

# האבחון והטיפול ברמות Lipoprotein(a) מוגברות בישראל

## הוכן על ידי:

ד"ר דב גביש  
פרופ' רונן דורסט  
ד"ר קלרה הניג  
פרופ' יעקב הנקין  
ד"ר אלנה יצחקוב  
ד"ר ברק צפירי  
ד"ר מריאל קפלן

## בשם:

החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים בישראל  
האיגוד הישראלי למדעי המעבדה הרפואית

מרץ 2024

המכון לאיכות  
ברפואה



ניירות עמדה מתפרסמים ככלי עזר לאנשי צוות רפואי ואינם באים במקום שיקול דעתם בכל מצב נתון

**גילוי נאות (קשר מסחרי/עסקי/כלכלי לנושא המסמך):**

פרופ' רונן דורסט - ייעוץ לחברת נוברטיס

**נכתב ע"י :**

ד"ר דב גביש

פרופ' רונן דורסט

ד"ר קלרה הניג

פרופ' יעקב הנקין

ד"ר אלנה יצחקוב

ד"ר ברק צפירי

ד"ר מריאל קפלן

**תוכן העניינים:**

4	מבוא
4	Lp(a) Lipoprotein(a) – סקירה
5	משמעות קלינית והגישה הטיפולית באנשים עם רמת Lp(a) גבוהה
6	מדידת רמות Lp(a)
6	שיטות מדידה של Lp(a)
7	מה משפיע על רמת Lp(a)?
7	במי מומלץ למדוד רמות Lp(a)
9	סיכום המלצות אבחנתיות וטיפוליות ל Lp(a)
11	מראי מקום

## מבוא

מידע רב הצטבר בשנים האחרונות בנוגע לתפקיד של lipoprotein(a) [Lp(a)] בהתפתחות מחלות לב וכלי דם משנית לטרשת העורקים והיצרות המסתם האאורטלי. עדויות אלו – מכניסטיות, אפידמיולוגיות, הדמייתיות וגנטיות, תומכות בקשר סיבתי בין Lp(a) ומחלות לב וכלי דם, הניעו את הפיתוח של תרופות חדשניות המפחיתות באופן סלקטיבי את רמות ה Lp(a), ונמצאות כעת בשלבים מתקדמים של מחקר קליני.

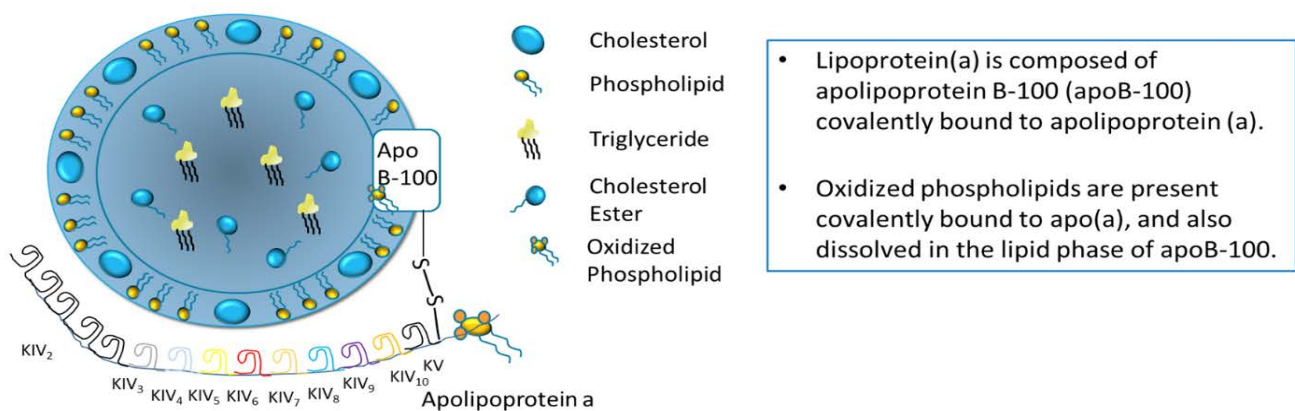
מספר ניירות עמדה פורסמו בשנה האחרונה ע"י גופים בינלאומיים מובילים ובהם דיון מקיף בנושאים שונים הקשורים ל Lp(a) כולל פתוגנזה, אפידמיולוגיה, גנטיקה, שיטות מדידה, קשר לתחלואה, ריבוד סיכונים וטיפולים נוכחיים ועתידיים. להעמקה בהיבטים השונים הקשורים ל Lp(a). הקוראים מופנים לבחינת ניירות עמדה אלו המופיעים במראי המקום 1-3.

