effect van atorvastatine op Lp(a) en over het nut van het omlaag halen van de Lp(a)-concentratie (28, 29).

In 2008 waren Joy MS, Dornbrook-Lavender KA, Chin H et al. uitermate positief over de mogelijkheid in te werken op Lp(a) bij hemodialysepatiënten, naast het verlagen van totaal cholesterol en LDL-cholesterol (30).
Ook in de daarop volgende jaren worden nog een aantal studies gepubliceerd die spreken over het gunstige effect dat atorvastatine uitoefent op de Lp(a)-concentratie; echter moet genuanceerd worden dat het centrale onderwerp van de publicaties nooit over Lp(a) alleen gaat, maar hoofdzakelijk focust op andere primaire cardiovasculaire risicofactoren.
In kader van het promoten van atorvastatine duidde Pfizer mogelijk op de gunstige effecten van dit molecule op velerlei risicofactoren, onder andere Lp(a), die allen geïncludeerd werden in de E-risk Calulator. Mogelijk heeft dit huisartsen gestimuleerd om aan risico-inschatting te doen via de Calculator en dus ook Lp(a) te includeren binnen risicoberekening.

Initieel was het bij Pfizer de bedoeling een nieuwe versie van de E-risk Calculator op de markt te brengen, maar dat project werd stilgelegd. Over het hoe en waarom blijft men echter vaag.
Herhaalde contactname met Pfizer, via verschillende wegen en contactpersonen, bleek tot niets te leiden, waardoor dieper ingaan op de ontwikkeling van de Calculator en het includeren van Lp(a) jammer genoeg onmogelijk werd.

3.6. Retrospectieve dossierstudie: kwalitatief onderzoek.

Bij 1083 patiënten (541 vrouwen en 542 mannen) in onze praktijk werd reeds Lp(a) bepaald (*tabel 2: samenstelling van onderzoekspopulatie*). Staalname gebeurde tussen juni 2008 en juni 2012. Maximumleeftijd bedraagt 101 jaar, minimumleeftijd 10 jaar.
De hoogste Lp(a) waarde die genoteerd werd bedraagt 365 mg/dl, terwijl de laagste < 6mg/dl bedraagt.

Tabel 2. Samenstelling van de onderzoekspopulatie in onze praktijk.

Count of LPA (mg/dL)	Geslacht		
Doelgroep	(M)	(V)	Grand Total
-35 Years	53	75	128
+ 55 Years	220	233	453
35-45 Years	115	102	217
45 - 55 Years	154	131	285
Grand Total	542	541	1083

Van deze 1083 patiënten werden ad random 20 patiënten geselecteerd; 10 ervan met een verhoogde Lp(a)-waarde (5 mannen, 5 vrouwen) en 10 met een Lp(a)-waarde binnen de grenzen van het normale (5 mannen, 5 vrouwen). In hun dossier werd vooral nagegaan of de waarde van Lp(a) invloed heeft gehad om andere beslissingen te nemen in het kader van primaire cardiovasculaire risicopreventie, dan die afgeleid van de SCORE-tabellen.

Als nota hierbij vermelden we dat Lp(a)-bepaling volledig ten laste is van de patiënt; dit wil zeggen, boven de normale labo-kosten die niet terugbetaald worden, komt 16 Euro er nog eens bovenop.

3.6.1. Invloed van Lp(a)-bepaling binnen ad random geselecteerde deelpopulatie

A) *Mannen met normale Lp(a)-waarden*
We bemerken dat de globale cardiovasculaire risicoscore volgens SCORE-berekening in deze groep binnen 2-4% valt.

