

Im Fokus – die Bedeutung von Lipoprotein(a) als kardiovaskulärer Risikofaktor

Prof. Dr. med. Reinhard Klingel

Apherese Forschungsinstitut, Köln
und I. Medizinische Klinik und Poliklinik,
Universitätsmedizin Mainz

VNR: 2760909014776340010 | Gültigkeit: 15.10.2025 – 15.10.2026

1 Einleitung

Die koronare Herzerkrankung und der Schlaganfall, allgemeiner zum Teil zusammengefasst als Herz-Kreislauf-Erkrankungen, stellen weltweit und insbesondere in industrialisierten Ländern seit Jahren die Haupttodesursache bei Frauen wie Männern dar [WHO 2023]. Die Atherosklerose ist hierbei der wesentliche zugrundeliegende Pathomechanismus, der die arterielle Gefäßversorgung des Herzens, des Gehirns und der unteren Extremität schädigt. Unter den Blutfetten sind die *Low-Density-Lipoproteine* (LDL) seit langem als kausale Risikofaktoren der Atherosklerose identifiziert und zum prioritären Ziel der lipidsenkenden Therapie geworden [Collins et al. 2016, Ference et al. 2017]. Die Konzentration des LDL-Cholesterins (LDL-C) ist der zugehörige Biomarker. Bereits 1981 wurde darauf hingewiesen, dass Lipoprotein(a)-[Lp(a)]-Konzentrationen > 50 mg/dL das Risiko für einen Myokardinfarkt deutlich erhöhen [Kostner et al. 1981]. Mehr als 25 Jahre erhielten diese Ergebnisse kaum Beachtung, bis mit der Publikation der *Copenhagen-City-Heart-Studie* im Jahr 2008 Lp(a) eine Renaissance seiner Aufmerksamkeit erfuhr und mittlerweile als weiterer unabhängiger kausaler Risikofaktor atherosklerotischer Gefäßerkrankungen (ASCVD, *Atherosclerotic Cardio-*

vascular Diseases) etabliert ist [Kamstrup et al. 2008, Kronenberg et al. 2022a,b]. Die europäischen Leitlinien empfehlen, die Messung von Lp(a) mindestens einmal bei der Analyse des Lipidprofils durchzuführen [Mach et al. 2020, Visseren et al. 2022]. Im Gegensatz zum Messwert des LDL-C ist die Lp(a)-Konzentration überwiegend genetisch determiniert und nicht durch Lebensstil oder Ernährung zu beeinflussen. Im Laufe des Lebens zeigt die Konzentration eine leicht ansteigende Tendenz, auch Nierenerkrankungen, hormonelle Wirkungen und einige Medikamente können zu Veränderungen führen [Kronenberg et al. 2022a,b].

Diese Erkenntnisse haben noch nicht Eingang in die breite ärztliche Praxis gefunden. Die Bewertung der gemessenen Lp(a)-Konzentration hinsichtlich der klinischen Relevanz und möglicher Konsequenzen für die Therapie atherosklerotischer Gefäßerkrankungen ist sowohl bei Ärzt*innen als auch bei Patient*innen von vielen Fragen begleitet. Ziel dieses CME-Beitrags ist es, diese Fragen im Kontext des aktuellen Wissens zum Lp(a) aufzugreifen und zu beantworten. Darüber hinaus werden zukünftig möglicherweise verfügbare Wirkstoffe zur gezielten Lp(a)-Senkung vorgestellt.

2 Atherosklerotische Gefäßerkrankungen – allgemeine Aspekte

Die Pathophysiologie von ASCVD ist ein komplexer multifaktorieller Prozess und läuft nicht in allen Gefäßregionen des Körpers identisch ab. Anzuführen sind zunächst die bekannten allgemeinen Risikofaktoren, wie die arterielle Hypertonie, das metabolische Syndrom bis zum Diabetes mellitus, Dyslipidämien und das Rauchen. Genetische Faktoren, Prozesse der Inflammation, oxidativer Stress und endotheliale Dysfunktion kommen als Pathomechanismen hinzu. Dabei spielen Apolipoprotein-B-(apoB)-tragende Lipoproteine bis ca. 70 nm Durchmesser eine fundamentale Rolle. Zu diesen Lipoproteinen gehören Chylomikronen-Remnants, VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*) und VLDL-Remnants, IDL (*Intermediate Density Lipoproteins*) und LDL-Partikel einschließlich Lp(a). Diese Lipoproteine können das Gefäßendothel durchdringen, wahrscheinlich ermöglicht durch vesikuläre Transportmechanismen, und in die Intima der Arterien gelangen. Der subendothelialen Akkumulation der Partikel mit ihrer Cholesterinlast folgt

die zellulär immunologisch ausgelöste und durch Zytokin-Mediatoren verstärkte Inflammation [Boren et al. 2020, Kraaijenhof et al. 2021, Kronenberg et al. 2022a,b]. Die LDL-Partikel sind hierbei an erster Stelle zu nennen, mit Lp(a) als besonderem Vertreter. Die Bildung und Progression der atherosklerotischen Plaques in der Gefäßwand können, zunächst nicht-stenosierend ausgeglichen durch das Gefäß-Remodeling, durch Plaque-Ruptur und Gefäßthrombose, zum akuten Koronarsyndrom mit Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kritischer Extremitätenischämie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) führen. Die Plaque-Zusammensetzung und -Morphologie sind hierbei maßgeblich für die Rupturgefahr. Die stenosierende koronare Herzerkrankung mit der typischen Angina pectoris entspricht späteren Erkrankungsstadien. Die Identifizierung kausaler Risikofaktoren und wichtiger Pathomechanismen ist daher entscheidend für Maßnahmen der Prävention und Therapie von ASCVD.

3 Lp(a) im Überblick

Betrachtet man im Rahmen dieses Beitrags die deutsche Bevölkerung, ist aufgrund epidemiologischer und genetischer Untersuchungen davon auszugehen, dass etwa 20 % eine klinisch relevant erhöhte Lp(a)-Konzentration > 50 mg/dL, bzw. 105 nmol/L aufweisen [Kronenberg et al. 2022b, Mach et al. 2025]. Der Beitrag dieser Lp(a)-Erhöhung zum individuellen kardiovaskulären Risiko, der im Folgenden erläutert wird, ist noch nicht ausreichend im Bewusstsein der Ärzt*innengruppen, die Patient*innen mit kardiovaskulären Erkrankungen allgemein- oder fachärztlich behandeln, angelangt. Im Hinblick auf den Einsatz möglicherweise zukünftig verfügbarer Medikamente zur spezifischen Lp(a)-Senkung sollten die grundlegenden Zusammenhänge in größtmöglicher Breite bekannt sein. Die Aufgabenstellung ist in gleicher Weise auch international zu formulieren.

3.1 Lp(a) – Struktur und Eigenschaften

Lp(a) ist ähnlich aufgebaut wie LDL-C: Beide enthalten ein apoB-100, doch Lp(a) besitzt als einziges Lipoprotein zusätzlich eine besondere Komponente, das stark polymorphe Apolipoprotein(a) (apo(a)) (Abbildung 1). Dieses Glykoprotein ist durch die Wiederholung besonderer Proteinstrukturen, sogenannter Kringel, gekennzeichnet. Die Kette besteht aus zehn verschiedenen Subtypen der Kringel-IV-(KIV-)Strukturen und einer Kringel-V-Struktur. Der Kringel IV-2 weist zusätzlich einen Polymorphismus in Form von 1 – 40 *Repeats* auf, der Grundlage der entsprechenden Anzahl von Lp(a)-Isoformen mit einem Spektrum des Molekulargewichts von ca. 300 – 800 kD ist. Der Polymorphismus der apo(a)-KIV-2-*Repeats* ist daher die wichtigste molekulare Determinante des Lp(a)-Spiegels, wobei in der Regel eine inverse Korrelation zwischen der Anzahl der KIV-*Repeats*, d. h. der Größe der Lp(a)-Isoform und der Plasmakonzentration, besteht.

Diese Faktoren führen zu einer starken interindividuellen Variabilität in der Größe von Lp(a). Die große Heterogenität von apo(a) führt zu mehr als 40 verschiedenen Isoformen von Lp(a) [Kronenberg et al. 2022a,b].

Die physiologische Funktion von Lp(a) ist trotz intensiver Forschungsbemühungen bis heute nicht geklärt, jedoch konnten epidemiologische, genetische und molekulare Befunde die pathophysiologische Bedeutung von Lp(a) als unabhängigen kausalen kardiovaskulären Risikofaktor belegen [Kronenberg et al. 2022a,b].

3.2 Metabolismus und Konzentration von Lp(a)

Das Verständnis des Metabolismus von Lp(a) ist noch lückenhaft. Für einzelne Stoffwechselschritte bestehen unterschiedliche Modellvorstellungen [Chemello et al. 2022, Nurmohamed et al. 2022]. Der Lp(a)-Spiegel wird durch zwei Allele des *LPA*-Gens bestimmt, das für das apo(a) des Lp(a)-Partikels kodiert [Kronenberg et al. 2022a]. Apo(a) weist große Homologie mit Plasminogen auf. Es umfasst eine inaktive Proteasedomäne, die mit der Kette der Kringelstrukturen kovalent verbunden ist.

Lp(a)-Partikel bestehen aus zwei Komponenten: einem mit apoB-100 ausgestatteten, dem LDL ähnlichen Partikel und dem Lp(a)-spezifischen apo(a)-Glykoprotein, dessen Molekulargewicht von 300 bis 800 kDa variiert. Wie apoB-100 wird apo(a) nur in Hepatozyten synthetisiert [Chemello et al. 2022]. Im Gegensatz zum übrigen LDL ist Lp(a) kein Produkt des Metabolismus von VLDL. Apo(a) wird posttranslational im endoplasmatischen Retikulum modifiziert. Dieser Prozess wird durch die Anzahl der KIV-2-Repeats beeinflusst, mit dem Effekt, dass große apo(a) eher proteasomal abgebaut werden. Vereinfacht gesagt ist die hepatische Sekretion großer apo(a) weniger effizient und daher mit geringeren Lp(a)-Konzentrationen korreliert [Gencer et al. 2017]. Im Golgi-Apparat erfolgt eine Glykosylierung der apo(a), die bis 28 % des Molekulargewichts ausmachen kann. Die Verfügbarkeit von apoB-100, das mit apo(a) assoziieren muss, könnte die Synthese wesentlich beeinflussen. Die initiale Assoziation von apo(a) und apoB-100 erfolgt wahrscheinlich intrazellulär. Der Zusammenbau von apo(a) mit der LDL-Komponente ist ein zweischrittiger Prozess und scheint

nach Sekretion des apo(a) extrazellulär an der Oberfläche des Hepatozyten abzulaufen. Initial erfolgt eine nicht kovalente Bindung der apo(a)-Kringel-IV-Domänen 7 und 8 mit apoB-100, die anschließend durch eine kovalente Disulfid-Brücke stabilisiert wird.