במסמך הנוכחי נסקור בקצרה את המידע הקיים לגבי Lp(a), אך נתמקד בהיבטים הקשורים למדידת רמות Lp(a) והגישה הטיפולית באנשים עם רמת Lp(a) מוגברת במטרה ליצור אחידות בשיטות המדידה, ההתוויות לביצוע הבדיקה ודיווח התוצאות.

## Lipoprotein(a) – סקירה

Lp(a) הינו חלבון שומני אשר מורכב מיחידה דמוית LDL המכילה כולסטרול וחלבון APO-B, אשר מקושרת בקשר דיסולפידי לחלקיק ייחודי המכונה apo(a). חלקיק זה מורכב ממבנה שרשראות הנקראות Kringles (מסוג IV ו-V) ואזור פרוטאזה לא פעילה, אשר להן מבנה הומולוגי בחלקו לפלזמינוגן.

### איור: מבנה Lipoprotein(a)



Kringle domains – אזורים חלבוניים המתקפלים בצורת לולאות ולהם תפקיד כחלבונים מקשרים, לרוב בחלבוני מערכת הקרישה. השם Kringle לקוח מהדמיון למאפה צפון אירופאי בעל שם דומה.

חלקיק זה תואר לראשונה בשנת 1963 ע"י Kåre Berg, פרופ' לגנטיקה רפואית מנורווגיה, אולם במיוחד בשני העשורים האחרונים הוכח במחקרים אפידמיולוגיים וגנטיים נרחבים כי לרמת Lp(a) בדם יש קשר עצמאי חזק, הנראה כסיבתי, להתפתחות מחלות לב וכלי דם - בעיקר מחלת לב כלילית אך גם למחלת כלי דם היקפית, שבץ מוחי והיצרות מסויידת של המסתם האאורטלי. ל Lp(a) נטייה לדבוק בפלאק הטרשתי ולחדור לדפנות כלי הדם. הוא בעל השפעות פתוגניות משולבות: פרו-אטרוגניות עקב ריבוי כולסטרול (חלקיק דמוי LDL), השפעות מעודדות דלקת והסתיידויות בכלי הדם, עם שקיעה של oxidized phospholipids. בנוסף, משוער כי ל Lp(a) השפעות מעודדות קרישיות-יתר המיוחסות למבנה ההומולוגי של apo(a) לפלזמינוגן, עם עיכוב שפעול של פלזמינוגן ופירוק קרישי דם. אולם יש לציין כי ההשפעות הפרו-תרומבוטיות פחות מבוססות במחקרים בבני אדם. כמו כן, על אף שבעבודות תצפיתניות נצפתה

עלייה קלה בסיכון למאורעות תרומבואמבוליים וירידיים במטופלים עם Lp(a) מוגבר, קשר זה לא הוכח כנסיבתי בעבודות גנטיות.

רמת Lp(a) בדם נקבעת בעיקר גנטית. פולימורפיזמים ווריאנטים גנטיים בגן ל LPA הקשורים לרמה גבוהה של Lp(a) שכיחים יותר באנשים עם תחלואה קרדיוסקולרית, ובניגוד לכך, וריאנטים גנטיים הקשורים לרמות Lp(a) נמוכות (כדוגמת מוטציות loss-of-function של LPA) נצפו כקשורות לשכיחות נמוכה של תחלואה ממחלות לב וכלי דם. רמת Lp(a) נמצאת ביחס הפוך לאורך שרשראות ה- $Kringle$  (type IV<sub>2</sub>) ב apo(a) וישנה וריאביליות גדולה בין אנשים שונים, עם יותר מ-40 איזופורמים שונים, כתלות במספר החזרות של KIV<sub>2</sub>. רוב האנשים הינם הטרוזיגוטיים לשני איזופורמים שונים, ושיעור ההפרשה מהכבד של איזופורמים גדולים של Lp(a) הינו איטי יותר. לעומת זאת, הרמה של Lp(a) אצל כל אדם נשאת יציבה בדר"כ לאורך החיים, ואינה מושפעת במידה רבה מאורחות חיים, תזונה, סביבה וטיפול תרופתי קיים.

## משמעות קלינית והגישה הטיפולית באנשים עם רמת Lp(a) גבוהה

בהיעדר טיפולים ייעודיים להפחתה משמעותית של רמות Lp(a), באנשים בהם נמדדת רמה גבוהה של Lp(a) יש להדגיש את חשיבות מרכיבי אורחות חיים בריאים – הימנעות מעישון, תזונה בריאה המבוססת על עקרונות התזונה הים תיכונית, פעילות גופנית סדירה ושמירה על משקל גוף תקין. בנוסף, יש להעצים איזון וטיפול בגורמי סיכון קרדיוסקולריים אחרים, כגון הפחתת רמות LDL-C, יתר לחץ דם ורמות סוכר בדם, זאת בכדי להפחית את הסיכון האבסולוטי להתפתחות מחלות לב וכלי דם. הטיפול ברמות LDL-C מוגברות צריך להתבצע בהתאם לקווים המנחים המקובלים.