VDBR, 78 jaar, heeft een iets hoger risico (SCORE 5-9%). In zijn voorgeschiedenis vinden we arteriële hypertensie (AHT) en lichte hypercholesterolemie. De Lp(a)-waarde bedraagt 22 mg/dl. Nazicht op cardiologie toont geruststellende bevindingen. Hij wordt behandeld voor AHT met Belsar 40mg.
CJR, 45 jaar, met een risicoscore van 2% en een Lp(a) < 6mg/dl, vertoont hypercholesterolemie met hypertriglyceridemie. Echter bij cardiologisch nazicht worden geen bijzonderheden gevonden. Hij neemt geen medicatie maar volgt niet-medicamenteuze maatregelen goed op.
Bij VDY, 47 jaar, met Lp(a) 15 mg/dl en SCORE < 2% zien we een duidelijke hypercholesterolemie en AHT. Aangezien cardiale screening in het kader van intensieve sportbeoefening geen bijzonderheden toont, wordt besloten om af te wachten met opstarten van een statine. Ter behandeling van AHT werd Tritace 10mg gestart. VWS, 30 jaar, met SCORE < 2% en Lp(a) < 10mg/dl vermeldt occasioneel tachycardie-aanvallen tijdens sportbeoefening. Bij elektrofysiologisch onderzoek worden enkel niet-aanhoudende tachycardieën vastgesteld, waarvoor Bisoprolol 5mg, ½ comprimé per dag opgestart werd. VDVA tenslotte, 57 jaar, met een Lp(a) van 13,7 mg/dl en SCORE 2%, wordt sinds september 2011 behandeld met Simvastatine 40mg, naar aanleiding van cardiaal nazicht waarbij naast een systolische souffle ter hoogte van de aorta ook forse hypercholesterolemie vastgesteld wordt. Aangezien dieetmaatregelen niet voldoende bleken, werd gekozen om toch een statine te starten.

B) *Mannen met verhoogd Lp(a)*

BL, 76 jaar, met hypercholesterolemie, Lp(a) 55 mg/dl en SCORE 8% wordt behandeld met Simvastatine 40mg. Simvastatine werd echter reeds opgestart vóór Lp(a)-bepaling en vóór volledig cardiaal nazicht. DCM, 86 jaar, zonder hypercholesterolemie maar met AHT, wordt behandeld met Coversyl 5mg, Marevan op geleide van INR, Casodex 50mg en Lucrin Depot om de 3 maanden. Lp(a) bedraagt 77 mg/dl, bij SCORE valt deze patiënt binnen de 5-9% risicocategorie. Anti-co werd gestart omwille van paroxysmale voorkamerfibrillatie (VKF), met frequente pauzes tot 2,7 seconden. Lp(a)-bepaling had dus geen gevolgen voor het beleid. Zowel BD, 32 jaar als DBD, 46 jaar, bevinden zich in de SCORE-risicocategorie < 2%, ook al bedraagt Lp(a) respectievelijk 179,2 mg/dl en 96,1 mg/dl. BD wordt behandeld met Simvastatine 40mg, vermoedelijk naar aanleiding van verhoogde cholesterolwaarden en zonder invloed van Lp(a). DBD daarentegen staat enkel op Coversyl 8mg gezien AHT en familiaal cardiale belasting. Ook bij OW, 33 jaar, Lp(a) 108 mg/dl, beperkte hypercholesterolemie en als cardiale risicofactor roken, draagt Lp(a)-bepaling tot op heden niet bij tot aanpassen van het beleid.

C) *Vrouwen met normale Lp(a)-waarden*

Zij horen globaal gezien in lage risicocategorieën volgens SCORE. Echter dient vermeld te worden dat de ad random geselecteerde patiënten bijna allen jonger zijn dan 48 jaar, de cut-off leeftijd voor SCORE-tabellen.
Zowel VS 36 jaar, NT 43 jaar als BL 21 jaar horen tot de SCORE-risicocategorie < 2%. Lp(a)-waarden bedragen respectievelijk < 10 mg/dl, < 10 mg/dl en 15 mg/dl. Enkel NT staat onder behandeling met Inderal Retard 80mg voor aspecifieke hartritmestoornissen; anderen zijn medicatievrij.
DGT, 70 jaar, met AHT en hypercholesterolemie, heeft SCORE 9%. Bij recente bloedname (2012) werd aangeraden te starten met een statine, patiënte wenste hier echter mee te wachten. Lp(a) werd reeds bepaald in 2011 (< 10 mg/dl) en is dus van geen invloed bij primaire preventie.
VDHF, 78 jaar en Lp(a) 23,8 mg/dl (2011), staat onder behandeling met Simvastatine 20mg, ½ comprimé per dag gezien reeds in 2007 vastgestelde hypercholesterolemie. Cardiaal nazicht in 2012 toont geruststellende bevindingen.