Da jeder Mensch zwei Kopien des *LPA*-Gens besitzt, sind im Plasma bei heterozygoten Personen (ca. 80 % der Bevölkerung) zwei verschiedene Isoformen von Lp(a) vorhanden. Bei diesen Personen wird in der Regel überwiegend die kleinere Isoform exprimiert [Kronenberg et al. 2022a,b]. Eineiige Zwillinge sind hinsichtlich der Hauptisoform im Plasma konkordant, können aber deutlich unterschiedliche Lp(a)-Spiegel aufweisen [Rao et al. 2015]. Die Prozesse des Lp(a)-Abbaus sind gleichfalls erst ansatzweise verstanden. Klar ist die Leber als wesentlicher Ort des Lp(a)-Abbaus. Der LDL-Rezeptor spielt hierbei eine untergeordnete Rolle. Die Elimination durch die Nieren und der Metabolismus in der Arterienwand sind neben der Leber zu nennen.

3.3 Pathophysiologie

Nach derzeitigem Kenntnisstand fördert Lp(a) durch zwei verschiedene pathophysiologische Mechanismen das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen. Durch die strukturelle Ähnlichkeit von Lp(a) zu LDL (apoB-Anteil) weist Lp(a) den **pro-atherogenen** Charakter des LDL auf [Kronenberg et al. 2022a,b], was zur Entstehung atherosklerotischer Plaques führt. Es kann in die Intima von Arterien und Aortenklappen aufgenommen und dort akkumuliert werden. Im Vergleich zu LDL gelangt Lp(a) mit ähnlicher Geschwindigkeit in die Intima, jedoch ohne Verwendung des LDL-Rezeptors, sondern in Abhängigkeit vom Lp(a)-Spiegel und der Permeabilität der arteriellen Wand. Mit der Methode der mendelschen Randomisierung konnte unter Verwendung polymorpher DNA-Marker gezeigt werden, dass Lp(a) pro Partikel etwa sechsmal atherogener, als ein LDL-Partikel ist [Björnson et al. 2024].

Neben der pro-atherogenen Wirkung weist Lp(a) auch eine **pro-inflammatorische** Wirkung auf. Lp(a) ist, bedingt durch die Bindungseigenschaften von apo(a), das Lipoprotein mit dem höchsten Anteil an oxidierten Phospholipiden, die in hohen Konzentrationen in Koronarplaques vorkommen. Diese können verschiedene

inflammatorische Kaskaden auslösen und die Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen stimulieren [Kronenberg et al. 2022a,b, van der Valk et al. 2016].

Die pro-inflammatorischen Eigenschaften von Lp(a) fügen sich in den Kontext eher hoher Lp(a)-Konzentrationen bei akuten Entzündungsprozessen und entzündlichen Systemerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis oder dem systemischen Lupus erythematoses [Reyes-Soffer und Westerterp 2021]. Andererseits gibt es Beobachtungen eines negativen Akutphase-Effektes, da die Lp(a)-Konzentration unmittelbar nach einem akuten Myokardinfarkt signifikant abfallen kann [Goliasch et al. 2015]. Die klinische Relevanz beider Beobachtungen ist unklar.

Die Homologie von apo(a) mit Plasminogen führte zur **pro-thrombotischen** Wirkung von Lp(a) als einem seiner Pathomechanismen [Kamstrup et al. 2012]. Die Protease-Domäne ist inaktiv und kann nicht in das fibrinolytische Plasmin konvertiert werden; ein antifibrinolytischer Effekt entsteht. Ähnlich wie Plasminogen kann apo(a) konkurrierend an das Gefäßendothel binden. Plasminogen ist normalerweise auf molarer Basis im Überschuss. Das ändert sich bei hohen Lp(a)-Spiegeln. Bereits 2012 wurde gezeigt, dass dieser mögliche Pathomechanismus nicht das venöse Stromgebiet betrifft, aber **pro-atherogen** im Sinne von pro-atherothrombotisch wirken kann [Kamstrup et al. 2012]. Nachfolgende epidemiologische, genetische und klinische Daten bestätigten dies [Di Maio et al. 2022, Kronenberg et al. 2022a]. Mit dem klar formulierten *Konsensus der European Atherosclerosis Society* (EAS) sollten sich nun Fragen nach dem Risiko venöser Thrombosen durch erhöhte Lp(a)-Konzentrationen oder einer hiermit begründeten Antikoagulation erübrigen.

Die Aortenklappenstenose (AS) ist die häufigste Herzklappenerkrankung in Industrienationen. Die Prävalenz der AS steigt exponentiell mit dem Alter, auf etwa 10 % der Über-80-Jährigen. Der LPA-Locus ist mit dem Risiko einer AS assoziiert. Seit 2013 wurde dies in zahlreichen epidemiologischen und genetischen Studien bestätigt [Kronenberg et al. 2022a,b]. Hohe Lp(a)-Konzentrationen sind insbesondere mit kalzifizierenden Schädigungen der Aortenklappe verknüpft, die bereits vor dem 60. Lebensjahr relevant werden können [Kronenberg et al. 2022a]. Die in großer Menge vom Lp(a) transportierten

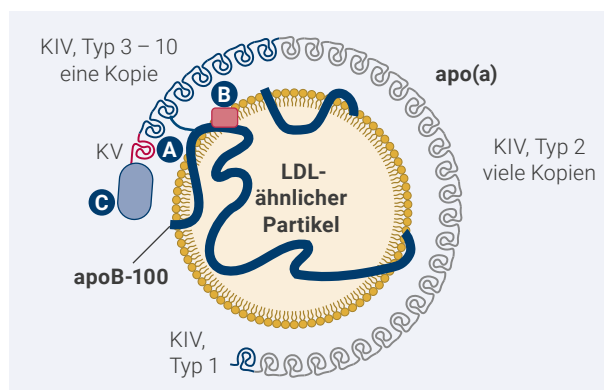


Abbildung 1: Schematischer molekularer Aufbau von Lp(a) aus einem LDL-ähnlichen Partikel und apo(a). A: kovalente Bindung von apo(a) durch eine Disulfid-Brücke, B: Bindungsstelle an den LDL-Rezeptor, C: inaktive Plasminogen-ähnliche Protease-Domäne. Modifiziert nach [Enkhmaa et al. 2020]. apo(a): Apolipoprotein(a); apoB-100: Apolipoprotein B-100; KIV: Kringel IV; KV: Kringel V; LDL: Low-Density-Lipoprotein.

oxidierten Phospholipide scheinen pathophysiologisch besonders relevant zu sein [Tsimikas 2019]. Widersprüchlich sind Befunde, ob die pathogenetische Rolle von Lp(a) eher in der raschen Progression oder der frühen Entstehung besteht [Kaiser et al. 2022].

Genetisch-epidemiologisch ist nachgewiesen, dass Lp(a) auch bei sehr niedrigen Konzentrationen einen Risikofaktor für ASCVD darstellt [Kronenberg et al. 2022a, Patel et al. 2021]. Die Konzentration von Lp(a) wird in der Regel entweder in mg/dL oder nmol/L gemessen, wobei meist ein Schwellenwert von 30 mg/dL bzw. 62 nmol/L als Orientierung hinsichtlich des ASCVD-Risikos genannt wird [Kronenberg et al. 2022a, Mach et al. 2025]. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass dies keine klaren Trennlinien sind, sondern dass es sich um ein Kontinuum handelt. Bei einem Lp(a)-Spiegel von > 50 mg/dL bzw. 105 nmol/L beginnt jedoch die uneingeschränkte klinische Relevanz (Abbildung 2) [Kronenberg et al. 2022a, Mach et al. 2025].

Als Folge der überwiegend genetischen Determinierung der Lp(a)-Spiegel hat die ethnische Zusammensetzung einen erheblichen Einfluss auf Verteilung, Mittelwert und Median der Lp(a)-Konzentration in einer Bevölkerung [Kronenberg et al. 2022a]. Amerikanische Daten zeigen ein medianes Lp(a) von etwa 13 mg/dL bei Weißen inklusive der Hispanier und Asiaten, ein auch für Deutschland zutreffender Wert, während Afroamerikaner mit etwa 35 mg/dL eine mehr als doppelt so hohe Konzentration aufweisen, die unabhängig von der exprimierten

Isoform war [Guan et al. 2015, Kronenberg et al. 2022a, Mehta et al. 2022]. Trotz dieser signifikanten Unterschiede im Auftreten der Lp(a)-Konzentrationen kann von einer populationsübergreifenden ähnlichen Korrelation von Lp(a)-Konzentration und ASCVD-Risiko ausgegangen werden. Der Vorschlag, das Lp(a)-assoziierte

Risiko über Perzentil-Schwellenwerte festzulegen, ist wissenschaftlich plausibel, praktisch aber unübersichtlich [Patel et al. 2021]. Die Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Untersuchungen zum Lp(a)-assoziierten Risiko ist immer hinsichtlich der Perzentilen der Lp(a)-Konzentration in den verwendeten Kohorten zu prüfen.

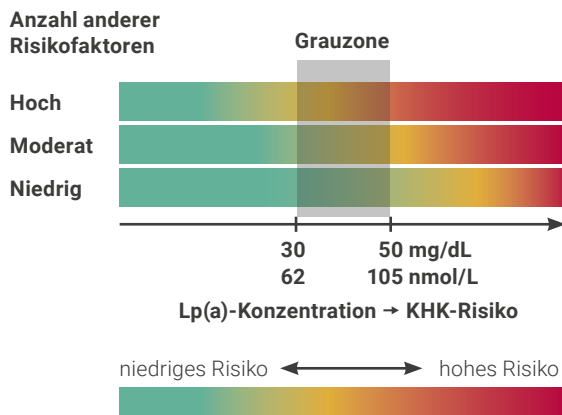


Abbildung 2: Darstellung der kontinuierlichen Assoziation der Lp(a)-Konzentration und des kardiovaskulären Risikos im Hinblick auf klinische Therapieentscheidungen. Die Farbkodierung spiegelt das durch Lp(a) verursachte Risiko wider: Grün für niedriges Risiko, Gelb für mittleres Risiko und Rot für hohes Risiko. In der Grauzone kann die klinische Relevanz der Lp(a)-Konzentration nicht allgemein kategorisiert werden, sondern muss individuell bewertet werden. Modifiziert nach [Kronenberg et al. 2023, Mach et al. 2025]. KHK: koronare Herzkrankung; Lp(a): Lipoprotein(a).