על אף שסטטינים אינם מפחיתים רמות Lp(a) ואף עשויים להעלות במעט את רמת ה- Lp(a), היתרון בהפחתת סיכון קרדיוסקולרי ע"י הפחתת הכולסטרול בעזרת סטטינים משמעותי הרבה יותר מההשפעה הקלה על רמת ה- Lp(a). מעכבי PCSK9, בניגוד לסטטינים, מפחיתים בכ- 20-25% את רמת ה- Lp(a), ובעבודות מחקר (post hoc) עם נוגדנים מונוקלונאליים נצפה כי מטופלים אשר להם הייתה רמת Lp(a) גבוהה בדם נמצאו בדרגת סיכון קרדיוסקולרי גבוהה יותר והטיפול במעכבי PCSK9 הפחית את דרגת הסיכון במידה רבה יותר, מאשר מטופלים עם רמות Lp(a) שאינן מוגברות. למרות זאת, יש לציין כי מעכבי PCSK9 אינם טיפול רשום כיום להפחתת Lp(a) והסיכון הכרוך בו. ניאצין במינון גבוה גם כן יכול להפחית רמות Lp(a) כ- 15-20% כתלות במינון, אך עבודות מחקר מבוקרות בעבר לא הצליחו להדגים הפחתה בתחלואה קרדיוסקולרית עם תוספת של ניאצין לסטטין, ולכן הטיפול בניאצין אינו מומלץ באופן שגרתי (וגם לא זמין בארץ). במקרים של רמות קיצוניות של Lp(a) ומחלה טרשתית פרוגרסיבית תחת טיפול תרופתי אופטימלי, ניתן לשקול גם ביצוע lipoprotein aphaeresis שהוכח כיעיל.

בתהליכי פיתוח מתקדמים (מחקרי פאזה 2 ו-3) נמצאות תרופות הניתנות בהזרקה במנגנוני RNA Interference כנגד apo(a), אשר להן יכולת הפחתה של כ- 70-90% מרמות Lp(a). תרופות אלו נבחנות כעת במחקרים קליניים מבוקרים במטופלים עם מחלה קרדיוסקולרית מוכחת, ערכי LDL-C מאוזנים תרופתית עם סטטינים, ורמות Lp(a) מוגברות, בכדי לבחון האם הפחתת רמות Lp(a) תוביל להפחתת סיכון קרדיוסקולרי במטופלים בהם ערכי LDL-C מאוזנים תרופתית, ובכדי להבין מהי מידת ה- Lp(a) שצריך להפחית בכדי שיהיה יתרון קליני משמעותי בהפחתת תחלואה.

סוגיה נוספת שאינה ברורה דיה הינה מקום הטיפול באספירין במניעה ראשונית במטופלים עם רמות Lp(a) גבוהות. על אף שניתוח רטרופקטיבי של מחקרים מבוקרים עם אספירין במניעה ראשונית (כדוגמת WHS ו- ASPREE) מרמזים על יתרון קליני מסוים בטיפול מונע באספירין במטופלים עם רמות Lp(a) גבוהות (או פולימורפיזמים הקשורים לרמה גבוהה), דעת מסמך העמדה האירופאי הנוכחי היא כי בשלב זה הנתונים אינם תומכים באופן גורף במתן אספירין רק על סמך רמות Lp(a) בלבד.

סקירה מקיפה על Lp(a) והשלכותיו על סיכון קרדיוסקולרי פורסמה לאחרונה ב JAMA (4).

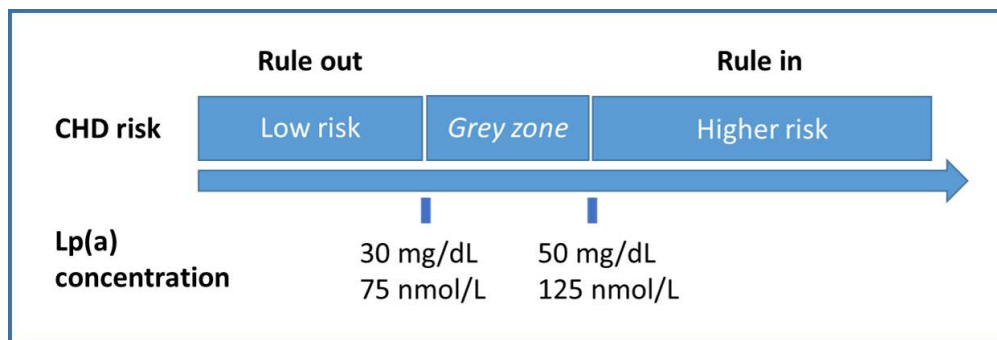
## מדידת רמות Lipoprotein(a)