D) *Vrouwen met verhoogd Lp(a)*

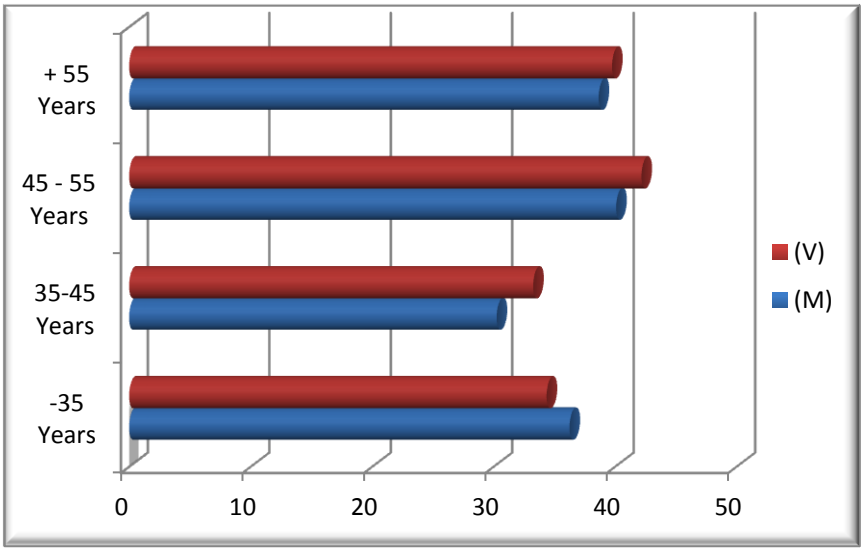
We merken vooraf op dat er mogelijk *bias* optreedt gezien de leeftijd van de ad random geselecteerde patiënten ook hier voornamelijk onder de 48 jaar ligt.

DMC 46 jaar en Lp(a) 95 mg/dl, DBM 39 jaar en Lp(a) 179,8 mg/dl, LB 45 jaar en Lp(a) 102 mg/dl en MK 39 jaar en Lp(a)250 mg/dl behoren allen tot de SCORE-risicocategorie < 2 %. Bij nakijken van de dossiers blijkt dat enkel DMC en MK respectievelijk behandeld worden met Inderal 80 mg en Bisoprolol 10 mg, beiden in kader van AHT. Niemand wordt behandeld met statines. VN, 51 jaar met Lp(a) 93,1 mg/dl en lichte hypercholesterolemie werd gedurende een korte periode in 2010 behandeld met Simvastatine 40 mg. Het is onduidelijk waarom zij actueel geen statine meer inneemt; echter dient vermeld te worden dat follow-up bij deze patiënte heel onregelmatig verloopt. Nochtans is zij familiaal wel cardiaal belast en ook andere primaire risicofactoren (overgewicht en roken) zijn aanwezig.

Als voorlopige conclusie uit de studie van deze 20 dossiers kunnen we dus stellen dat Lp(a)-bepaling geen invloed heeft op het al dan niet opstarten van medicatie als primaire preventie, noch op het sneller doorsturen van patiënten voor uitgebreid cardiologisch nazicht. Het voorschrijf- en opvolgingsgedrag blijft hetzelfde, zowel in de groep patiënten met Lp(a)-waarden binnen de normale grenzen als in die met verhoogd Lp(a).