Hinweis

Durch die strukturelle Ähnlichkeit von Lp(a) zu LDL weist Lp(a) den **pro-atherogenen** Charakter des LDL auf. Darüber hinaus ist Lp(a) atherogener als LDL, da es über alle atherogenen Komponenten von LDL und apo(a) verfügt. Des Weiteren zeigt Lp(a) durch den hohen Anteil an oxidierten Phospholipiden, welche inflammatorische Kaskaden auslösen und die Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen stimulieren können, ebenfalls starke **pro-inflammatorische** Eigenschaften.

Pro-thrombotische Eigenschaften von Lp(a) im venösen Stromgebiet konnten jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Bestimmung des Lp(a)-Spiegels gehört nicht zu den Routineparametern eines Screenings auf Thromboseeignung. Ein erhöhter Lp(a)-Spiegel stellt demnach keine Indikation zur Antikoagulation als Thromboseprophylaxe dar.

4 Klinische Relevanz von Lp(a)

Die Akkumulation von LDL-C über die Lebenszeit abhängig von der LDL-C-Konzentration bildet das fundamentale pathophysiologische Konzept für ASCVD [Ference et al. 2017]. Die Reduktion von LDL-C hat sich als wirksames Prinzip zur Reduktion des ASCVD-Risikos und damit zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse erwiesen und zum Arsenal der verfügbaren Medikamente geführt. Trotz dieser effektiven Behandlung treten kardiovaskuläre Ereignisse auf, die dem residualen Risiko entsprechen und die Notwendigkeit der Entwicklung weiterer Therapieansätze begründen. Ein Faktor des residualen Risikos ist Lp(a) in seiner Eigenschaft als unabhängiger kausaler Risikofaktor für ASCVD [Kronenberg et al. 2022a] (Abbildung 3).

Trotz des Potenzials von Lp(a) als Biomarker ist die Bestimmung noch nicht im klinischen Alltag etabliert [Stürzebecher et al. 2023]. Die begrenzte Akzeptanz von Lp(a) als Biomarker liegt eventuell darin begründet, dass die medizinische Praxis noch keine einheitliche Vorgehensweise für den Umgang mit erhöhten Messwerten entwickelt hat. Die EAS und die *European Society of Cardiology* (ESC) empfehlen die einmalige Bestimmung des Lp(a)-Spiegels bei jedem Menschen vorzunehmen, vorzugsweise beim ersten Erstellen eines Lipidprofils [Mach et al. 2025]. Diese Empfehlung wurde auch in den USA von der Fachgesellschaft *National Lipid Association* (NLA) geteilt [Koschinsky et al. 2024]. *The Brussels International Declaration on Lipoprotein(a)*

Testing and Management hat die gesundheitspolitische Bedeutung der Messung der Lp(a)-Konzentration auf europäischer Ebene manifestiert [Kronenberg et al. 2025]. Aktuell dient die Lp(a)-Messung der Präzisierung des kardiovaskulären Risikos in Ergänzung der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren insbesondere bei besonderen klinischen Risikokonstellationen. Dazu zählen Personen mit einer Familienanamnese für

frühzeitige ASCVD, Patient*innen mit ASCVD, die nicht durch Standardrisikofaktoren erklärt werden können, oder Patient*innen mit wiederkehrenden Ereignissen trotz optimaler Behandlung der herkömmlichen Risikofaktoren. Studien belegen einen linearen Anstieg des ASCVD-Risikos mit zunehmenden Lp(a)-Spiegeln (Abbildung 4) [Patel et al. 2021, Kronenberg et al. 2022b].

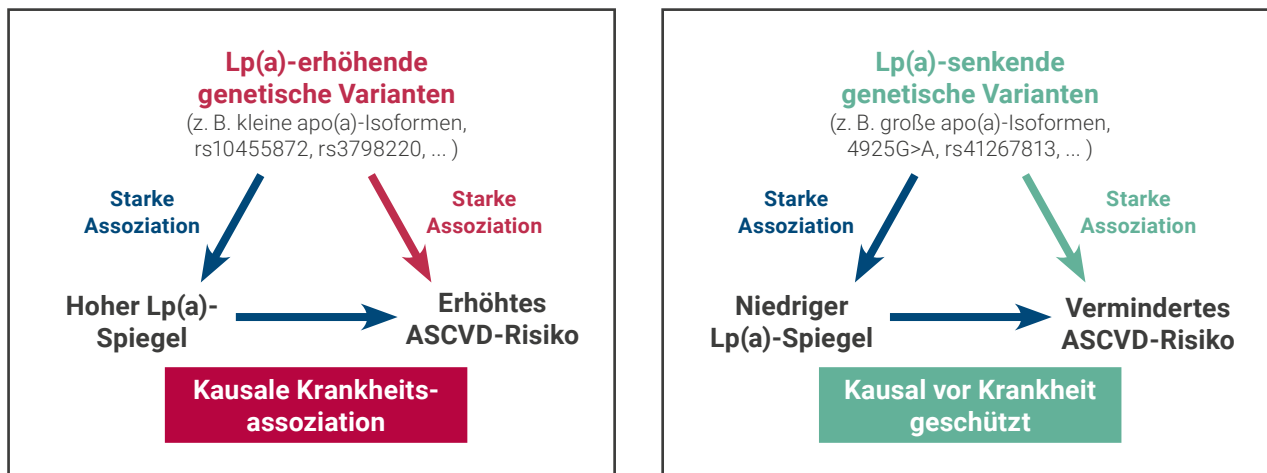


Abbildung 3: Das Prinzip der Mendelschen Randomisierungsstudien beruht darauf, dass sie es ermöglichen, die Kausalität zwischen Lp(a)-Konzentration und ASCVD zu prüfen, indem lebenslange genetische Expositionen gegenüber hohen oder niedrigen Lp(a)-Konzentrationen analysiert werden. Genetische Marker, bzw. Varianten, die eng mit hohem Lp(a) assoziiert sind, z. B. kleine apo(a)-Isoformen und SNP wie rs10455872 und rs3798220, sind signifikant mit ASCVD verknüpft. Im Gegensatz dazu sind mit niedrigen Lp(a)-Konzentrationen assoziierte Varianten, z. B. große apo(a)-Isoformen und spezifische *Splice-Site*-Varianten kleiner Isoformen oder die *Missense*-Variante rs41267813, mit einem geringeren ASCVD-Risiko assoziiert, was in der Kombination die Kausalität praktisch beweist. Modifiziert nach [Kronenberg et al. 2022a]. ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; apo(a): Apolipoprotein(a); Lp(a): Lipoprotein(a), SNP: *Single Nucleotide Polymorphism*.

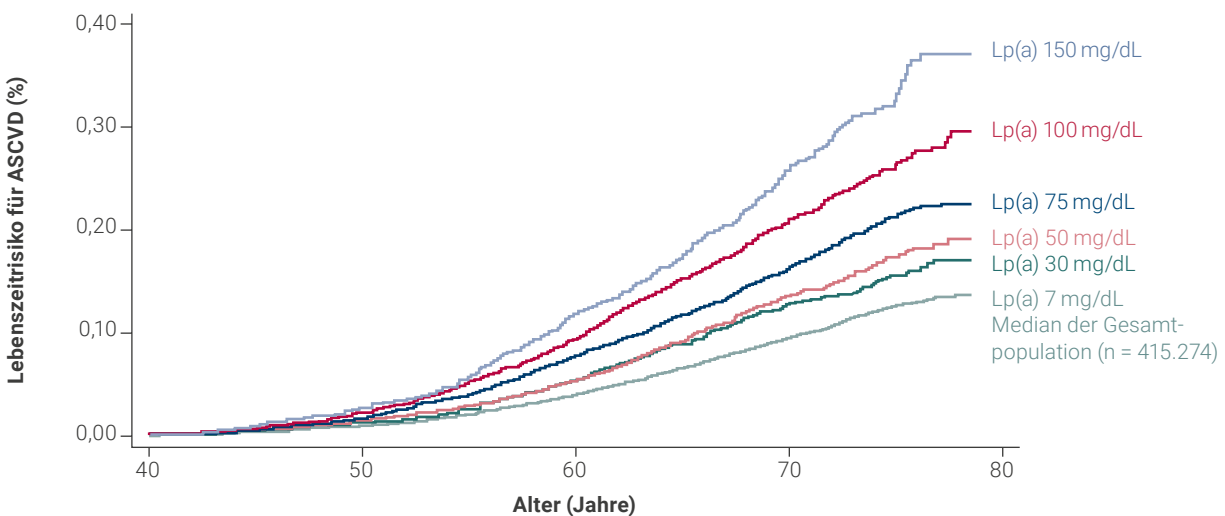


Abbildung 4: Lebenszeitrisiko für ASCVD und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse in Abhängigkeit von der Höhe der Lp(a)-Konzentration bei Männern europäischer Abstammung in der UK-Biobank. Die Ergebnisse für Frauen hatten das gleiche Muster bei niedrigeren absoluten Ereignisraten. Stratifizierung nach ansteigender medianer Lp(a)-Konzentration. Modifiziert nach [Kronenberg et al. 2022b]. ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; Lp(a): Lipoprotein(a).

Selbst moderat erhöhte Lp(a)-Spiegel sind mit einem signifikant erhöhten Risiko für ASCVD assoziiert. Zudem steigen die Lebenszeitriskien für schwere kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt und Schlaganfall mit steigenden Lp(a)-Spiegeln [Patel et al. 2021]. In verschiedenen statistischen Modellen wurde versucht, die Reduktion von Lp(a) abzuschätzen, die analog zum LDL-C einer etwa 20%igen Risikoreduktion entspricht [Kronenberg et al. 2022a]. Auf Grundlage der *Copenhagen-General-Population-* und *Copenhagen-CityHeart-Studien* wurde hierfür zuletzt ein Wert von 50 mg/dL hochgerechnet [Madsen et al. 2020]. Die Outcome-Studien mit den spezifischen *Ribonucleic-Acid*-(RNA)-Medikamenten zur Senkung von Lp(a) werden Klarheit bringen [Nordestgaard und Langsted 2024].