### ערכי Lp(a) והקשר לתחלואה

טווח הערכים של Lp(a) רחב, ובניגוד לרמת LDL-C אינו בעל התפלגות נורמלית באוכלוסייה, אלא מוטה (צידוד חיובי - skewed distribution). הערכים נעים בין  $<0.1$  עד מעל  $300$  מ"ג/ד"ל ( $0.2$  עד  $750$  נמול/ל). כ- $25-30\%$  מהאוכלוסייה יהיו בעלי רמה בדם שהינה מעל הגבול העליון המקובל של טווח הנורמה בתבחיני הבדיקה (לרוב  $30$  מ"ג/ד"ל, כ- $70-75$  נמול/ל) וכ- $20\%$  מהאוכלוסייה הכללית מעל הסף המקובל כמגביר סיכון קרדיוסקולרי למרות גורמי סיכון מסורתיים מאוזנים ( $50$  מ"ג/ד"ל, כ- $125$  נמול/ל).

מאגר המידע UK Biobank ובו נתונים על רמת Lp(a) של קרוב לחצי מיליון אנשים בגילאי ביניים, הדגים לאחרונה קשר המשכי, כמעט ליניארי, בין רמות Lp(a) לבין עלייה בתחלואה קרדיוסקולרית, כבר מרמות נמוכות מהסף הנחשב כגבול העליון של טווח הנורמה באוכלוסייה (5). האיגוד האירופאי (EAS) ממליץ להכליל ערך Lp(a) מעל  $50$  מ"ג/ד"ל או  $125$  נמול/ל כמגדיר סיכון קרדיוסקולרי מוגבר, ערך מתחת ל- $30$  מ"ג/ד"ל או  $75$  נמול/ל כשולל סיכון הכרוך ב Lp(a), וערכי ביניים  $30-50$  מ"ג/ד"ל ו- $75-125$  נמול/ל כ- "אזור אפור" מבחינת הגדרת הסיכון הכרוך ב Lp(a). אנשים בעלי רמות גבוהות-מאד של Lp(a) (מעל  $180$  מ"ג/ד"ל או  $430$  נמול/ל, או מעל אחוזון  $99$  באוכלוסייה) הינם בעלי סיכון קרדיוסקולרי מוגבר לאורך החיים בדומה למטופלים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית (FH) הטרוזיגוטית. יש לציין כי בחלק ממחקרי הסטטינים (כדוגמת JUPITER Study) הודגם כי רמת Lp(a) מוגברת קשורה לעלייה בסיכון הקרדיוסקולרי גם באנשים עם רמות LDL-C נמוכות תחת טיפול תרופתי.

### איור: ערכי סף מומלצים להערכת הסיכון הקרדיוסקולרי הכרוך ב Lp(a)



CHD, coronary heart disease

### שיטות מדידה של Lp(a)

מדידת רמות Lp(a) הינה מאתגרת. ישנה וריאביליות בתבחיני הבדיקות ל Lp(a) הנמצאים בשימוש קליני, בעיקר עקב המבנה של apo(a) והשונות במספר החזרות של שרשראות Kringle type IV<sub>2</sub>. התבחינים משתמשים לרוב בנוגדנים המזהים אפיטופים על פני ה apo(a). נוגדנים אלו הם לרוב פוליקלונליים ועלולים לזהות אפיטופים שונים על פני החלקיק ולכן לגרום להערכת חסר או יתר של רמת Lp(a) כתלות בגודל האיזופורמים השונים של Lp(a). אחת הדרכים להתמודד עם בעיה זאת היא להשתמש בקליברטורים שונים לגדלים שונים של איזופורמים של apo(a). קיימות בעולם כיום מס' קבוצות מחקר אשר עובדות ליצירת סטנדרטיזציה בבדיקות המעבדה ל Lp(a). השאיפה היא כי תבחיני הבדיקה לא יהיו רגישים להבדלים בגודל האיזופורמים של apo(a). כיום, קיים חוסר אחידות בהצגת תוצאות המדידות של Lp(a) היות והן מוצגות על ידי המעבדות הרפואיות הן ביחידות מ"ג/ד"ל המייצגות את המסה של מולקולות ה Lp(a), והן ביחידות מולאריות - נמול/ל, המייצגות ריכוז, מס' חלקיקים, ללא קשר למשקל מולקולרי. לא

