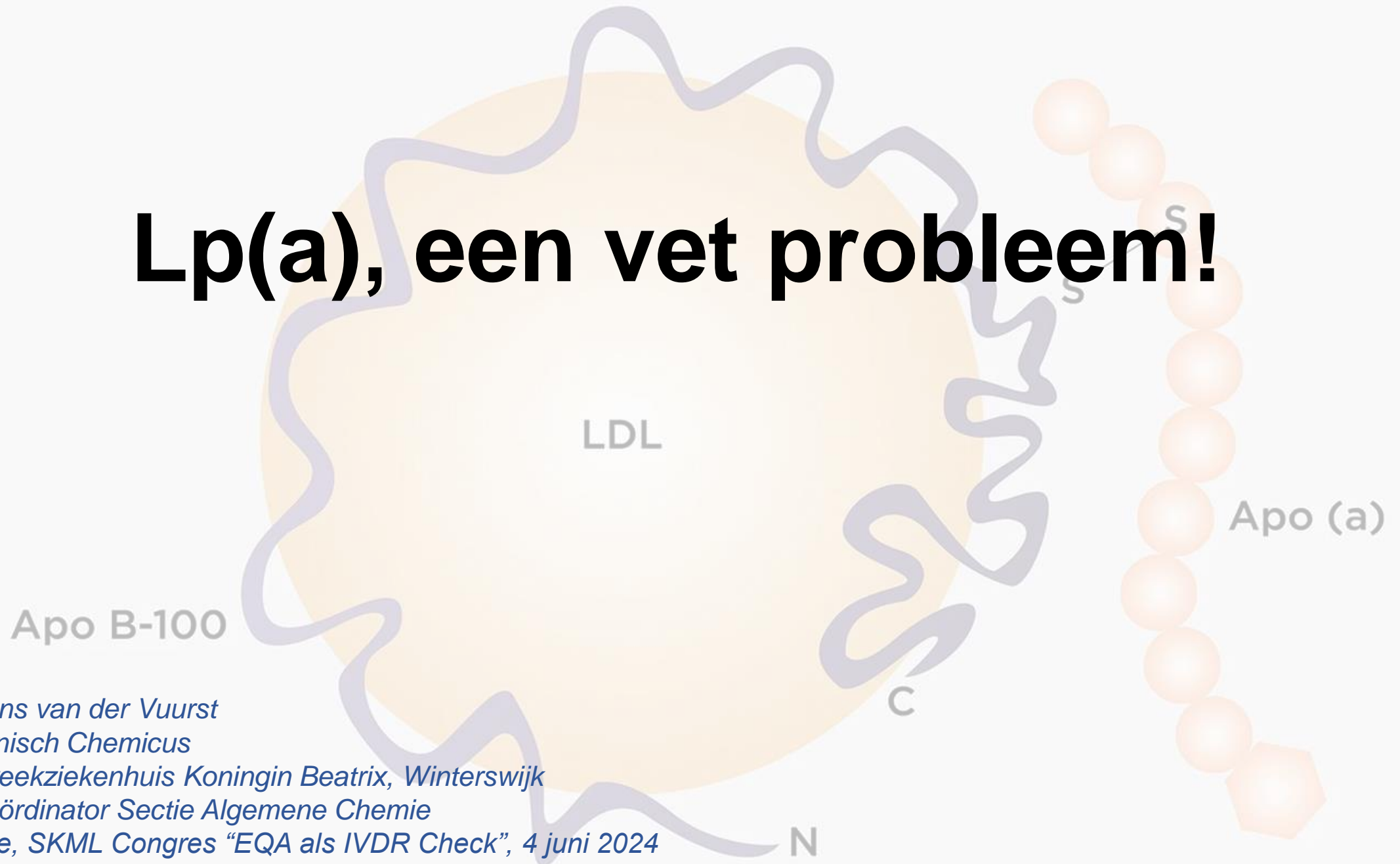


Lp(a), een vet probleem!



*Hans van der Vuurst
Klinisch Chemicus
Streekziekenhuis Koningin Beatrix, Winterswijk
Coördinator Sectie Algemene Chemie
Ede, SKML Congres "EQA als IVDR Check", 4 juni 2024*



Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Disclosure

De spreker is in loondienst van het SKB en heeft

- geen financiële banden met de IVD industrie
- geen sponsoring door belanghebbende industrie
- geen honoraria van belanghebbende industrie
- geen aandeelhouder van belanghebbende industrie
- geen andere relaties met belanghebbende industrie die gezien kunnen worden als belangenverstrengeling

Schrijven sectie AC, verandering eenheid

voorjaar 2023

Beste deelnemer,

De sectie Algemene Chemie heeft besloten de voorkeureenheid van Lp(a) aan te passen van **mg/L naar nmol/L**. Dat doen we omdat er een relatie is tussen de molaire concentratie van Lp(a) en klinisch effect, terwijl het molecuulgewicht niet constant is. Doordat het molecuulgewicht variabel is, kunnen we niet uw resultaten in mg/L omzetten naar nmol/L. Ook de resultaat invoer moet daarom voortaan in nmol/L. Met onze keuze voor de voorkeureenheid nmol/L willen we aanmoedigen dat deelnemers ook bij hun patiëntenzorg voor deze molaire eenheid kiezen, aangezien alleen met deze eenheid recht gedaan wordt aan het beoogd gebruik van deze bepaling. De meeste leveranciers hebben een molaire kalibratiemogelijkheid of bieden een omrekenfactor om resultaten van mg/L terug te rekenen naar nmol/L, specifiek voor hun methode. Deze methode-specifieke factoren houden rekening met het molecuulgewicht van Lp(a) zoals dat voorkomt in de kalibrator van de betreffende methode. We raden het gebruik van omrekenfactoren die niet specifiek voor uw methode zijn gemaakt af voor patiëntenmonsters.