Hinweis

Eine Bestimmung des Lp(a)-Spiegels sollte einmal bei der Analyse des Lipidprofils durchgeführt werden, insbesondere bei Personen mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen, unabhängig ob diese im koronaren, zerebrovaskulären oder peripher-arteriellen Stromgebiet bestehen. Unbedingt sollte das Lp(a) beachtet werden bei progredienter Erkrankung trotz zielwertgerechter LDL-C-Werte, bei Personen mit familiärer Hypercholesterinämie und Familienangehörigen 1. Grades von Patient*innen mit erhöhten Lp(a)-Werten oder frühzeitigem Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen.

- Werte unter 30 mg/dL bzw. 62 nmol/L werden in der Regel als unkritisch angesehen.
- Werte zwischen 30 und 50 mg/dL bzw. 62 bis 105 nmol/L können als mäßig erhöht betrachtet werden.
- Werte über 50 mg/dL bzw. 105 nmol/L gelten als klinisch relevant erhöht.

4.1 Messung von Lp(a) im klinischen Alltag – Beitrag zur Risikostratifizierung

Ein erhöhter Lp(a)-Spiegel ist ein unabhängiger kausaler Risikofaktor für ASCVD, der jedoch nur selten bestimmt wird. Das Bewusstsein für das Vorhandensein eines erhöhten Lp(a)-Spiegels ist jedoch essenziell, da dies die klinische Entscheidungsfindung hinsichtlich des

Risikomanagements beeinflusst. Die im Labor bestimmte Erhöhung der Lp(a)-Konzentration kann seit 2023 mit dem ICD-10-GM-Code „E78.80 Hyperlipoproteinämie (a)“ als eigenständige Diagnose kodiert werden. Dieser unterstreicht die Bedeutung des erhöhten Lp(a) als eigenständiger Risikofaktor und ermöglicht eine spezifische Dokumentation. Der Diagnoseschlüssel E78.80 könnte zukünftig eine große Bedeutung bei der Verschreibung spezifischer Lp(a)-senkender Therapien haben. Im Besonderen könnte dieser als entscheidendes diagnostisches Kriterium dienen, um Patient*innen für derartige Behandlungen zu identifizieren und zu qualifizieren. Die Lp(a)-Bestimmung ist eine Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherung und kann sowohl als kassenärztliche Leistung über den einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) (EBM 32456; 11,90 €) als auch als privatärztliche Leistung über die Gebührenordnung für privatärztliche Leistungen (GOÄ) abgerechnet werden. Das ärzt*innen-gruppenspezifische Laborbudget sowie der Wirtschaftlichkeitsbonus bei der Veranlassung oder Erbringung von Laborleistungen sollten die Notwendigkeit einer Lp(a)-Bestimmung im Rahmen der Risikoevaluation bei ASCVD nicht limitieren. Diese je nach Ärzt*innengruppe komplexe Wirtschaftlichkeitserwägung darf nicht das Potenzial der einmaligen Lp(a)-Bestimmung als wesentliches Element der klinischen Diagnostik und substanztieller Therapieentscheidungen im Einzelfall überlagern.

Die Bestimmung von Lp(a) ist aufgrund seiner genetischen Determinierung theoretisch nur einmal erforderlich. Die Veränderung im Laufe des Lebens und durch den Einfluss der Nierenfunktion, hormoneller Wirkungen und einiger Medikamente machen auch wiederholte Messungen sinnvoll [Kronenberg et al. 2022a,b]. Gleiches wird im Kontext zukünftig möglicherweise verfügbarer Lp(a)-senkender Wirkstoffe indiziert sein. Zu beachten ist, dass Lp(a)-C (Cholesterin assoziiert mit Lp[a]) mit den Standardmessverfahren nicht von LDL-C getrennt werden kann und daher in die Gesamt-LDL-C-Konzentration einfließt [Kronenberg et al. 2022a,b]. Dieser Umstand sollte beachtet werden, wenn z. B. im Rahmen der Stufentherapie zur Senkung des LDL-C die LDL-C-Konzentration unzureichend absinkt. In diesem Fall könnte das in der LDL-C-Konzentration enthaltene Lp(a)-C als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden und Klarheit bringen [Nordestgaard und Langsted 2024, Wilson et al. 2022, Yeang et al. 2015].



Hinweis

Wenn im Rahmen der Stufentherapie zur Senkung des LDL-C die LDL-C-Konzentration unzureichend absinkt, könnte der in der LDL-C-Konzentration enthaltene Cholesterinanteil aus Lp(a) als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.

Es gibt verschiedene Methoden zur Bestimmung von Lp(a) im Labor, die jedoch untereinander nicht standardisiert vergleichbar sind. Die etablierten Testsysteme messen den Lp(a)-Spiegel je nach Kalibrierung als Partikelzahl in nmol/L oder als Masse in mg/dL. Anders als beim LDL-C wird hierbei das gesamte Partikel und nicht nur der Cholesterin-Anteil gemessen. Eine große Herausforderung bei der Bestimmung der Lp(a)-Spiegel ist dabei die hohe Variabilität des Molekulargewichts aufgrund der unterschiedlichen Isoformen des Lp(a) [Kronenberg et al. 2022a]. Dies führt zu einer hohen Heterogenität der Ergebnisse. Die Messung der Gesamtmasse von Lp(a) in mg/dl könnte nur dann korrekt in eine molare Einheit umgerechnet werden, wenn bekannt ist, welche Isoformen in welchem Verhältnis bei den Patient*innen vorliegen. Diese Information ist in der Praxis nicht verfügbar. Trotzdem ist in der Praxis die Umrechnung mittlerweile verbreitet, was häufig zu Missverständnissen führt. Im Kontext der Lipo-

proteinapherese-Indikation fordern manche Apherese-Kommissionen der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) die Angabe gemäß der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in mg/dL, obwohl die involvierten Labore häufig molar kalibrierte Tests nutzen. Darüber hinaus wird sich die Zulassung der spezifisch Lp(a)-senkenden Medikamente an den definierten Einschlusskriterien der entsprechenden Zulassungsstudien orientieren, die unterschiedliche Einheiten angeben. Klinische Labore verwenden verbreitet den Umrechnungsfaktor von 0,4167 (nmol/L in mg/dL) bzw. 2,3998 (mg/dL in nmol/L), d. h. Lp(a) in mg/dL $\times$ 2,3998 soll dem Lp(a)-Spiegel in nmol/L entsprechen [Scharnagl et al. 2019]. Dieser Faktor ist einem kommerziellen in nmol/L kalibrierten Testsystem entnommen und wurde ausgehend von der Isoform mit 20 KIV-Domänen abgeschätzt [Klingel et al. 2017]. Dieses Vorgehen ist für eine pragmatische Nutzung der Lp(a)-Konzentration zur Bewertung des individuellen Lp(a)-assoziierten kardiovaskulären Risikos in vielen Fällen akzeptabel. Die Unschärfe wird noch erhöht durch das jüngste Update der Leitlinien der ESC und der *Brussels International Declaration on Lipoprotein(a)*, in denen 30 mg/dL statt 75 nmol/L mit 62 nmol/L und 50 mg/dL statt 125 nmol/L mit 105 nmol/L als molare Konzentrationen gleichgesetzt werden, d. h. statt 2,5 der Faktor 2,1 eingesetzt wird [Kronenberg et al. 2025, Mach et al. 2025].

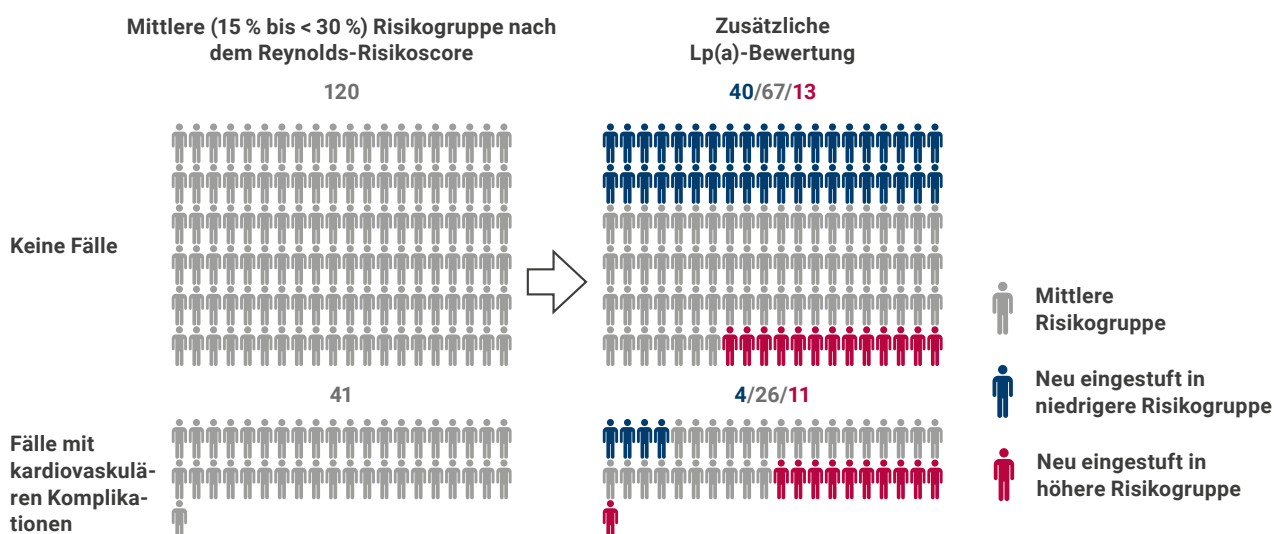


Abbildung 5: Reklassifizierung der in der Bruneck-Studie über 15 Jahre prospektiv untersuchten Personen (n = 826) mit vorhergesagtem mittlerem kardiovaskulärem 15-Jahres-Risiko (Reynolds-Risikoscore) unter zusätzlicher Berücksichtigung von Lp(a) in einer von der Studienpopulation abgeleiteten statistischen Modellrechnung. Modifiziert nach [Willeit et al. 2014]. Lp(a): Lipoprotein(a).