קיים פקטור המרה אחיד בין היחידות לאור השונות בין תבחיני המדידה, ויחס ההמרה המקובל נע בין 2-2.5 במעבר בין מ"ג/ד"ל לנמול/ל, אך הינו אומדן בלבד. ההמלצה המקובלת כיום הינה כי מדידת Lp(a) תבוצע ותדווח ביחידות מולאריות (נמול/ל) במידת האפשר, היות ומדידת ריכוז מולארי "עוקפת" את ההטרוגניות בגודל יחידות ה apo(a) המשפיעה על מדידת המסה. בהתאם להמלצות של International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) (WHO Expert Committee on Biological Standardization) (Reference Material) Lp(a-SRM2B) בהתאם לרמת (Medicine) מומלץ להשתמש בשיטה שמציגה עקביות לחומר כיוול (Reference Material) Lp(a-SRM2B) בהתאם לסטנדרטיזציה שהוגדרה ע"י גופים רגולטורים (WHO Expert Committee on Biological Standardization), ולדווח ביחידות של נמול/ל. חשוב לציין כי אין פקטור המרה מדויק המאפשר לתרגם תוצאות של Lp(a) מיחידות של מ"ג/ד"ל ליחידות של נמול/ל ולכן המדידה חייבת להתבצע עם כייל שעבורו הוגדרו יחידות של נמול/ל (6).

## מה משפיע על רמת Lp(a)?

רמת Lp(a) נקבעת בעיקרה (70-90%) על פי הוריאביליות הגנטית בגן LPA. כאמור, פולימורפיזמים גנטיים הגורמים לחזרה של שרשראות מסוג Kringle-IV<sub>2</sub> מסבירים חלק משמעותי מהוריאביליות הגנטית ברמות Lp(a), כאשר קיים יחס הפוך בין הביטוי של שרשראות אלו לרמה של Lp(a) בדם [מס' שרשראות נמוך יותר, איזופורמים קטנים יותר של apo(a), הפרשה מהירה יותר מהכבד, ורמה גבוהה יותר בדם]. קיימת גם וריאביליות אתנית, והרמה של Lp(a) באוכלוסייה השחורה האמריקאית הינה גבוהה יותר (אין עדיין מידע מספק לגבי התפלגות הרמות בקרב קבוצות אתניות בישראל). כמו כן הרמה בדם גבוהה מעט יותר בנשים עם עליית הגיל (5-10%) עקב המנופאזה, וישנה עלייה ברמת Lp(a) באנשים עם הפרעה משמעותית בתפקוד הכלייתי (ותסמונת נפרוטית). יש לציין כי בעבודות מחקר נמצא קשר בין רמה נמוכה של Lp(a) לבין היארעות סוכרת. המכניזם לקשר זה אינו ברור, והתוצאות של עבודות מחקר גנטיות בהקשר זה אינן אחידות. קשר זה ייבחן במחקרי התרופות להפחתת Lp(a). בנוסף, קיים קשר בין תהליכים דלקתיים לרמות Lp(a) ומס' עבודות הדגימו בעבר עלייה ברמות Lp(a) במצבים דלקתיים חריפים (acute phase) וכרוניים, ולכן יש לקחת זאת בחשבון בעת תזמון הבדיקה (לדוגמה ביצוע הבדיקה בקבלה לאשפוז עם אירוע חריף ולא לאחר יומיים שלושה), אם כי המשמעות הקלינית אינה ברורה דיה.

מדידת הכולסטרול LDL המוצגת בבדיקות המעבדה בחישוב עקיף כוללת בתוכה גם את הכולסטרול בחלקיקי Lp(a). בעבר, הוערך כי כולסטרול מהווה כ-30-40% מהמסה של Lp(a), אך נמצא כי ישנה וריאביליות רבה, ולכן מומלץ לא להשתמש בתיקון מספרי של LDL-C ע"י הפחתת הערכת כולסטרול בחלקיקי Lp(a).

## במי מומלץ למדוד רמות Lp(a)

הקווים המנחים של האיגודים האירופאיים לקרדיולוגיה (ESC) וטרשת עורקים (EAS), ממליצים החל משנת 2019 לבצע בדיקת דם לרמות Lp(a) לפחות פעם אחת במהלך החיים לכלל האוכלוסייה הבוגרת, בכדי לזהות אנשים עם רמות Lp(a) גבוהות אשר נמצאים בסיכון קרדיוסקולרי מוגבר (דרגת התוויה Class IIa, level of evidence C).