De verandering gaat in vanaf ronde 2023.2 die start op 1 april 2023. De nieuwe Lp(a) bepaling moet u actief zetten via het instellingenscherf van QBase. Als u bij uw methode een omrekenfactor moet gebruiken, vragen we u die in te voeren bij de slope van deze bepaling. Als uw methode reeds rapporteert in nmol/L vult u bij slope 1 in. Bij intercept vult u 0 in. Dit zijn verplichte velden, u moet hier daarom altijd iets invullen. Mocht er geen omrekenfactor bekend zijn, dan hierbij het verzoek om voor de rondzending een omrekenfactor te gebruiken van 2,5 om van mg/dL naar nmol/L te gaan (Kronenberg et al., Eur Heart J, 2022).

Met vriendelijke groet,

Armando van der Horst en Selma Waaijers
Sectie Algemene Chemie
SKML



European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2022) **43**, 3925–3946
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>

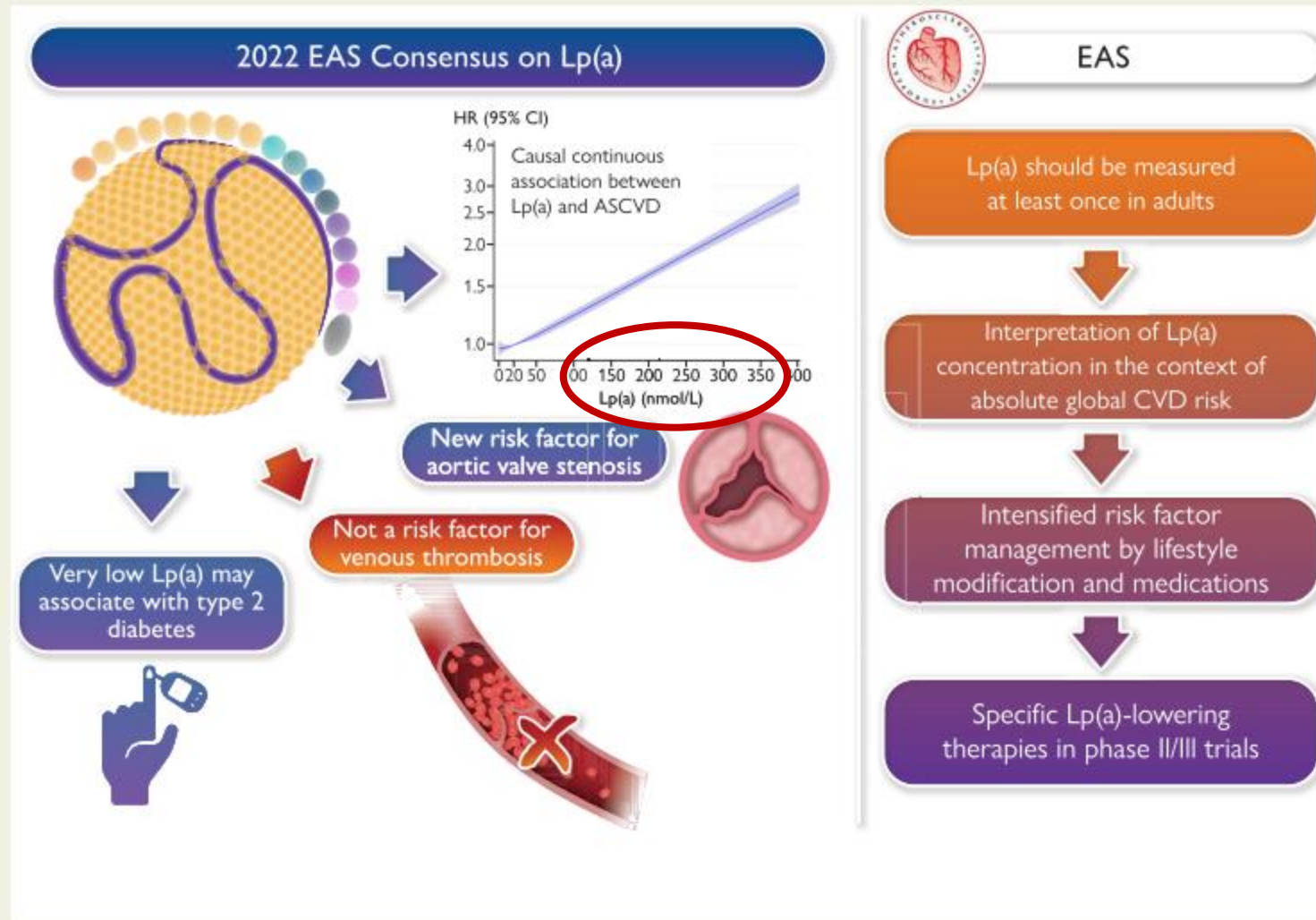
SPECIAL ARTICLE

Miscellaneous

Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement

Florian Kronenberg ¹, Samia Mora ², Erik S.G. Stroes ³, Brian A. Ference⁴, Benoit J. Arsenault ⁵, Lars Berglund⁶, Marc R. Dweck ⁷, Marlys Koschinsky ⁸, Gilles Lambert ⁹, François Mach¹⁰, Catherine J. McNeal ¹¹, Patrick M. Moriarty¹², Pradeep Natarajan ¹³, Børge G. Nordestgaard ^{14,15}, Klaus G. Parhofer ¹⁶, Salim S. Virani ¹⁷, Arnold von Eckardstein ¹⁸, Gerald F. Watts¹⁹, Jane K. Stock²⁰, Kausik K. Ray²¹, Lale S. Tokgözoğlu²², and Alberico L. Catapano ^{23,24}

Graphical Abstract



Key points from the 2022 Lp(a) consensus statement. Current evidence demonstrates a causal continuous association in different ethnicities between Lp(a) concentration and cardiovascular outcomes including aortic valve stenosis, but not for venous thrombotic events. A meta-analysis of prospective studies shows that very low Lp(a) levels are associated with increased risk of diabetes mellitus. For clinical practice, Lp(a) should be measured at least once in adults and results interpreted in the context of a patient's absolute global cardiovascular risk, with recommendations on intensified early risk factor management by lifestyle modification. The statement also reviews currently available and future possibilities to specifically lower Lp(a).

Consensus key points: Influence of genetics and ethnicity on Lp(a)

- Lp(a) concentration is predominant (>90%), more than any other lipoprotein
- The K-IV repeat polymorphism explains the inverse correlation of isoform size and concentration
- Several frequent and rare functional polymorphisms influence the inverse correlation of isoform size and concentration
- Lp(a) level varies with ethnicity (in White, South Asian, and Black individuals)

Consensus key points: Lp(a) and clinical outcomes

- Observational and genetic evidence convincingly demonstrates that high Lp(a) concentration is a risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease and across ethnic groups