4.2 Praktische Implikationen

Die Messung des Lp(a)-Spiegels ist eine wertvolle Ergänzung zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos, wird jedoch von den in der Praxis meist verwendeten Scores nicht berücksichtigt. Aus den 15-Jahres-Daten der Bruneck-Studie konnte abgeleitet werden, dass durch die Einbeziehung von Lp(a) zur Risikobewertung die prognostische Relevanz der Risikobewertung für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht wird [Willeit et al. 2014].

Hinweis

Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen steigt kumulativ mit der Anzahl der Risikofaktoren an. Daher ist es von höchster Bedeutung, das gesamte Risikobild zu betrachten. Zur Risikostratifizierung sollten alle verfügbaren Parameter, inklusive Lp(a), einbezogen werden. Der *Lp(a) Risk and Benefit Calculator* wurde im Rahmen des EAS-Konsensus Lp(a) [Kronenberg et al. 2022b, Kronenberg et al. 2023] erstellt und veranschaulicht den Beitrag des Lp(a)-Spiegels zum individuellen Risiko (<http://www.lpaclinicalguidance.com/>).



Besonders bei Personen mit mittlerem Risiko auf Basis des Framingham- und Reynolds-Risikoscores konnte eine Neueinstufung von fast 40 % der Proband*innen in eine niedrigere oder höhere Risikokategorie durch die Berücksichtigung von Lp(a) erfolgen [Willeit et al. 2014] (Abbildung 5). Diese Ergebnisse zeigen, dass die Messung des Lp(a)-Spiegels eine wertvolle Ergänzung zur Risikoabschätzung von kardiovaskulären Erkrankungen in der allgemeinen Bevölkerung, insbesondere in der Gruppe mit einem mittleren Risiko, darstellt.

Personen mit einem erhöhten Lp(a)-Spiegel haben im Vergleich zu Personen mit niedrigem Lp(a) ein erhöhtes Risiko für ASCVD bzw. ASCVD-bedingte kardiovaskuläre Sterblichkeit und eine erhöhte Gesamtmortalität (Abbildung 6). Jedoch ist die Bestimmung des Lp(a)-Spiegels allein unzureichend, um das individuelle ASCVD-Risiko zu ermitteln. Für eine aussagekräftige Risikobewertung muss dieser immer im relativen Kontext des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse betrachtet werden. Das Basisrisiko ist dabei ein entscheidender Faktor. Dieses beschreibt das kardiovaskuläre Risiko einer Person aufgrund ihrer individuellen Merkmale, bevor andere spezifische Risikofaktoren wie der Lp(a)-Spiegel berücksichtigt werden. Es dient als Ausgangspunkt für die Abschätzung des individuellen Risikos und kann helfen, die Bedeutung spezifischer Risikofaktoren im Kontext des Gesamtrisikos einer Person zu bewerten.

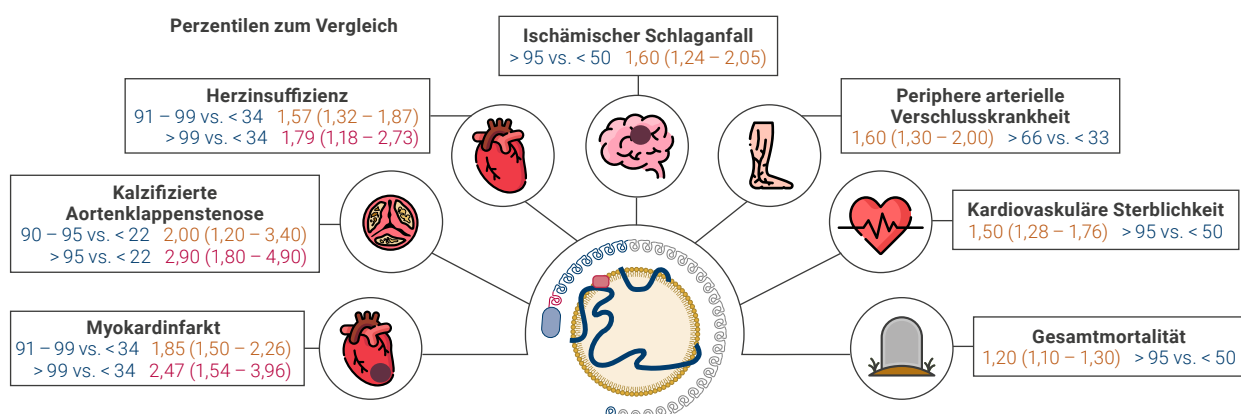


Abbildung 6: Nachgewiesene Assoziationen kardiovaskulärer Erkrankungen und Mortalität mit hohen Lp(a)-Konzentrationen. Angegeben sind die adjustierten *Hazard Ratios* (rot und orange) für den Vergleich der angegebenen oberen und unteren Perzentilen (blau) der Lp(a)-Konzentration in den Copenhagen-Populationsstudien. Modifiziert nach [Kronenberg et al. 2023]. Lp(a): Lipoprotein(a).

Ein unberücksichtigter Lp(a)-Spiegel kann zu einer erheblichen Unterschätzung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse führen (Abbildung 7) [Kronenberg et al. 2022a,b]. Die Kombination aus einem erhöhten Basisrisiko und einem erhöhten Lp(a)-Spiegel kann das kardiovaskuläre Risiko erheblich steigern. Zum Beispiel erhöht ein Lp(a)-Spiegel von 30 mg/dL das Gesamtrisiko um den Faktor 1,22. Konkret erhöht sich bei einer Person mit einem Basisrisiko von 5 % das absolute Risiko durch Lp(a) um 1,1 % auf insgesamt

6,1 % (Basisrisiko $\times$ Faktor des jeweiligen Lp(a)-Spiegels = absolutes Risiko), während der gleiche Lp(a)-Spiegel bei einer Person mit einem Basisrisiko von 25 % das absolute Risiko um 5,5 % auf 30,5 % erhöht (jeweils gegenüber einer Person mit einem Lp(a) von 7 mg/dL). Immer sollte eine frühzeitige leitliniengemäße Behandlung möglichst aller vorhandenen Risikofaktoren bei Personen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko zur Senkung des individuellen Gesamtrisikos erfolgen [Kronenberg et al. 2022a].

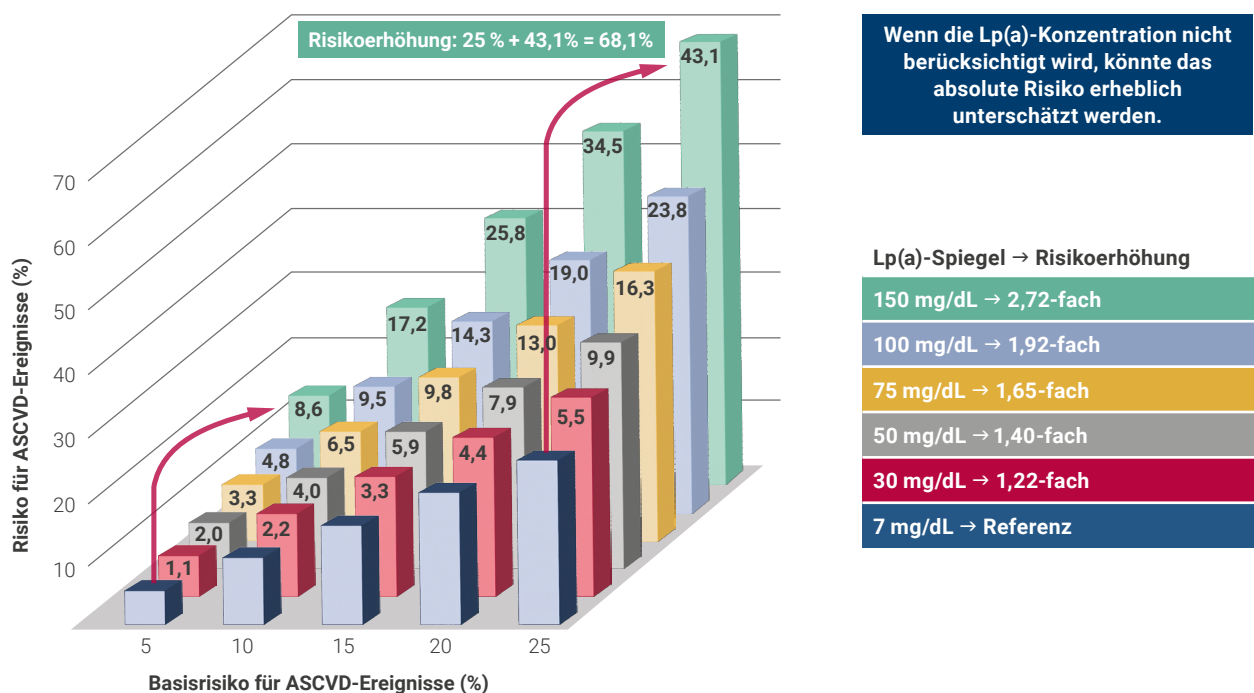


Abbildung 7: Geschätztes Lebenszeitrisiko für schwerwiegende Ereignisse atherosklerotischer Gefäßerkrankungen (ASCVD) in Abhängigkeit vom individuellen Ausgangsrisiko und von der Höhe der Lp(a)-Konzentration bei Personen europäischer Abstammung in der UK-Biobank (n = 415.274). Die Personen wurden nach dem *Lifetime Risk Estimating Algorithm* der *Joint British Societies* (JBS3) in verschiedene Risikokategorien (5 %, 10 %, 15 %, 20 % und 25 %) eingeteilt. Innerhalb jeder Baseline-Risikokategorie wurden die Personen weiter nach den gemessenen Lp(a)-Konzentrationen stratifiziert. Modifiziert nach [Kronenberg et al. 2022a]. ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; Lp(a): Lipoprotein(a).

5 Therapeutische Ansätze bei einem erhöhten Lp(a)-Spiegel

Bis dato gibt es in Deutschland keine zugelassenen spezifisch Lp(a)-senkenden Medikamente. Daher ist eine frühzeitige, intensive Behandlung aller weiteren beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren für Personen mit erhöhten Lp(a)-Werten essenziell [Kronenberg et al. 2022a,b und 2023]. Ein striktes Manage-

ment aller übrigen behandelbaren kardiovaskulären Risikofaktoren, an vorderer Position LDL-C, im Kontext des Basisrisikos für kardiovaskuläre Ereignisse und des unbehandelten Lp(a)-Spiegels ist empfohlen, um das ASCVD-Risiko insgesamt bestmöglich zu reduzieren.