שילוב רמת Lp(a) בתהליך הערכת סיכונים עשוי לשפר את יכולת ריבוד הסיכונים, במיוחד באנשים אשר ימצאו עם רמות Lp(a) גבוהות. כאמור, רמת Lp(a) גבוהה-מאד מציבה המטופל בסיכון לאורך החיים לפתח תחלואה קרדיוסקולרית בדומה לדרגת הסיכון באנשים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית הטרוזיגוטית (FH). בנוסף, בדומה ל FH, לאור דפוס הורשה אוטוזומלי-קו-דומיננטי (אם כי מדובר ב-complex trait), זיהוי אדם עם רמה גבוהה-מאד של Lp(a) מאפשר לבצע סקירה של קרובי משפחה דרגה ראשונה לזיהוי מקרים נוספים עם רמת Lp(a) גבוהה, הנמצאים גם כן בסיכון קרדיוסקולרי מוגבר (Cascade screening). במחקר שבוצע לאחרונה, זיהוי מטופלים עם רמת Lp(a) מעל אחוזון 99 באוכלוסיית המחקר, איפשר לבצע הקלסיפיקציה של סיכון קרדיוסקולרי לדרגת סיכון גבוהה יותר ב-31% ו-63% מהמשתתפים במחקר, עפ"י מחשבוני מניעה ראשונית (SCORE) ושניונית (SMART), בהתאמה.

- השאיפה היא כי בעתיד רמת Lp(a) תימדד במקביל לביצוע בדיקת הדם הראשונה לפרופיל השומנים בכל מטופל. אולם כיום עדיין קיימים מספר חסמים לביצוע הבדיקה באופן נרחב באוכלוסיה. חסמים אלו כוללים בין השאר:
- מודעות נמוכה של מטופלים ומטופלים לגבי משמעות בדיקת Lp(a).
  - היעדר אופציות טיפוליות קיימות להפחתה משמעותית של רמות Lp(a) בדם, והוכחה חד משמעית שהורדת רמות בדם תפחית תחלואה קרדיווסקולרית.
  - היעדר סטנדרטיזציה בתבחינים לביצוע הבדיקה ואחידות ביחידות המדידה.
  - חסמים מצד מערכת הבריאות – השלכות כלכליות כתוצאה מהרחבת נגישות הבדיקה לכלל המעבדות הביוכימיות הקליניות, וביצוע הבדיקה באוכלוסיות נרחבות.
- להעמקה בהיבטים של מדידת Lp(a) מבחינת אספקטים של בריאות הציבור, מופנים הקוראים למראה מקום מס' 7. לאור הנתונים לעיל, בשלב הנוכחי יש לשקול ביצוע בדיקת רמות Lp(a) במיוחד בקבוצות המטופלים הבאות:
- היסטוריה משפחתית (או אישית) של תחלואה קרדיווסקולרית בגיל צעיר.
  - רמות Lp(a) מוגברות משמעותית בקרוב משפחה מדרגה ראשונה.
  - כאשר יש מחלה טרשתית פרוגרסיבית, ללא גורמי סיכון משמעותיים ידועים נוספים, ו/או תחת טיפול תרופתי אופטימלי.
  - לצורך ההקלסיפיקציה של דרגת הסיכון במטופלים עם רמת סיכון גבולית בין סיכון בינוני לגבוה.
  - באנשים עם היפרכולסטרולמיה ניכרת עם ערכי LDL-C מעל 190 מ"ג/ד"ל או חשד להיפרכולסטרולמיה משפחתית
- יש לציין כי רמה גבוהה של כולסטרול בחלקיקי Lp(a) עשויה לתרום לרמת LDL-C גבוהה, ומהווה אבחנה מבדלת להיפרכולסטרולמיה משפחתית מונוגנית במטופלים עם LDL-C גבוה, ואף סיבה אפשרית לחוסר תגובה מספקת לטיפול בסטטינים, ולכן מומלצת בדיקת רמת Lp(a) במצבים אלו.
  - כמו כן, במטופלים עם תחלואה קרדיווסקולרית, או כאלו המוגדרים כדרגת סיכון גבוהה-מאד, מדידת Lp(a) יכולה להגדיר בצורה טובה יותר מטופלים אשר להם יהיה יתרון נוסף בטיפול תרופתי במעכבי PCSK.9