- The relation between Lp(a) concentration and cardiovascular risk is continuous; elevated Lp(a) concentration is associated with elevated LDL-C concentration
- The risk of ischaemic stroke is higher in individuals with higher Lp(a) levels than those with lower Lp(a) levels
- In children, an Lp(a) level >100 nmol/L is associated with increased risk of cardiovascular disease
- Lp(a) is not a risk factor for heart failure

Consensus key points: Proposed mechanisms for the pathogenicity of Lp(a) in ASCVD and AVS

- Lp(a) has pro-inflammatory properties, which may promote atherosclerosis
- A potential role for Lp(a) in the regulation of fibrinolytic activity
- High Lp(a) induces expression of pro-inflammatory genes in vascular cells
- High Lp(a) induces increased incidence of thrombotic events

Consensus panel recommendations for Lp(a) testing

- Lp(a) should be measured at least once in adults to identify those with high cardiovascular risk.
- Screening is also recommended in individuals with a history of ischaemic stroke or high Lp(a) and no other risk factors
- Cascade testing for Lp(a) is recommended in individuals with a history of FH, family history of ASCVD, or high Lp(a) concentration.

Consensus panel recommendations for Lp(a) measurement

- Laboratories should report the apo(a) isoform and size
- Measurement of Lp(a) should be in nmol/L, not, the units in which it was measured, for reporting.
- Rather than absolute values, using risk thresholds (75–125 nmol/L) to identify or rule-out (<30 nmol/L)

Consensus panel recommendations for managing high Lp(a) concentration

- In the absence of specific Lp(a)-lowering therapies, early risk factor management is recommended for individuals with elevated Lp(a), taking into account their absolute global cardiovascular risk and Lp(a) level.
- Among patients with high Lp(a), all cardiovascular risk factors should be comprehensively addressed as per guideline recommendations.
- Lipoprotein apheresis can be considered in patients with very high Lp(a) and progressive cardiovascular disease despite optimal management of risk factors.
- Niacin is not recommended for Lp(a) lowering.

Box 1 What is new since the 2010 EAS consensus statement?

- Strong evidence for a causal association between Lp(a) concentration and cardiovascular outcomes in different ethnicities.
- This association is continuous even at low levels of low-density lipoprotein cholesterol.
- Lp(a) is a new risk factor for aortic valve stenosis.
- Evidence does not support Lp(a) as a risk factor for venous thromboembolism and impaired fibrinolysis.
- Lifelong very low Lp(a) concentrations may associate with diabetes mellitus.
- Lp(a) should be measured at least once in adults.
- A high Lp(a) concentration should be interpreted in the context of other risk factors and absolute global cardiovascular risk, and addressed through intensified lifestyle and risk factor management.
- Specific effective Lp(a)-lowering therapies are in Phase II/III clinical trials.