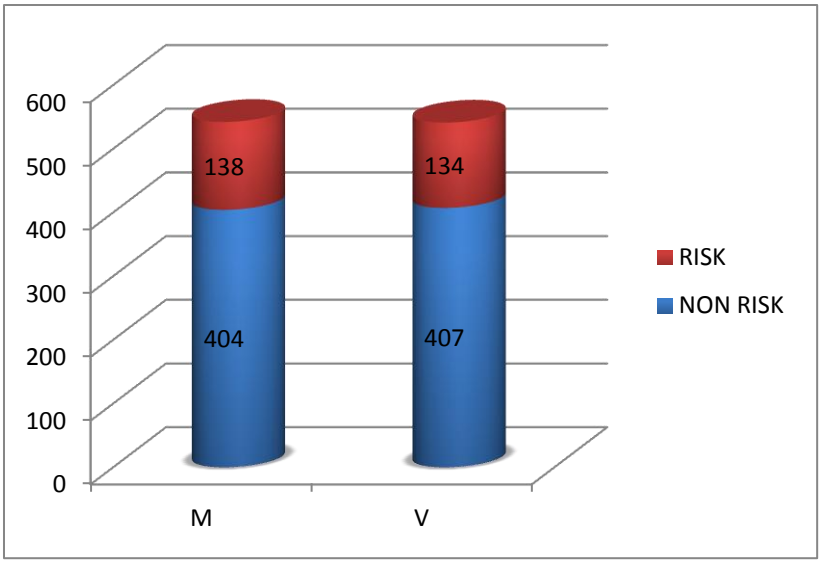
3.6.2. Globaal dossieroverzicht: enkele interessante statistische gegevens

Dossiers van de overige patiënten werden niet volledig tot in de diepte gescreend.
Uit de gegevens van de 1083 patiënten waarbij onder andere Lp(a) bepaald werd, konden met behulp van Excel wel enkele interessante gegevens gehaald worden.
Zoals aangehaald in het artikel door Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. (2010) blijkt ook in onze testpopulatie de gemiddelde Lp(a)-waarde bij vrouwen hoger te liggen dan bij mannen (*figuur 4)*. Enkel in de leeftijdscategorie < 35 jaar ligt de gemiddelde Lp(a)-waarde hoger bij mannen. Mogelijk gaat het hier echter om bias gezien het aantal vrouwelijke versus het aantal mannelijke patiënten binnen deze leeftijdscategorie duidelijk onevenredig verdeeld is. Hoe dan ook wordt in onze studie bevestigd dat de invloed van leeftijd en geslacht zeer beperkt is.



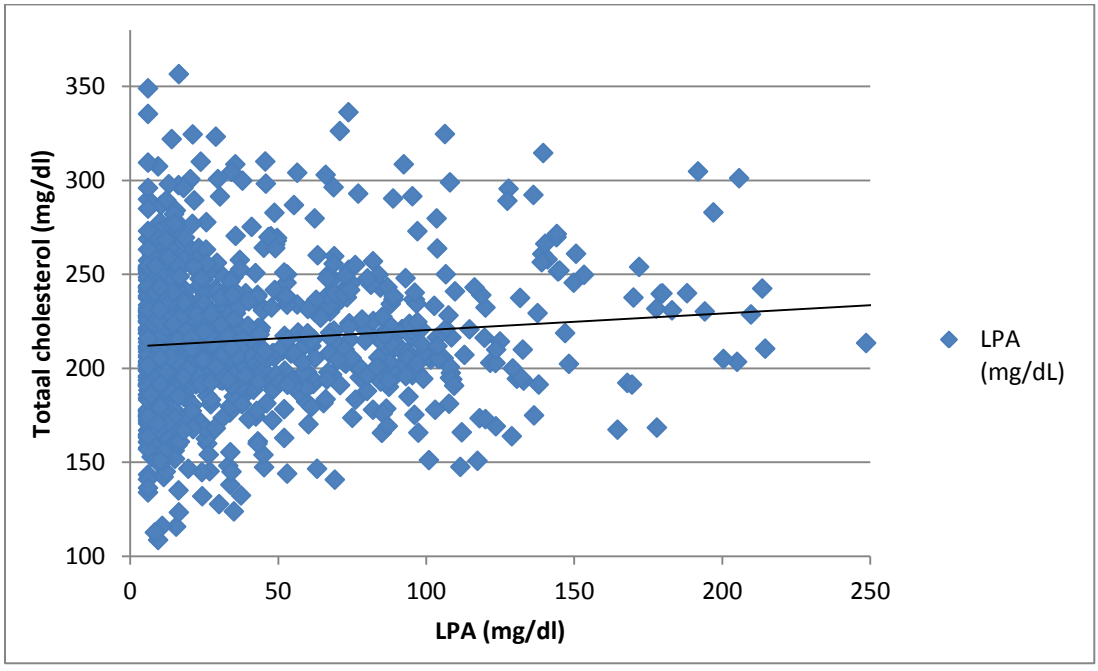
Figuur 4. Gemiddelde Lp(a)-waarden, mannen versus vrouwen.