## סיכום המלצות אבחנתיות וטיפוליות ל Lipoprotein(a)

דרגת המלצה Class of recommendation	המלצה
<b>בדיקות מעבדה:</b>	
<b>חזקה</b>	מומלץ שבדיקת Lp(a) תבוצע בשיטה שאינה תלויה בגודל האיזופורמים של apo(a), ומציגה עקביות לחומר כיוול (Lp(a-SRM2B) (reference material) WHO Expert) בהתאם לסטנדרטיזציה שהוגדרה ע"י גופים רגולטוריים (Committee on Biological Standardization)
	מומלץ כי תוצאות רמות Lp(a) ידווחו ביחידות מדידה מולריות: נמול/ל (nmol/l).
	אין פקטור המרה מדויק המאפשר לתרגם תוצאות של Lp(a) מיחידות של מ"ג/ד"ל ליחידות נמול/ל, ולכן על המדידה להתבצע עם כייל שעבורו הוגדרו יחידות נמול/ל.
	מדידת Lp(a) אינה דורשת צום.
	לצורך הערכת סיכון קרדיוסקולרי, סביר להגדיר ערכי Lp(a) מעל 50 מ"ג/ד"ל או 125 נמול/ל כערכי סף הקשורים לסיכון קרדיוסקולרי מוגבר, וערכי ביניים 30-50 מ"ג/ד"ל ו-75-125 נמול/ל כ"אזור אפור" מבחינת הגדרת הסיכון הכרוך ב-Lp(a).
<b>התוויות לביצוע הבדיקה:</b>	
	האיגודים האירופיים לקרדיולוגיה וטרשת עורקים (EAS/ESC), כמו גם החברה הקנדית לקרדיולוגיה (CCS) והפדרציה האירופאית לכימיה קלינית ורפואה מעבדתית (EFLM), תומכים כיום בביצוע בדיקת דם לרמות Lp(a) באופן אוניברסלי, אחת בחיים, לכלל האוכלוסייה הבוגרת. אף על פי כן, יש לציין כי גופים מדעיים אחרים (כגון NLA, AHA) מציעים בשלב זה להשתמש בבדיקת Lp(a) בצורה סלקטיבית יותר בקבוצות מטופלים בסיכון. זאת היות ועדיין קיימים חסמים אפשריים לביצוע הבדיקה באופן נרחב באוכלוסייה, הכוללים בין השאר היעדר סטנדרטיזציה בשיטות המעבדה ונגישות מוגבלת לתבחיני הבדיקה במעבדות הקליניות, היעדר אופציות טיפוליות משמעותיות להפחתת רמות Lp(a) (הנמצאות בתהליכי פיתוח), והיעדר הוכחה חד משמעית שהורדת רמות Lp(a) תפחית תחלואה קרדיוסקולרית.
<b>בינונית</b>	<b>מומלץ לשקול ביצוע</b> בדיקת דם לרמות Lp(a) לכל אדם בוגר פעם אחת בחיים, בכדי לזהות אנשים עם רמות Lp(a) גבוהות המעמידות אותם בסיכון קרדיוסקולרי מוגבר.
<b>חזקה</b>	זיהוי רמות Lp(a) גבוהות מאד מעל 180 מ"ג/ד"ל או 430 נמול/ל, יאפשר לאתר מטופלים בדרגת סיכון קרדיוסקולרי מוגבר לאורך חייהם בדומה למטופלים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית הטרוזיגוטית.
<b>חזקה</b>	<b>מומלץ לשקול ביצוע</b> בדיקת דם לרמות Lp(a) באוכלוסייה הבוגרת כחלק מהערכת סיכון לפתח מחלות לב וכלי דם במטופלים עם: <ul style="list-style-type: none"> <li>• היסטוריה של מחלה קרדיוסקולרית טרשתית מוקדמת בקרוב משפחה מדרגה ראשונה (גבר עד גיל 55, אישה עד גיל 65).</li> <li>• מחלה קרדיוסקולרית טרשתית מוקדמת (גבר עד גיל 55, אישה עד 65), במיוחד בהיעדר גורמי סיכון מסורתיים נוספים.</li> <li>• היפרכולסטרולמיה משפחתית, או היפרכולסטרולמיה ראשונית ניכרת עם ערכי LDL-C 190 mg/dL.</li> <li>• מטופלים המוגדרים בדרגת סיכון קרדיוסקולרי "גבוהה-מאד", בכדי להגדיר בצורה טובה יותר אילו מטופלים יפיקו תועלת רבה יותר מטיפול תרופתי במעכבי PCSK9.</li> </ul>