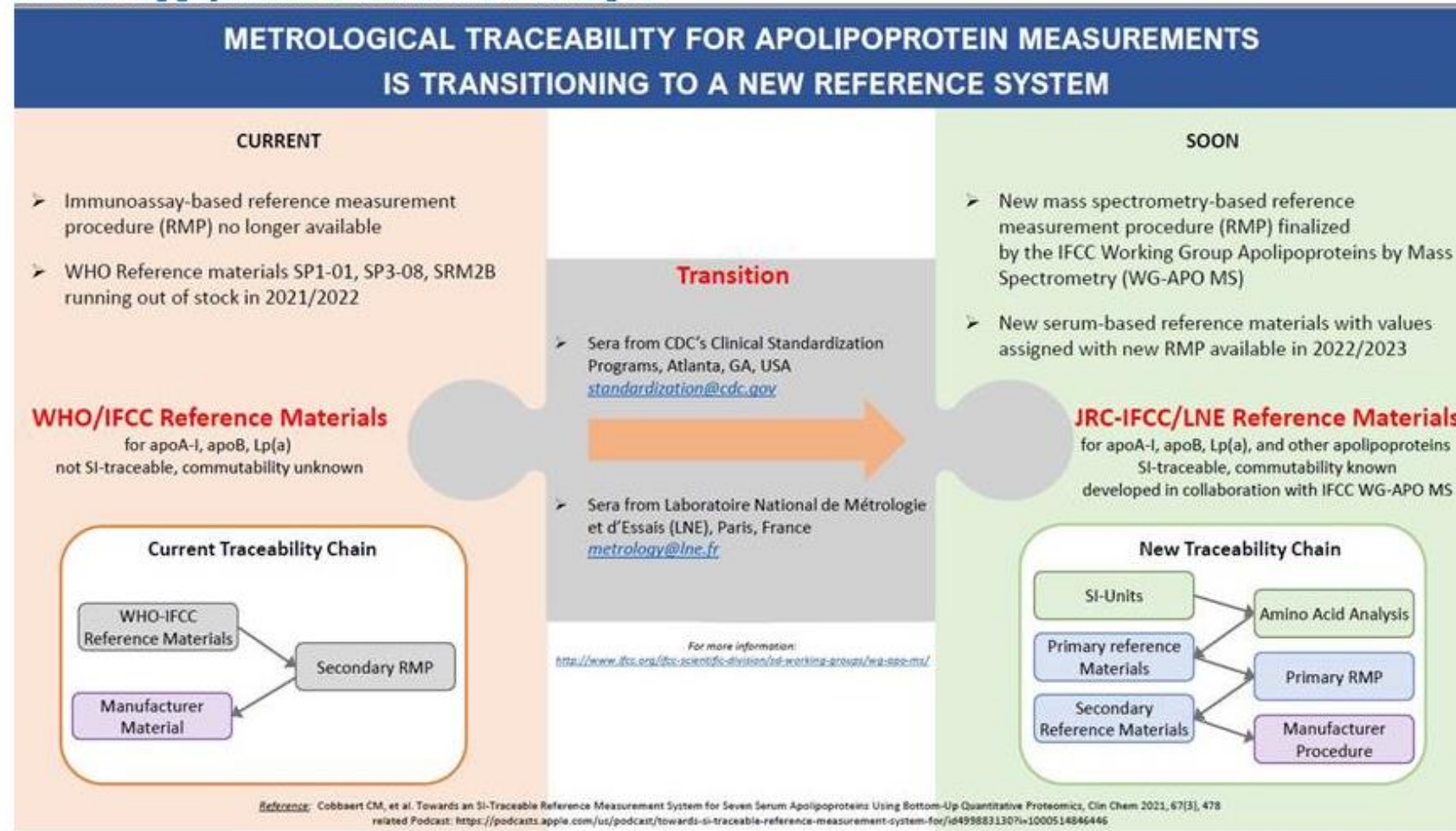
Box 2. Critical knowledge gaps in the Lp(a) field

- Many aspects of the genetic regulation of Lp(a) are not fully understood. Identification of causal variants and the mechanisms by which they modulate Lp(a) concentration or enhance Lp(a) pathogenicity require further research.
- Better understanding of the pathogenicity of the various moieties of Lp(a) particles is a priority.
- Investigation of the mechanisms underlying the link between very low Lp(a) concentration and the development of diabetes mellitus is needed.
- Standardization and harmonization of Lp(a) measurement needs to be improved.
- Studies in larger samples of different ethnicities are needed.
- Whether Lp(a) lowering reverses accelerated atherogenesis and AVS progression and reduces cardiovascular events has to be tested. The extent of Lp(a) lowering required for clinical benefit is also not known.

Introductie Referentiemethode

An IFCC Working Group (WG) on “Apolipoprotein Quantification by Mass Spectrometry” led by Prof. Dr. C Cobbaert is in place to achieve standardization of a panel of clinically relevant serum apolipoproteins (apo) A-I, B, C-I, C-II, C-III, E and apo (a). The WG started with Lp(a).