Ook al ligt de gemiddelde Lp(a)-waarde bij vrouwen hoger dan bij mannen, toch vallen meer mannen in de risicogroep (met een Lp(a) > 50 mg/dl) (*figuur 5*). Dit komt overeen met de SCORE-risicokaarten: mannen vallen sneller in een hoog risico-categorie dan vrouwen bij vergelijken binnen dezelfde leeftijdscategorie en op basis van primaire risicofactoren.



Figuur 5. Aantal patiënten boven en onder de risicodrempel van Lp(a) (Lp(a) > 50 mg/dl).

Bij het analyseren van de gegevens uit de testgroep stelden we ons de vraag of er mogelijk een verband aangetoond kon worden tussen Lp(a)-concentratie en totaal cholesterol. Uit de correlatie-analyse blijkt dat er geen significante positieve relatie bestaat tussen totaal cholesterol en Lp(a); de p-waarde bedraagt 0,09% (*figuur* 6).



Figuur 6. Correlatie-analyse: relatie tussen Lp(a) en totaal cholesterol.

Dit betekent dat Lp(a) ook in onze patiëntenpopulatie een onafhankelijke variabele is in vergelijking met totaal cholesterol. Indien de klinische relevantie van deze test zou zijn aangetoond, zou het dus een complementaire test kunnen geweest zijn die extra informatie aanbrengt voor patiënten met een lage of normale cholesterol. Bijvoorbeeld, voor patiënten met een totaal cholesterol < 200 mg/dl vinden we nog 77 patiënten (18,8%) met een verhoogde Lp(a).

4. Discussie

De European Society of Cardiology en de Second Joint Task Force ontwikkelden de SCORE-schaal, om op die manier een inschatting te kunnen maken van cardiovasculair risico bij patiënten in Europa en aldus op primaire preventie te kunnen focussen.
In vergelijking met de richtlijnen van Nieuw-Zeeland merken we vooral op dat er geen duidelijke scheiding van risicofactor-analyse bestaat voor diabetici en dat risicokaarten binnen SCORE pas vanaf latere leeftijd toepasbaar zijn.
Kunnen we uit de risicokaarten echter afleiden dat ingrijpen op primaire risicofactoren voor personen jonger dan 45 jaar niet noodzakelijk of nuttig is?

De E-risk Calculator (Pfizer) includeert binnen de klassieke SCORE-risicofactoren ook Lp(a), een lipoproteïne dat autosomaal-dominant overgeërfd wordt en tevens fungeert als acuut-fase reactans.
Aan Lp(a) worden atherotrombotische eigenschappen toegeschreven, aangezien Lp(a) bijdraagt tot het vormen van *"schuimcellen"*, die hét kenmerk zijn van vaatwandbeschadiging, en er ook voor zou zorgen dat onder andere fibrine gemakkelijker in de vaatwand aanwezig blijft en dus zorgt voor verdikking van de vaatwand.