חזקה	<ul style="list-style-type: none"> <li>• דרגת ניקוד גבולי בין סיכון בינוני לגבוה במחשבוני הערכת סיכון קרדיווסקולרי ב 10 שנים, בכדי לשפר את ריבוד הסיכונים במניעה ראשונית, והחלטה על צורך בטיפול תרופתי מונע.</li> <li>• היסטוריה משפחתית של רמת Lp(a) מוגברת (Cascade screening).</li> <li>• תגובה פחותה מהצפוי לטיפולים תרופתיים להורדת כולסטרול, על אף היענות טובה לטיפול התרופתי.</li> <li>• מחלה טרשתית פרוגרסיבית, על אף טיפול תרופתי אופטימלי ועמידה ביעדי טיפול בהיפרליפידמיה.</li> <li>• היצרות מסויידת של מסתם אאורטלי בגיל צעיר או אשר מתקדמת בקצב מהיר.</li> <li>• בצעירים (מתחת לגיל 20): (א) הורה או אח עם רמת Lp(a) מוגברת, (ב) שבץ מוחי איסכמי מאטיולוגיה לא ידועה, (ג) היפרכולסטרולמיה משפחתית, (ד) קרוב משפחה מדרגה ראשונה עם מחלה קרדיווסקולרית טרשתית בגיל צעיר.</li> </ul>
	<b>טיפול תרופתי:</b>
חזקה	באנשים עם רמת Lp(a) גבוהה (מעל 50 מ"ג/ד"ל או 125 נמול/ל), יש לאתר ולטפל בשלב מוקדם ובאופן מקיף בכל גורמי הסיכון הקרדיווסקולריים, ולעודד שמירת אורחות חיים בריאים.
חזקה	במטופלים המוגדרים במחשבוני הערכת סיכון כבעלי דרגת סיכון גבולי בין סיכון בינוני לגבוה - רמת Lp(a) מוגברת יכולה לשמש כגורם מעצים סיכון (risk-enhancing factor) בעד תחילת טיפול תרופתי מונע.
חזקה	במטופלים המוגדרים במחשבוני הערכת סיכון כבעלי דרגת סיכון "גבוהה" או "גבוהה מאד" - רמת Lp(a) מוגברת יכולה לשמש כגורם מעצים סיכון - (risk-enhancing factor) בעת שקילת טיפול אינטנסיבי יותר ו/או משולב להפחתת LDL-C.
חזקה	במטופלים בעלי רמת Lp(a) מוגברת, המוגדרים במחשבוני הערכת סיכון כבעלי דרגת סיכון "גבוהה מאד", והינם עם ערכי LDL-C מעל 70 מ"ג/ד"ל (או non-HDL-C מעל 100 מ"ג/ד"ל), תחת טיפול מקסימלי נסבל בסטטין פוטנטי ואזטרול, מומלץ לשקול להוסיף טיפול תרופתי במעכבי PCSK9.
בינונית	במטופלים העוברים אירועים קרדיווסקולריים חוזרים בטווח קצר, והינם בעלי רמת Lp(a) מוגברת, אשר להם ערכי LDL-C 55-70 מ"ג/ד"ל תחת טיפול מקסימלי נסבל בסטטין פוטנטי ואזטרול, מומלץ לשקול טיפול תרופתי במעכבי PCSK9.
בינונית	ניתן לשקול שימוש באספירין כמניעה ראשונית, במטופלים בוגרים עם רמת Lp(a) מוגברת משמעותית וגורמי סיכון קרדיווסקולריים נלווים, או עם עדות לטרשת עורקים תת-קלינית בבדיקות הדמיה, במידה ואין סיכון מוגבר לדמם. מומלץ שתהליך קבלת ההחלטות בנושא זה יהיה בשיתוף עם המטופל לאחר מתן הסבר על יתרונות וסיכונים הכרוכים בטיפול (shared decision making).
לא מומלץ	לא מומלץ להוסיף טיפול בניאצין (Niacin) בכדי להפחית סיכון קרדיווסקולרי, במטופלים עם Lp(a) מוגבר המטופלים בסטטין.
לא מומלץ	טיפול הורמונלי חלופי עם אסטרון ופרוגסטרון, אשר עשוי להפחית רמות Lp(a), אינו מומלץ בנשים פרי/פוסט-מנופאוזליות בכדי להפחית סיכון קרדיווסקולרי.

**מראי מקום**

1. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022; 43(39):3925-3946.
2. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al.; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Peripheral Vascular Disease. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022; 42(1):e48-e60.
3. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2022 Sep-Oct;16(5):e77-e95.
4. Duarte Lau F, Giugliano RP. Lipoprotein(a) and its Significance in Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol.* 2022; 7(7):760-769.
5. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights from a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021; 41(1):465-474.
6. Langlois M, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(4):496-517.
7. Catapano AL, Daccord M, Damato E, et al. How should public health recommendations address Lp(a) measurement, a causative risk factor for cardiovascular disease (CVD)? *Atherosclerosis.* 2022; 349:136-143).



ההסתדרות הרפואית בישראל – החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים  
Israel Medical Association - Society for Research, Prevention and Treatment of Atherosclerosis



המכון לאיכות  
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל  
המכון לאיכות ברפואה