The following graph describes what the WG is working on:



Schrijven sectie AC, verandering eenheid

Beste deelnemer,

De sectie Algemene Chemie heeft besloten de voorkeureenheid van Lp(a) aan te passen van mg/L naar nmol/L. Dat doen we omdat er een relatie is tussen de molaire concentratie van Lp(a) en klinisch effect, terwijl het molecuulgewicht niet constant is. Doordat het molecuulgewicht variabel is, kunnen we niet uw resultaten in mg/L omzetten naar nmol/L. Ook de resultaatinvoer moet daarom voortaan in nmol/L. Met onze keuze voor de voorkeureenheid nmol/L willen we aanmoedigen dat deelnemers ook bij hun patiëntenzorg voor deze molaire eenheid kiezen, aangezien alleen met deze eenheid recht gedaan wordt aan het beoogd gebruik van deze bepaling. De meeste leveranciers hebben een molaire kalibratiemogelijkheid of bieden een omrekenfactor om resultaten van mg/L terug te rekenen naar nmol/L, specifiek voor hun methode. Deze methode-specifieke factoren houden rekening met het molecuulgewicht van Lp(a) zoals dat voorkomt in de kalibrator van de betreffende methode. We raden het gebruik van omrekenfactoren die niet specifiek voor uw methode zijn gemaakt af voor patiëntenmonsters.

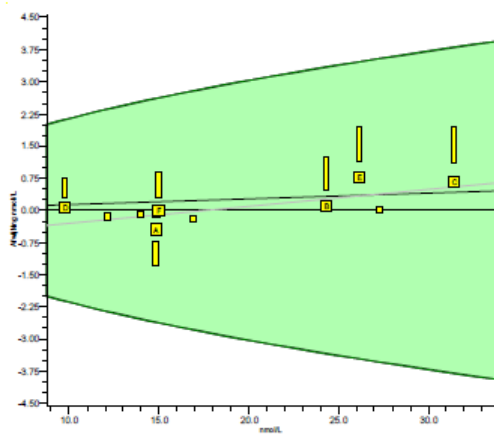
De verandering gaat in vanaf ronde 2023.2 die start op 1 april 2023. De nieuwe Lp(a) bepaling moet u actief zetten via het instellingenscherf van QBase. Als u bij uw methode een omrekenfactor moet gebruiken, vragen we u die in te voeren bij de slope van deze bepaling. Als uw methode reeds rapporteert in nmol/L vult u bij slope 1 in. Bij intercept vult u 0 in. Dit zijn verplichte velden, u moet hier daarom altijd iets invullen. Mocht er geen omrekenfactor bekend zijn, dan hierbij het verzoek om voor de rondzending een omrekenfactor te gebruiken van 2,5 om van mg/dL naar nmol/L te gaan (Kronenberg et al., Eur Heart J, 2022).

Met vriendelijke groet,

Armando van der Horst en Selma Waaijers
Sectie Algemene Chemie
SKML

Lp(a)

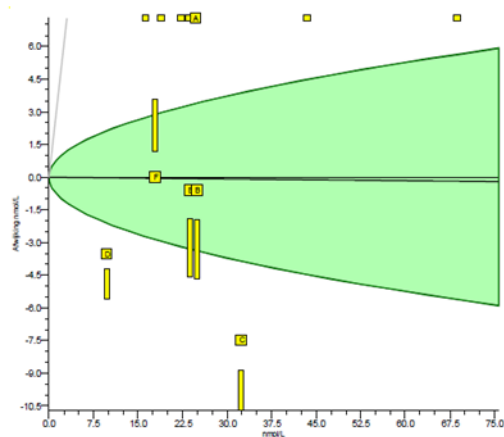
eenheid : nmol/L



	2023.3	cumulatief
Juistheid	+1.0%	+0.23%
Precisie	1.8%	1.5%
Aantal	6	12
Uitbijters	0	0
Sigma-TE	6.0	6.0
Sigma-SA	6.0	6.0
Scorepictogram		
Regressielijn	$0.0 + 1.014 \cdot x$	$-0.7 + 1.039 \cdot x$
Consensusgroep	Roche	
Methode	Roche	
Analyser	Roche cobas c503, c303	
Uw factor	$0.0 + 1.000 \cdot x$	
Methodefactor	$0.0 + 1.000 \cdot x$	

Lp(a)

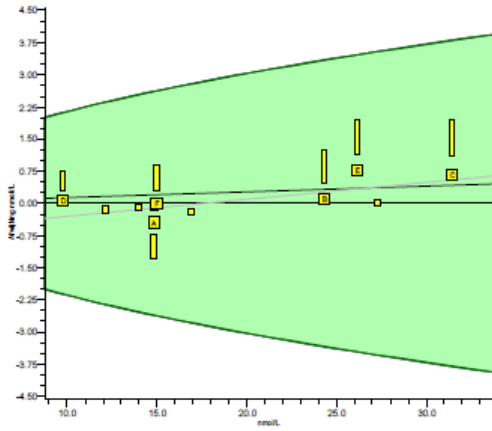
eenheid : nmol/L



	2023.3	cumulatief
Juistheid	-0.22%	+255%
Precisie	31%	311%
Aantal	6	12
Uitbijters	0	0
Sigma-TE	0.7	-1.2
Sigma-SA	0.7	-1.2
Scorepictogram		
Regressielijn	$0.0 + 0.997 \cdot x$	$0.0 + 3.409 \cdot x$
Consensusgroep	Siemens Atellica	
Methode	Siemens Atellica	
Analyser	Siemens Atellica Neph 630	
Uw factor	$0.0 + 2.500 \cdot x$	
Methodefactor	$0.0 + 1.643 \cdot x$	