Trotz der strukturellen Ähnlichkeit von Lp(a) zu LDL zeigten bisher zugelassene medikamentöse Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels wenig Effekt auf den Lp(a)-Spiegel. In Bezug auf Statine wurde berichtet, dass sich der Lp(a)-Spiegel unter Therapie geringfügig bis 10 % erhöhen kann [Tsimikas et al. 2020a], jedoch entspricht dies nicht der allgemeinen Beobachtung. Angesichts der nachgewiesenen, signifikanten Reduktion von ASCVD-Ereignissen durch Statintherapie sollte eine solche Behandlung nicht abgebrochen werden, selbst im Kontext einer potenziellen, jedoch geringfügigen Erhöhung des Lp(a)-Spiegels. Die therapeutischen Vorteile der Statintherapie überwiegen in der Regel klar jegliches potenzielle Risiko, das mit einer geringen Zunahme des Lp(a)-Spiegels assoziiert sein könnte [Kronenberg et al. 2023].

Proteinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9-(PCSK-9)-Inhibitoren sind eine Klasse von Medikamenten, die zur Behandlung der Hypercholesterinämie und zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen eingesetzt werden. Sie wirken, indem sie selektiv die Interaktion von PCSK 9 mit dem LDL-Rezeptor (LDLR) blockieren. Dies führt zu einer erhöhten Expression von LDLR auf Hepatozyten und einer verbesserten Clearance von zirkulierenden LDL-Partikeln aus dem Blutkreislauf, was letztendlich zu einer Reduktion der Plasmakonzentration von LDL-C führt. PCSK-9-Inhibitoren können den Lp(a)-Spiegel um 20 – 30 % senken [Kronenberg et al. 2022a]. Auch die erste Phase-IIb-Studie zur Wirkung eines oralen PCSK-9-Inhibitors konnte eine dosisabhängige Lp(a)-Reduktion bis 23,7 % nachweisen [Ballantyne et al. 2023]. Daher ist eine Senkung des Lp(a)-Spiegels vermutlich ein genereller Klasseneffekt von PCSK-9-Inhibitoren. Des Weiteren wurde der Einfluss der Lp(a)-Senkung durch PCSK-9-Inhibitoren auf die absolute Reduktion des kardiovaskulären Risikos untersucht. Bei höheren Lp(a)-Ausgangswerten war die Reduktion des kardiovaskulären Risikos ebenfalls höher. In der FOURIER-Studie betrug die absolute Risikoreduktion 2,41 vs. 1,41 % bei einem Lp(a) > 50 vs. < 50 mg/dL [O'Donoghue et al. 2019] und in der ODYSSEY-OUTCOMES-Studie 3,7 % bei Lp(a) > 60 mg/dL vs. 0,5 % im niedrigsten Lp(a)-Quartil [Szarek et al. 2020], wobei ein separater klinischer Nutzen dieser Lp(a)-Senkung spekulativ zu bewerten ist [Bittner et al. 2020]. Es muss zudem betont werden, dass PCSK-9-Inhibitoren nicht zur Senkung von Lp(a) zugelassen sind.

Da aktuell keine medikamentöse Therapie zur Lp(a)-Senkung verfügbar ist, steht bei einem hohen Lp(a)-Spiegel an erster Stelle die optimale Behandlung der anderen beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren (Übergewicht oder Adipositas, Bewegungsmangel, Hypertonie, LDL-C, Triglyzeride, Diabetes und Rauchen) sowie ein gesunder Lebensstil. Bei optimaler Kontrolle aller beeinflussbaren Risikofaktoren lässt sich das Gesamtrisiko trotz erhöhtem Lp(a) deutlich reduzieren [Perrot et al. 2017].

Therapieoption Lipoproteinapherese

Aktuell stellt in Deutschland die Lipoproteinapherese (LA) die einzige Therapieoption für Patient*innen mit Lp(a)-assoziierter progredienter ASCVD dar. Die extrakorporale Elimination der Lipoproteine aus dem Blut gehört in Deutschland seit 1991 zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherungen. Die seitens des G-BA formulierte Indikationsstellung wurde 2008 um das Lp(a) erweitert [G-BA 2020]. Es werden drei Indikationen unterschieden: die homozygote familiäre Hypercholesterinämie, die schwere Hypercholesterinämie und die isolierte Lp(a)-Hyperlipoproteinämie bei progredienter ASCVD trotz optimaler Behandlung der vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren und einem Lp(a)-Spiegel > 60 mg/dL bzw. im Sinne einer Äquivalenz für die Indikationsstellung 120 nmol/L und einem LDL-C im Normbereich [G-BA 2020, Klingel et al. 2017]. Die nicht kontrollierte, prospektive Pro(a)LiFe-Studie bestätigte mit 12-jähriger Beobachtungsdauer deren Nutzen für diese Hochrisikopatient*innen [Klingel et al. 2025, Roeseler et al. 2016]. Die vorherige maximal mögliche zielwertorientierte medikamentöse LDL-C-Senkung im Kontext der aktuellen LDL-Zielwerte ist Vorbedingung aller drei Indikationen. Die jährliche Bestätigung der Indikation erfolgt nach Einzelfallprüfung durch die regionalen Lipidkommissionen der Kassenärztlichen Vereinigungen, begründet durch die Jahrestherapiekosten von ca. 45.000 €, die den hohen Aufwand an Personal und Gerätetechnik beinhalten. Bei etwa 75 % der Patient*innen erfolgt die meist wöchentliche ambulante LA über einen peripheren Gefäßzugang ohne die Notwendigkeit eines arteriovenösen Shunts. Nach erfolgter LA wird eine unmittelbare Reduktion der Lp(a)-Spiegel um etwa 75 % beobachtet. Allerdings steigt der Wert aufgrund der



Hinweis

Bei Patient*innen mit hohen Lp(a)-Werten sollte mangels spezifischer Therapieoptionen eine stricte, leitlinienkonforme Behandlung aller beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere eine zielwertorientierte LDL-C-Senkung, erfolgen. Bei besonders progredienten Verläufen sollte die Indikation zur Lipoproteinapherese geprüft werden.

Syntheserate von Lp(a) innerhalb von etwa einer Woche wieder auf den Ausgangswert an. Die mittlere Reduktion entspricht daher etwa dem Mittelwert aus Lp(a)-Konzentration unmittelbar nach der LA und vor der folgenden LA, was zu einer durchschnittlichen Reduktion von 30 – 35 % über eine Woche führt. Randomisierte Outcome-Studien liegen nicht vor. Das deutsche Lipoproteinapherese-Register wurde 2012 zur Qualitätssicherung etabliert und bestätigt seitdem in seinen jährlichen Berichten die Resultate der Pro(a)LiFe-Studie mit den Daten aus der Praxis.

6 Ausblick – in der Entwicklung befindliche Wirkstoffe zur Senkung der Lp(a)-Konzentration

Eine gezielte Reduktion von Lp(a) ist durch konventionelle lipidsenkende Therapeutika aktuell nicht möglich. RNA-Medikamente stellen den ersten Ansatz zur spezifischen Lp(a)-Senkung dar. Sie zielen auf die Inhibierung der Messenger-RNA (mRNA) ab, die für die Synthese von apo(a) verantwortlich ist. Drei RNA-basierte Präparate werden aktuell in randomisierten Endpunktstudien mit dem Ziel einer Zulassung untersucht [Nordestgaard und Langsted 2024]. Darüber hinaus wird auch Muvalaplin, ein *Small Molecule*, das die Bildung von Lp(a) hemmt, in einer Phase-III-Studie (NCT07157774) untersucht, deren Ende für voraussichtlich 2031 geplant ist.

Die RNA-basierten Präparate, die sich aktuell in Zulassungsstudien befinden, nutzen zwei verschiedene Wirkmechanismen zur möglichen Behandlung der Lp(a)-Hyperlipoproteinämie: *Small Interfering RNA* (siRNA) und *Antisense-Oligonukleotide* (ASO) [Nurmohamed et al. 2022]. siRNA sind doppelsträngige Moleküle aus 21 – 23 Nukleotiden pro Strang. Diese binden an das Argonautenprotein des *RNA-Induced Silencing Complex* (RISC). Im RISC werden die Doppelstränge gespalten und der Leitstrang kann sich anschließend hochspezifisch an die Ziel-mRNA anlagern. ASO sind einzelsträngige Moleküle aus 15 – 30 Nukleotiden, die in der Zelle irreversibel an die mRNA des

Zielproteins binden. Sowohl siRNA als auch ASO führen zum Abbau der mRNA, wodurch das Zielprotein nicht synthetisiert werden kann. Alle RNA-basierten Wirkstoffe zur potenziell spezifischen Senkung des Lp(a)-Spiegels sind an einen leberspezifischen Liganden gebunden, der eine gezielte hepatische Aufnahme ermöglicht.

6.1 Small Interfering mRNA

Die Besonderheit dieses Ansatzes besteht im klinischen Einsatz darin, dass siRNA eine längere Wirkungsdauer als ASO aufweisen kann. Olpasiran (ehemals AMG890) ist eine mit N-Acetylgalactosamin (GalNAc) konjugierte siRNA und zielt spezifisch auf die apo(a)-mRNA ab [Koren et al. 2022]. Es führte zu Lp(a)-Reduktionen im Bereich von 71 bis 97 %. Die klinischen Studien der frühen Phase I und II zu Olpasiran sind abgeschlossen (OCEAN[a]-DOSE) [O'Donoghue et al. 2022]. In die Ende 2022 initiierte Phase-III-Studie OCEAN(a)-Outcomes (NCT05581303) wurden 7.279 Patient*innen mit nachgewiesener ASCVD und einer Lp(a)-Konzentration ≥ 200 nmol/l eingeschlossen, die dreimonatlich Olpasiran oder Placebo subkutan erhalten. Das Follow-up wird wahrscheinlich Ende 2026 abgeschlossen sein.

Lepodisiran ist ein weiterer siRNA-basierter Wirkstoff gegen apo(a) im fortgeschrittenen Stadium der klinischen Entwicklung, mit dem in der Phase-II-Studie ALPACA eine Senkung der Lp(a)-Konzentration um bis zu 94 % erreicht wurde [Nissen et al. 2025]. Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit werden seit Frühjahr 2024 in der Phase-III-Studie ACCLAIM-Lp(a) (NCT06292013) mit geplant etwa 16.700 Teilnehmer*innen mit Lp(a) ≥ 175 nmol/L untersucht, die Lepodisiran oder Placebo subkutan erhalten. Der Abschluss wird im Frühjahr 2029 erwartet.