Lp(a)-plasmaconcentratie wordt isoform-onafhankelijk bepaald via een ELISA. Ingrijpen op de concentratie van Lp(a) is echter niet evident. Toch wordt nog steeds gezocht naar geneesmiddelen die op efficiënte manier Lp(a)-concentratie kunnen verlagen. Er dient genuanceerd te worden dat binnen de bij literatuurstudie gevonden artikels, geen enkele studie zuiver focust op Lp(a), maar eerder op verlagen van cardiovasculair risico in het algemeen.

Om een (mogelijk) nieuwe risicofactor aan te bevelen voor routinescreening moet aan 4 voorwaarden voldaan worden, die uitgebreid besproken werden in de sectie "Resultaten". Voor Lp(a) is er tot nog toe geen duidelijk bewijs dat routinescreening aanbevolen dient te worden.
In verschillende bronnen wordt wel aangehaald dat Lp(a)-screening nuttig kan zijn bij risicopatiënten en dan vooral in secundaire preventie. Daarnaast wordt ook nog verder gezocht naar mogelijk andere 'nieuwe' risicofactoren die eventueel kunnen bijdragen tot globaal cardiovasculair risico. Er dient nog afgewacht te worden of hieruit interessante gegevens naar voor komen en of onze risicobepaling in de toekomst hierdoor (ingrijpend?) kan of zal beïnvloed worden.

Uit het vraaggesprek met Prof. Dr Rietzschel (UGent) werd een en ander verder uitgediept, maar dezelfde conclusies werden getrokken als hierboven reeds vermeld. Lp(a)-bepaling wordt en dient niet standaard aanbevolen te worden.
Over het tot stand komen van de E-risk Calculator blijft onduidelijkheid bestaan, aangezien contactname met Pfizer eerder stroef verliep. Atorvastatine is een krachtig hypolipiëmerend middel, op de markt gebracht door Pfizer en sinds de ontwikkeling ervan in heel wat studies positief onthaald werd. Pas in 2008 werd in de studie van Joy MS, Dornbrook-Lavender KA, Chin H et al. een mogelijk positief effect van atorvastatine op Lp(a) aangebracht. Werd daarom Lp(a) geïncludeerd in de Calculator, omdat ook een molecule gevonden was dat er gunstig op kon inwerken?

Als toepassing werd besloten na te gaan bij huisartsen in de regio hoe goed Lp(a) gekend is. 80 procent van de artsen heeft ooit al gehoord over Lp(a) en 13 procent van hen heeft ooit al Lp(a) laten bepalen. Net die 13% gebruiken ook de E-risk Calculator. Het aantal artsen die de vragenlijst invulden is echter beperkt; dergelijke vragenlijst kan eventueel voorgelegd worden aan een grotere artsenpopulatie –huisartsen en cardiologen/internisten- om een duidelijker en meer correct beeld te krijgen.
Ook uit retrospectieve dossierstudie besluiten we dat Lp(a)-bepaling op geen enkele manier bijgedragen heeft tot veranderen van aanpak inzake cardiovasculaire risicopreventie. Ook hier moet genuanceerd worden dat kwalitatieve dossierstudie slechts bij een klein aantal patiënten uitgevoerd

werd. Vooraleer een definitieve en sluitende conclusie kan geformuleerd worden, zou een grotere deelpopulatie van dichtbij gevolgd moeten worden.

5. Conclusie

We kunnen uit deze studie concluderen dat Lp(a) mogelijk een (nieuwe) risicofactor is die bijdraagt tot globale cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, maar dat er nog onvoldoende *evidence* is om deze factor routinematig te laten bepalen.

Uit statistische analyse van een grotere patiëntenpopulatie uit de praktijk waar ik als HAIO werkzaam ben, konden we aantonen dat Lp(a) een onafhankelijke variabele is in vergelijking met totaal cholesterol. Indien dus de klinische relevantie van deze test zou kunnen aangetoond worden, kan het bepalen van Lp(a) mogelijk alsnog een complementaire test zijn bij bepalen van cardiovasculair risico bij patiënten met een laag of normaal cholesterol.