Lipiden 2023.3

Lp(a) eenheid : nmol/L

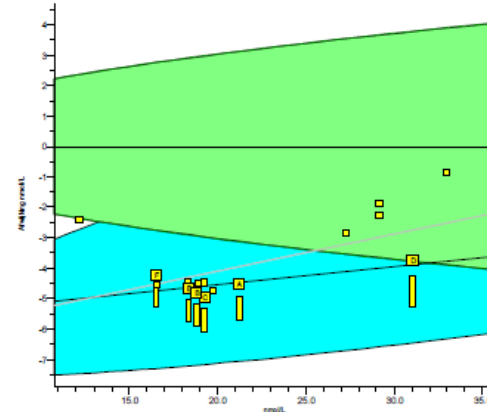


	2023.3	cumulatief
Juistheid	+1.0%	+0.23%
Precisie	1.8%	1.5%
Aantal	6	12
Uitbijters	0	0
Sigma-TE	6.0	6.0
Sigma-SA	6.0	6.0
Scorepictogram		
Regressielijn	$0.0 + 1.014 \cdot x$	$-0.7 + 1.039 \cdot x$
Consensusgroep	Roche	
Methode	Roche	
Analysers	Roche cobas c503, c303	
Uw factor	$0.0 + 1.000 \cdot x$	
Methodefactor	$0.0 + 1.000 \cdot x$	

ALTM

Lipiden 2023.4

Lp(a) eenheid : nmol/L

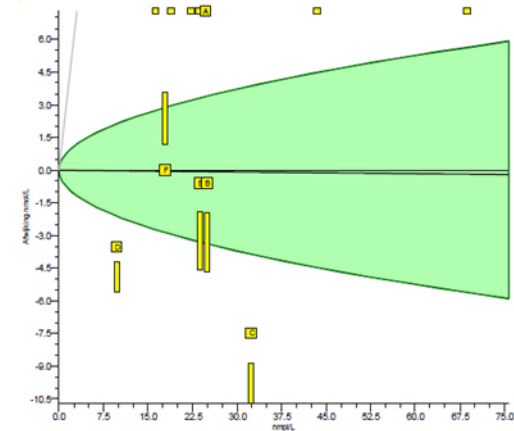


	2023.4	cumulatief
Juistheid	-22%	-18%
Precisie	0.83%	1.9%
Aantal	6	18
Uitbijters	0	0
Sigma-TE	-2.4	-0.9
Sigma-SA	-2.3	-0.9
Scorepictogram		
Regressielijn	$-5.7 + 1.059 \cdot x$	$-8.5 + 1.122 \cdot x$
Consensusgroep	Roche	
Methode	Roche	
Analysers	Roche cobas c503, c303	
Uw factor	$0.0 + 1.000 \cdot x$	
Methodefactor	$0.0 + 1.000 \cdot x$	

referentie

Lipiden 2023.3

Lp(a) eenheid : nmol/L

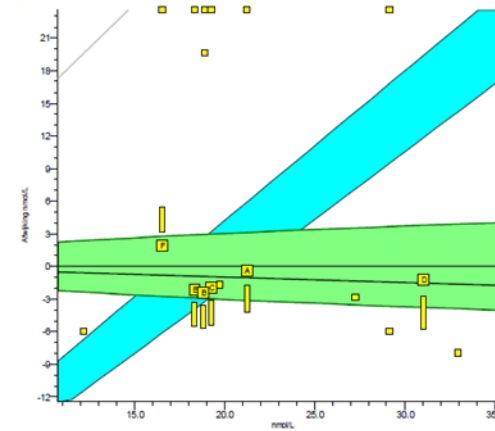


	2023.3	cumulatief
Juistheid	-0.22%	+255%
Precisie	31%	311%
Aantal	6	12
Uitbijters	0	0
Sigma-TE	0.7	-1.2
Sigma-SA	0.7	-1.2
Scorepictogram		
Regressielijn	$0.0 + 0.997 \cdot x$	$0.0 + 3.409 \cdot x$
Consensusgroep	Siemens Atellica	
Methode	Siemens Atellica	
Analysers	Siemens Atellica Neph 630	
Uw factor	$0.0 + 2.500 \cdot x$	
Methodefactor	$0.0 + 1.643 \cdot x$	