Zerlasiran (SLN360) ist die dritte siRNA, die mit dem Ziel der Lp(a)-Reduktion entwickelt wurde. In Phase II der klinischen Evaluation zeigte Zerlasiran eine mit den beiden vorherigen siRNA vergleichbare Reduktion der Lp(a)-Konzentration (NCT05537571) [Nissen et al. 2024].

6.2 Antisense-Oligonukleotide

In den abgeschlossenen Phase-I- und -II-Studien zeigte das mit GalNAc konjugierte *Antisense*-Oligonukleotid Pelacarsen (ehemals TQJ230 und AKCEA-APO(a)-LRx), das auf die mRNA von apo(a) abzielt, eine mittlere

Senkung des Lp(a)-Spiegels von 80 % [Viney et al. 2016, Tsimikas et al. 2020b]. Am Ende der Studie erreichten 98 % der Teilnehmer*innen Lp(a)-Spiegel von < 125 nmol/L.

Die im Dezember 2019 initiierte Phase-III-Studie Lp(a)HORIZON (NCT04023552) hat die Rekrutierung von 8.323 Teilnehmer*innen entsprechend der Einschlusskriterien (Lp[a] ≥ 70 mg/dl und vergangener Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall oder das Vorliegen einer klinisch relevanten pAVK) abgeschlossen. Im Rahmen der Studie wird Pelacarsen oder Placebo monatlich subkutan verabreicht. Ergebnisse sind entsprechend der Studienregistrierung im ersten Quartal des Jahres 2026 zu erwarten [Cho et al. 2025].

Die bereits abgeschlossene Phase-III-Studie Lp(a) FRONTIERS APHERESIS (NCT05305664) untersuchte bei Lipoproteinapherese-Patient*innen die Reduktion der Anzahl der Apheresesitzungen durch Pelacarsen im Vergleich zu Placebo. Die potenzielle Wirkung von Pelacarsen auf die Progression einer kalzifizierenden Aortenklappenstenose wird seit Juli 2024 und wie geplant bis März 2030 in der Phase-II-Studie Lp(a) FRONTIERS CAVS (NCT05646381) evaluiert.

7 Fazit

Die Lp(a)-Hyperlipoproteinämie ist eine ernstzunehmende, mit einem erhöhten ASCVD-Risiko assoziierte Erkrankung. Trotz der entscheidenden Rolle von Lp(a) als unabhängiger Risikofaktor und Biomarker für ASCVD ist die Bestimmung des Lp(a)-Spiegels in der klinischen Praxis noch nicht ausreichend etabliert. Diese kann jedoch eine wertvolle Ergänzung zur ASCVD-Risikoabschätzung sein. Letztendlich geht es bei der Prävention und Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen darum, alle bei den Patient*innen vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren zu erfassen. Da neben der Lipoproteinapherese

aktuell keine weiteren Therapieoptionen verfügbar sind, steht bei einem hohen Lp(a)-Spiegel zurzeit die optimale Kontrolle aller beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren sowie ein gesunder Lebensstil an erster Stelle. Neue Wirkstoffe befinden sich in Phase-III-Studien mit dem Ziel der Zulassung zur effektiven Senkung des Lp(a)-Spiegels und der möglichen Senkung des kardiovaskulären Risikos. Die Resultate der Studien lassen darüber hinaus auch substanzielle neue Erkenntnisse zu den offenen Fragen der Physiologie und Pathophysiologie von Lp(a) erwarten.

8 Literatur

- Ballantyne CM**, Banka P, Mendez G, et al. Efficacy and safety of the oral PCSK9 inhibitor MK-0616: a phase 2b randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1553 – 64
- Bittner VA**, Szarek M, Aylward PE, et al. Effect of alirocumab on lipoprotein (a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:133 – 44
- Björnson E**, Adiels M, Taskinen MR, et al. An apolipoprotein B-based genetic analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jan 23;83(3):385 – 395.
- Boren J**, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020;41:2313 – 30
- Chemello K**, Chan DC, Lambert G, et al. Recent advances in demystifying the metabolism of lipoprotein (a). *Atherosclerosis* 2022;349:82 – 91
- Cho L**, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, L et al. Design and rationale of Lp(a)HORIZON trial: assessing the effect of lipoprotein(a) lowering with pelacarsen on major cardiovascular events in patients with CVD and elevated Lp(a). *Am Heart J*. 2025 Sep;287:1 – 9.
- Collins R**, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532 – 61
- Di Maio S**, Lamina C, Coassin S, et al. Lipoprotein (a) and SARS-CoV-2 infections: susceptibility to infections, ischemic heart disease and thromboembolic events. *J Int Med* 2022;291:101 – 7
- Enkhmaa B**, Petersen KS, Kris-Etherton PM, et al. Diet and Lp (a): does dietary change modify residual cardiovascular risk conferred by Lp (a)? *Nutrients* 2020;12:2024
- Ference BA**, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459 – 72
- G-BA GB**. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung in der Fassung vom 17. Januar 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 48 (S. 1 523) vom 9. März 2006, zuletzt geändert am 14. Mai 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 12.06.2020 B2). 2020
- Gencer B**, Kronenberg F, Stroes ES, et al. Lipoprotein (a): the revenant. *Eur Heart J* 2017;38:1553 – 60
- Goliasch G**, Wiesbauer F, Blessberger H, et al. Variation of lipoprotein (a) plasma levels after premature myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2015;186:5 – 6
- Guan W**, Cao J, Steffen BT, et al. Race is a key variable in assigning lipoprotein (a) cutoff values for coronary heart disease risk assessment: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:996 – 1001
- Kaiser Y**, van der Toorn JE, Singh SS, et al. Lipoprotein (a) is associated with the onset but not the progression of aortic valve calcification. *Eur Heart J* 2022;43:3960 – 7
- Kamstrup PR**, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Extreme lipoprotein (a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2008;117:176 – 84
- Kamstrup PR**, Tybjaerg-Hansen A und Nordestgaard BG. Genetic evidence that lipoprotein (a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:1732 – 41
- Klingel R**, Heibges A, Fassbender C, et al. Prevention of cardiovascular complications in patients with Lp (a)-hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular disease by long-term lipoprotein apheresis according to German national guidelines. *Clin Res Cardiol Suppl* 2017;12:38 – 43
- Klingel R**, Julius U, Bernhardt WM, et al. for the Pro(a)LiFe-Study Group. Lipoprotein apheresis for lipoprotein(a)-associated progressive atherosclerotic cardiovascular disease: 12-years follow-up. *Atherosclerosis* 2025; 9. September online ahead of print.
- Koren MJ**, Moriarty PM, Baum SJ, et al. Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein (a). *Nat Med* 2022;28:96 – 103
- Koschinsky ML**, Bajaj A, Boffa MB, et al. A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice. *J Clin Lipidol*. 2024 May – Jun;18(3):e308 – e319
- Kostner G**, Avogaro P, Cazzolato G, et al. Lipoprotein Lp (a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981;38:51 – 61
- Kraaijenhof JM**, Hovingh GK, Stroes ES, et al. The iterative lipid impact on inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2021;32:286
- Kronenberg F**, Mora S und Stroes ES. Consensus and guidelines on lipoprotein (a) – seeing the forest through the trees. *Curr Opin Lipidol* 2022a;33:342 – 52
- Kronenberg F**, Mora S, Stroes ES, et al. Lipoprotein (a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 2022b;43:3925 – 46
- Kronenberg F**, Mora S, Stroes ES, et al. From the EAS:* frequent questions and responses on the 2022 lipoprotein (a) consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis* 2023;374:107 – 20
- Kronenberg F**, Bedlington N, Ademi Z, et al. The Brussels international declaration on lipoprotein(a) testing and management. *Atherosclerosis* 2025;406:119218.
- Mach F**, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020;41:111 – 88
- Mach F**, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias – developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2025;29. August online ahead of print.
- Madsen CM**, Kamstrup PR, Langsted A, et al. Lipoprotein (a)-lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) may be needed to reduce cardiovascular disease 20% in secondary prevention: a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:255 – 66
- Mehta A**, Vasquez N, Ayers CR, et al. Independent association of lipoprotein (a) and coronary artery calcification with atherosclerotic cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:757 – 68
- Nissen SE**, Wang Q, Nicholls SJ, et al. Zerlasiran-a small-interfering RNA targeting lipoprotein(a): a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2024;332(23):1992 – 2002.

- Nissen SE**, Ni W, Shen X, et al. Lepodisiran – a long-duration small interfering RNA targeting lipoprotein(a). *N Engl J Med* 2025; 392(17):1673 – 1683.
- Nordestgaard BG**, Langsted A. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Lancet* 2024;404:1255 – 1264.
- Nurmohamed NS**, Kraaijenhof JM und Stroes ES. Lp (a): a new pathway to target? *Curr Atheroscler Rep* 2022;24: 831 – 838
- O'Donoghue ML**, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein (a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk: insights from the FOURIER trial. *Circulation* 2019;139:1483 – 92
- O'Donoghue ML**, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein (a) in cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2022;387:1855 – 64
- 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;41:465 – 74
- Perrot N**, Verbeek R, Sandhu M, et al. Ideal cardiovascular health influences cardiovascular disease risk associated with high lipoprotein (a) levels and genotype: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Atherosclerosis* 2017;256:47 – 52
- Rao F**, Schork AJ, Maihofer AX, et al. Heritability of biomarkers of oxidized lipoproteins: twin pair study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:1704 – 11
- Reyes-Soffer G** und Westerterp M. Beyond lipoprotein (a) plasma measurements: lipoprotein (a) and inflammation. *Pharmacol Res* 2021;169:105689
- Roeseler E**, Julius U, Heigl F, et al. Lipoprotein apheresis for lipoprotein (a)-associated cardiovascular disease: prospective 5 years of follow-up and apo-lipoprotein (a) characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:2019 – 27
- Scharnagl H**, Stojakovic T, Dieplinger B, et al. Comparison of lipoprotein (a) serum concentrations measured by six commercially available immunoassays. *Atherosclerosis* 2019;289:206 – 13
- Stürzebecher PE**, Schorr JJ, Klebs SH, et al. Trends and consequences of lipoprotein (a) testing: cross-sectional and longitudinal health insurance claims database analyses. *Atherosclerosis* 2023;24 – 33
- Szarek M**, Bittner VA, Aylward P, et al. Lipoprotein (a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J* 2020;41:4245 – 55
- Tsimikas S**. Potential causality and emerging medical therapies for lipoprotein (a) and its associated oxidized phospholipids in calcific aortic valve stenosis. *Circ Res* 2019;124:405 – 15
- Tsimikas S**, Gordts PL, Nora C, et al. Statin therapy increases lipoprotein (a) levels. *Eur Heart J* 2020a;41:2275 – 84
- Tsimikas S**, Karwowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein (a) reduction in persons with cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2020b;382:244 – 55
- van der Valk FM**, Bekkering S, Kroon J, et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein (a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation* 2016;134:611 – 24
- Viney NJ**, van Capelleveen JC, Geary RS, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein (a) in people with raised lipoprotein (a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *The Lancet* 2016;388:2239 – 53
- Visseren FL**, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:5 – 115
- WHO**. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>, abgefragt 16. Juli 2024. 2024
- Willeit P**, Kiechl S, Kronenberg F, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein (a) prospective 15-year outcomes in the Bruneck study. *J Am College Cardiol* 2014;64:851 – 60
- 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;16:e77-e95
- Yeang C**, Witztum JL und Tsimikas S. 'LDL-C'= LDL-C+ Lp (a)-C: implications of achieved ultra-low LDL-C levels in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 era of potent LDL-C lowering. *Curr Opin Lipidol* 2015;26:169 – 78