Uit retrospectieve dossierstudie blijk dat er geen strenger beleid gevoerd wordt inzake primaire cardiovasculaire risicopreventie na Lp(a)-bepaling. Patiënten worden niet sneller doorverwezen naar de cardioloog, noch wordt sneller medicatie opgestart (met name dan statines). Er is ook geen significant verschil vast te stellen wat betreft cardiovasculaire *events* in de subgroep met verhoogd Lp(a), zowel niet bij mannen als bij vrouwen.

Een duidelijk antwoord op het waarom Lp(a) geïncludeerd werd in de E-risk Calculator kunnen we niet formuleren, aangezien overleg met de firma die aan de basis ligt van de ontwikkeling ervan, onmogelijk bleek. Deze semi-wetenschappelijke inbreng van een bijkomende risicobepaling heeft toch een negatieve impact geïnduceerd: de labobepaling van Lp(a) had geen enkele impact op het medisch handelen, maar induceerde wel een belangrijke kost voor de patiënt.

De opzet van dit onderzoek was ook grotendeels als praktijkverbeterend bedoeld en is op dat vlak volledig geslaagd: in onze praktijk wordt na deze studie Lp(a)-bepaling niet meer geïncludeerd in een routine bloedafname, wat ook de patiënt ten goede komt. De E-risk Calculator werd volledig naar de achtergrond verschoven.

6. <u>Bijlage</u>

<u>Vragenlijst gericht tot huisartsen</u>

<u>Rationale achter het bepalen van Lipoproteïne a (Lp(a)) in de huisartsenpraktijk</u>.

KULeuven 2011 -2013
HAIO: Dr K. Van Reepingen
Promotor: Dr P. Vankrunkelsven
Praktijkopleider: Dr W. Asselman

In kader van mijn MaNaMa-werk had ik u graag enkele vragen gesteld rond het bepalen van Lipoproteïne a bij cardiovasculaire risico-inschatting. De resultaten worden volledig anoniem verwerkt.

Omcirkel wat van toepassing is.

1. Heeft u reeds gehoord over Lp(a) ? Ja - Nee
2. Laat u soms Lp(a) bepalen bij bloedonderzoek? Ja - Nee
   ***Zo ja**:*
   a) Bij alle patiënten
   b) Bij alle patiënten ouder dan 40 jaar
   c) Bij risicopatiënten

   Zo nee:
   Ga verder naar vraag 5
3. Hoe frequent bepaalt u Lp(a)?
   a) Meerdere malen per jaar
   b) Jaarlijks
   c) Eénmalig
   d) Andere frequentie
4. Verandert uw beleid indien Lp(a) verhoogd blijkt? Ja - Nee
   Zo ja:
   Geef een korte toelichting op welke wijze?
5. Kent u de E-risk Calculator (ontwikkeld door Pfizer in samenwerking met UGent) ? Ja - Nee
   Zo ja:
   Gebruikt u hem? Ja - Nee

Jaar van promotie:
Ik ben alumnus van:

Bedankt voor uw tijd,

Dr Kyra Van Reepingen, HAIO

7. Bronvermelding

1. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987-1003.
2. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. Eur Heart J 2000; 21: 365-370.
3. Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, et al. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Poupulation Studies and Framingham Heart Study. Int J Epidemiol 2002; 31: 817-822.
4. Hense HW, Schulte H, Löwel H, et al. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort and the PROCAM cohort. Eur Heart J 2003; 24(19): 1796.
5. Cardiovascular risk assessment and diabetes screening. New Zealand cardiovascular guidelines handbook: A summary resource for primary care practitioners. 2nd Edition 2009: 1-9.
6. Van Winghem C, Moorkens G, Van Campenhout C, et al. Lipoproteïne(a), een risicopartikel voor atherosclerose: Betekenis voor de clinicus. Ned Tijdschr Geneeskd 1994; 50(24): 1904-1912.
7. Rosenson RS, Stain JH, Durrington P. Lipoprotein (a) and cardiovascular disease. Internet site UpToDate 2011. Beschikbaar via:www.uptodate.com/contents/lipoprotein-a-and-cardiovascular-disease?source=search_result&search=ipoprotein+%28a%29+and+cardiovascular+disease&selectedTitle=10%7E150
8. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: A critical review of the evidence. JAMA 2003; 290(7): 932-940.
9. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J 2010; 31: 2844-2853.
10. Roeters van Lennep JE, Mulder MT. Stand van zaken: Lipoproteïne(a) als cardiovasculaire risicofactor. Ned Tijdschr Geneeskd 2011; 155: A3582.
11. Kivimäki M, Magnussen CG, Juonale M, et al. Conventional and Mendelian randomization analyses suggest no association between lipoprotein(a) and early atherosclerosis: the Young Finns Study. Int J Epidemiol 2011; 40: 470-478.
12. Superko HR. Advanced lipoprotein testing and subfractionation are clinically useful. Circulation 2009; 119: 2383-2395.
13. Laboratory Guidelines on Management of Lipids and other risk markers for cardiovascular disease prevention in clinical practice. Royal Belgian Society of Clinical Chemistry. Based on the 4th Joint Task Force of the European Society of Cardiology (ESC) and other Societies on cardiovascular disease prevention, and recommendations of the Belgian Lipid Club (BLC). Maart 2009.
14. Lippi G, Giudi G. Lipoprotein(a): from ancestral benefit to modern pathogen? QJM, 2000; 93: 75-84.
15. Dahlen GH, Guytton JR. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. Circulation, 1986; 74: 758-765.
16. Sullivan DR. Lipoprotein (a). J Cardiovasc Risk 1994; 1(3): 212-214.
17. Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. Clin Biochem 2004; 37: 333-343.
18. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002; 420: 868-874.
19. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. Circulation 2003; 107: 499-511.
20. Van Wissen S, Smilde TJ, Trip MD, et al. Long term statin treatment reduces lipoprotein(a) concentrations in heterozygous familial hypercholesterolaemia. Heart 2003; 89: 893-896.

21. Katherisan S. Lp(a) lipoprotein redux: from curious molecule to causal risk factor. N Engl J Med 2009; 361: 2573-2574.
22. Beaglehole R, Magnus P. The search for new risk factors for coronary heart disease: occupational therapy for epidemiologists? Int J Epidemiol. 2002; 31: 1117-1122.
23. Cardiovascular risk reduction in atherogenic dyslipidemia: beyond LDL-C and statins: EAS Press release on EAS Consensus Panel Lp(a): press release: new recommendations from the European Atherosclerosis Society Consensus panel resolve controversy about lipoprotein(a) and cardiovascular risk. Internet site: The European Atherosclerosis Society 2011. Beschikbaar via: www.eas-society.org/consensus_position_paper_initiative.asp.
24. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2009; 119: 2408-2416.
25. Goldhaber SZ. European atherosclerosis society screening recommendations for lipoprotein(a) and high-sensitivity C-reactive protein: Double standard or failure of Evidence-Based Medicine? Clin Chem 2010; 56 (10): 1544-1546.
26. AIM-HIGH investigators. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol Rationale and study design. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: Impact on Global Health outcomes (AIM-HIGH). Am Heart J 2011; 161(3): 538-543.
27. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009; 16(2): 121-137.
28. Goudevenos JA, Bairaktari ET, Chatzidimou KG, et al. The effect of atorvastatin on serum lipids, lipoprotein(a) and plasma fibrinogen levels in primary dyslipidaemia - a pilot study involving serial sampling. Curr Med Res Opin 2001; 16(4): 269-275.
29. Scanu AM, Hinman J. Issues concerning the monitoring of statin therapy in hypercholesterolemic subjects with high plasma lipoprotein(a) levels. Lipids 2002; 37(5): 439-444.
30. Joy MS, Dornbrook-Lavender KA, Chin H, et al. Effects of atorvastatin on Lp(a) and lipoprotein profiles in hemodialysis patients. Ann Pharmacother 2008; 42(1): 9-15.