ALTM

Lipiden 2023.4

Lp(a) eenheid : nmol/L



	2023.4	cumulatief
Juistheid	-4.8%	+178%
Precisie	16%	283%
Aantal	6	18
Uitbijters	0	0
Sigma-TE	2.1	-0.6
Sigma-SA	2.1	-0.6
Scorepictogram		
Regressielijn	$0.0 + 0.951 \cdot x$	$0.0 + 2.609 \cdot x$
Consensusgroep	Siemens Atellica	
Methode	Siemens Atellica	
Analysers	Siemens Atellica Neph 630	
Uw factor	$0.0 + 2.500 \cdot x$	
Methodefactor	$0.0 + 1.643 \cdot x$	

referentie

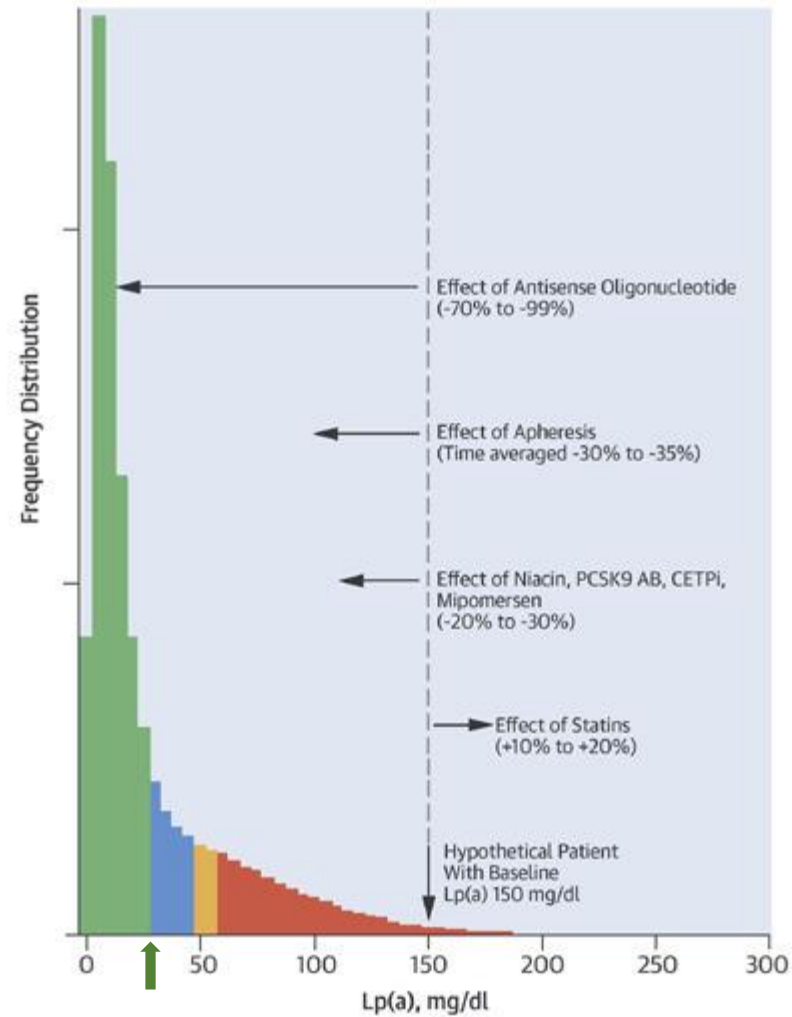
Opmerkingen van gebruikers en fabrikanten

- Nog niet mogelijk om Lp(a) te rapporteren in nmol/L (nefelometer) Siemens
 - Beschikbaarheid internationale standaarden in nmol/L
 - Gebruik omrekeningsfactor (2,5 van mg/dL naar nmol/L) juist?
- Verschuiving bij rapportage vs referentie in plaats van ALTM sinds ronde 2023.4 Roche

Lp(a) getallen

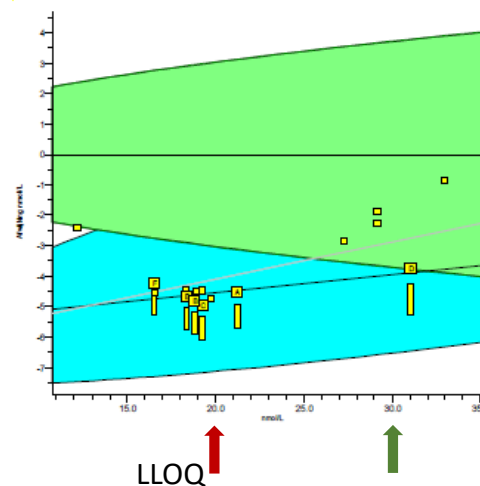
- $\text{mg/dL} \times 2.5 = \text{nmol/L}$
- $\text{mg/L} \times 0.25 = \text{nmol/L}$ ($\text{nmol/L} \times 4 = \text{mg/L}$)
- “referentiewaarden”, klinische besliswaarde
- 75^e percentiel < 75 nmol/L (circa 300 mg/L, 30 mg/dL)
- Lp(a) voor 70-90% genetisch bepaald

CENTRAL ILLUSTRATION: Lp(a) Cutoffs Signifying Increased CVD Risk and Effect of Therapeutic Agents in Achieving These Targets



- (<30 mg/dl) U.S. normal levels, represents negligible risk for CVD and CAVS
- (<50 mg/dl) EAS recommendation
- (<60 mg/dl) Cutoff for apheresis eligibility in Germany and U.K.