<https://cmemedipoint.de/kardiologie/lipoprotein-a-2025/>

Lernkontrollfragen

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Wieviel Prozent (ca.) der deutschen Bevölkerung weisen eine **klinisch relevant erhöhte Lipoprotein(a)-(Lp[a])-Konzentration** auf?
 - a) 2 %
 - b) 5 %
 - c) 10 %
 - d) 20 %
 - e) Über 30 %
2. Was sind die Bestandteile von Lp(a)?
 - a) Lp(a) enthält ein Apolipoprotein-B-(apoB)-100 und zusätzlich stark polymorphes Apolipoprotein(a) (apo[a]).
 - b) Lp(a) enthält ein apoB-48 und zusätzlich stark polymorphes apo(a).
 - c) Lp(a) enthält ein apoD und zusätzlich stark polymorphes apo(a).
 - d) Lp(a) enthält ein apoE und zusätzlich stark polymorphes apo(a).
 - e) Lp(a) enthält ein apoC-II und zusätzlich stark polymorphes apo(a).
3. Welche Aussage zum Lp(a)-Metabolismus und zur Lp(a)-Konzentration ist **korrekt**?
 - a) Wie apoB-100 wird apo(a) nicht in Hepatozyten synthetisiert.
 - b) Im Gegensatz zu *Low-Density-Lipoprotein* (LDL) ist Lp(a) ein Produkt des Metabolismus von *Very-Low-Density-Lipoproteinen* (VLDL).
 - c) Apo(a) wird posttranslational im endoplasmatischen Retikulum modifiziert.
 - d) Anzahl der Kringel-IV-2-Repeats beeinflusst die apo(a)-Modifikation mit dem Effekt, dass kleine apo(a) eher proteasomal abgebaut werden.
 - e) Bei bzgl. apo(a) heterozygoten Personen haben die Lp(a)-Partikel mit dem größeren apo(a) einen größeren Anteil an der Gesamtkonzentration von Lp(a).
4. Ab welcher Lp(a)-Konzentration beginnt die uneingeschränkte klinische Relevanz für die individuelle Beurteilung des **Risikos für atherosklerotische Gefäßerkrankungen (ASCVD)**?
 - a) Ab über 20 mg/dL bzw. 42 nmol/L
 - b) Ab über 30 mg/dL bzw. 62 nmol/L
 - c) Ab über 40 mg/dL bzw. 84 nmol/L
 - d) Ab über 50 mg/dL bzw. 105 nmol/L
 - e) Ab über 60 mg/dL bzw. 126 nmol/L
5. Welche Aussage zu den pathogenen Eigenschaften von Lp(a) ist **falsch**?
 - a) Durch die strukturelle Ähnlichkeit von Lp(a) zu den LDL-Partikeln weist Lp(a) den atherogenen Charakter des LDL auf.
 - b) Lp(a) ist weniger atherogen als LDL.
 - c) Lp(a) hat durch den hohen Anteil an oxidierten Phospholipiden einen hohen Anteil an den inflammatorischen Prozessen der Atherogenese.
 - d) Prothrombotische Eigenschaften von Lp(a) im venösen Stromgebiet konnten nicht bestätigt werden.
 - e) Ein hoher Lp(a)-Spiegel stellt keine Indikation zur Antikoagulation als Thromboseprophylaxe dar.

6. Wie häufig sollte die **Lp(a)-Konzentration** bestimmt werden?

- a) Als Routinekontrolle ab einem Alter von 30 Jahren mit zweijährlicher Verlaufskontrolle.
- b) Als Routinekontrolle ab einem Alter von 50 Jahren mit zweijährlicher Verlaufskontrolle.
- c) Die Lp(a)-Konzentration sollte einmalig bei der Analyse des Lipidprofils bestimmt werden. Weitere Bestimmungen können im Laufe des Lebens sinnvoll sein, um z. B. den Einfluss der Nierenfunktion, hormonelle Wirkungen und Effekte von Medikamenten zu erfassen.
- d) Die Lp(a)-Konzentration sollte nur einmalig, jedoch erst ab einem Alter von 60 Jahren bestimmt werden.
- e) Die Messung der Lp(a)-Konzentration ist ein experimentelles Laborverfahren und daher in der Praxis nicht verfügbar.

7. Für die Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos lässt sich für Lp(a) kein unterer Schwellenwert im Sinne eines Normalwerts festlegen. Welche Lp(a)-Werte werden in der Regel als **unkritisch** angesehen?

- a) Werte unter 30 mg/dL bzw. 62 nmol/L werden in der Regel als unkritisch angesehen.
- b) Werte unter 35 mg/dL bzw. 74 nmol/L werden in der Regel als unkritisch angesehen.
- c) Werte unter 40 mg/dL bzw. 84 nmol/L werden in der Regel als unkritisch angesehen.
- d) Werte unter 45 mg/dL bzw. 95 nmol/L werden in der Regel als unkritisch angesehen.
- e) Werte unter 50 mg/dL bzw. 105 nmol/L werden in der Regel als unkritisch angesehen.

8. Welche Aussage zur Messung von Lp(a)-Werten ist **falsch**?

- a) Die etablierten Testsysteme messen den Lp(a)-Spiegel je nach Kalibrierung als Partikelzahl in nmol/L oder als Masse in mg/dL.
- b) Eine große Herausforderung bei der Bestimmung der Lp(a)-Spiegel ist die hohe Variabilität des Molekulargewichts aufgrund der unterschiedlichen Isoformen des Lp(a).

- c) In der Praxis verwenden Labore den Umrechnungsfaktor 0,4167 (nmol/L in mg/dL), d. h. Lp(a) in nmol/L $\times$ 0,4167 soll dem Lp(a)-Spiegel in mg/dL entsprechen.
- d) In der Praxis verwenden Labore verbreitet den Umrechnungsfaktor 2,3998 (mg/dL in nmol/L), d. h. Lp(a) in mg/dL $\times$ 2,3998 soll dem Lp(a)-Spiegel in nmol/L entsprechen.
- e) Eine korrekte Umrechnung der Messwerte zwischen der Lp(a)-Masse und der Lp(a)-Partikel ist einfach und unproblematisch möglich.

9. Was gilt **nicht** bezüglich des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen?

- a) Die Betrachtung des gesamten Risikobildes verbessert die Risikoeinschätzung nicht.
- b) Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen steigt kumulativ mit der Anzahl der Risikofaktoren an.
- c) Zur Risikostratifizierung sollten alle verfügbaren Parameter, inklusive Lp(a), einbezogen werden.
- d) Der *Lp(a) Risk and Benefit Calculator* veranschaulicht den Beitrag des Lp(a)-Spiegels zum individuellen Risiko.
- e) Die Bestimmung des Lp(a)-Spiegels allein ist unzureichend, um das individuelle ASCVD-Risiko zu ermitteln.

10. Welche Aussage über die Wirkweise der RNA-Medikamente zur Senkung der Lp(a)-Konzentration ist **korrekt**?

- a) Der Wirkmechanismus von *Small Interfering RNA* (siRNA) und Antisense-Oligonukleotiden (ASO) ist identisch, unterschiedlich ist nur die Wirkdauer.
- b) siRNA sind einzelsträngige Moleküle aus ca. 100 Nukleotiden.
- c) ASO sind doppelsträngige Moleküle aus ca. 100 Nukleotiden pro Strang.
- d) Sowohl siRNA als auch ASO hemmen die Synthese von apo(a) auf der Ebene der mRNA und damit die Grundlage der Komposition von Lp(a)-Partikeln.
- e) Im *RNA-Induced Silencing Complex* (RISC) wird doppelstränge RNA synthetisiert.

Impressum

Autor

Prof. Dr. med. Reinhard Klingel

Apherese Forschungsinstitut, Stadtwaldgürtel 77, 50935 Köln

I. Med. Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz

Interessenkonflikte

Prof. Dr. med. Reinhard Klingel erhielt als Leiter des Apherese Forschungsinstituts finanzielle Mittel für med.-wissenschaftliche Projekte, Durchführung von med.-wiss. Veranstaltungen und Beratung, Vortragshonorare und Reisekosten von den Firmen Diamed, Köln und Asahi Kasei Medical, Tokyo.

Mitglied in Gremien: Leitlinienkomitee der *American Society for Apheresis* (ASFA); Kommission Therapeutische Apherese der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN); Wissenschaftlicher Beirat der Lipid-Liga inkl. des Deutschen Lipoproteinapherese-Registers; Wissenschaftlicher Beirat der Internationalen Patientenorganisation für die Refsum-Erkrankung *GlobalDARE*.

Redaktion & layout

Dr. Meike Siebers & Cristina Garrido

KW MEDIPOINT GmbH, Köln

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Grünwald organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 12.118 € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

Begutachtung

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede*r Gutachter*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.