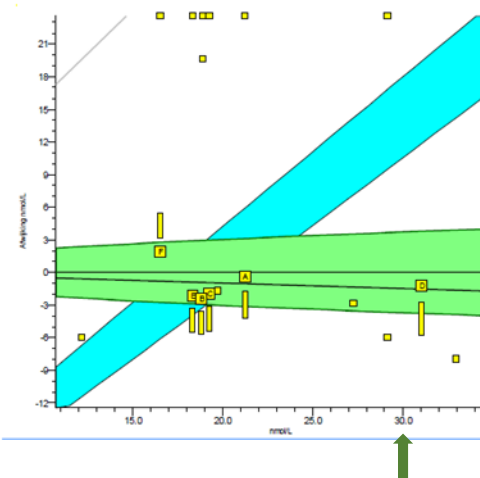
Lp(a) eenheid : nmol/L



	2023.4	cumulatief
Juistheid	-22%	-18%
Precisie	0.83%	1.0%
Aantal	6	18
Uitbijters	0	0
Sigma-TE	-2.4	-0.9
Sigma-SA	-2.3	-0.9
Scorepictogram		
Regressielijn	$-5.7 + 1.059 \cdot x$	$-8.5 + 1.122 \cdot x$
Consensusgroep	Roche	
Methode	Roche	
Analyser	Roche cobas c503, c303	
Uw factor	$0.0 + 1.000 \cdot x$	
Methodefactor	$0.0 + 1.000 \cdot x$	

referentie

Lp(a) eenheid : nmol/L



	2023.4	cumulatief
Juistheid	-4.8%	+178%
Precisie	16%	283%
Aantal	6	18
Uitbijters	0	0
Sigma-TE	2.1	-0.6
Sigma-SA	2.1	-0.6
Scorepictogram		
Regressielijn	$0.0 + 0.951 \cdot x$	$0.0 + 2.609 \cdot x$
Consensusgroep	Siemens Atellica	
Methode	Siemens Atellica	
Analyser	Siemens Atellica Neph 630	
Uw factor	$0.0 + 2.500 \cdot x$	
Methodefactor	$0.0 + 1.643 \cdot x$	

referentie

Lp(a) Bereiding CLIP door monsterbereidingscentrum MCA

- Afname bij geselecteerde donoren (vrijwilligers)
- Selectie op lipidenprofiel (Cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden)
- Bewerking vers materiaal volgens protocol CLSI C37-A
 - Preparation and Validation of Commutable Frozen Human serum Pools as Secondary Reference Materials for Cholesterol Measurement Procedures; Approved Guideline
- In monsters 2023/2024 geen selectie op donoren met hoog Lp(a)
- In monsters 2025 gaan we hier wel op selecteren

Lp(a) samenvattend

- Internationaal advies; overgang op nmol/L
- Beschikbaarheid referentiemethode in Nederland
- Overgang op referentiewaarde in plaats van ALTM
 - Verschillen tussen methodes
- Discussie/onduidelijkheid over conversiefactor
- Ogenscheinlijk uiteenlopende waarden
 - Waarden niet in de buurt van de klinische beslisgrens
- Donoren zien te vinden voor nieuw materiaal

Schrijven sectie bij rapportage Lipiden

Rapportage van Lp(a)

Naar aanleiding van de rondzending 2023.4 zijn er door gebruikers vragen gesteld over de scores en ligging t.o.v. de referentiemethode van Lp(a). Het betrof de eerste rapportage waarbij de doelwaarde methode-overstijgend is gebaseerd op de LCMS-referentiemethode in een referentielaboratorium, terwijl eerder (2023.2 en 2023.3) gerapporteerd is t.o.v. de methodeconsensus.

De situatie is als volgt:

- De samples voor de rondzendingen in 2023 en 2024 zijn op een identieke wijze gemaakt. Deze bevatten enkel lage Lp(a) concentraties, aangezien de samples geoptimaliseerd zijn voor de cholesterol en triglyceriden concentraties. Voor de bereiding van de rondzending in 2025 worden samples met klinisch relevanter concentraties van Lp(a) toegevoegd.
- De samples van 2023 en 2024 zijn bereid middels mengverhoudingen van pools, waarbij de Lp(a) concentratie met de LCMS-referentiemethode vastgesteld is in de afzonderlijke pools.
- Uit eerder onderzoek van het lab dat de referentiemethode hanteert is geconcludeerd dat de Roche-methode goed overeenkomt met de LCMS-referentiemethode.
- Lp(a) concentraties van de samples in 2023 en 2024 liggen dicht bij de Lower Limit of Quantification (LLOQ) van de Roche-methode, zijnde 20 nmol/L. Het is bekend dat de performance van de methode slechter is rondom de LLOQ.
- Door deze lage concentraties is het niet passend om de Lp(a)-uitslagen in de rondzending te scoren t.o.v. de referentiemethode.

Samenvattend:

De juistheid en performance t.o.v. de referentiemethode is alleen goed te waarborgen in het normale meetbereik van Lp(a)-assays met samples in het klinisch relevante gebied. De sectie heeft besloten om de rapportage zoals nu in nmol/L te behouden en ook de doelwaarde van de referentiemethode weer te geven. Er zal echter voorlopig niet worden gescoord met rood/groene MUSE scores om te voorkomen dat oordelen worden gebaseerd op prestaties in het niet relevante concentratiegebied. Deze scores zullen weer worden toegepast zodra de samples in 2025 meer klinisch relevante concentraties van Lp(a) bevatten.