



In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Oliver Weingärtner, Oldenburg

Lipoprotein(a) als kardiovaskulärer Risikofaktor

Risikostratifizierung und Therapieoptionen

Eleni Pappa, Anja Vogt, Klinikum der LMU München

Obwohl ca. 1,4 Milliarden Menschen weltweit betroffen sind, wird der Beitrag erhöhter Konzentrationen von Lipoprotein(a) [Lp(a)] zum kardiovaskulären Risiko immer noch unterschätzt [1]. Ein Konsensuspapier von 2022 fasst die aktuelle Datenlage zu Lp(a) bezüglich der Pathogenese, Diagnostik und Therapieempfehlungen zusammen [2].

Hintergrund und Genetik

Lp(a) besteht aus einem low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)-Partikel, an das ein Plasminogen-ähnliches Glykoprotein, das Apolipoprotein(a) [Apo(a)], durch eine einzelne Disulfidbindung gebunden ist. Apo(a) wird durch das *LPA*-Gen kodiert und ist hochgradig polymorph. Die Grundlage für die Größenheterogenität von Apo(a) ist die Variation der Kopienzahl einer der Proteindomänen, Kringle IV Typ 2 (KIV-2), die in 5–50 identisch wiederholten Kopien vorliegen kann. Darüber hinaus ist Lp(a) aufgrund seines LDL-C-Anteils proinflammatorisch und fördert Atherosklerose bei hohen Plasmaspiegeln. Wie LDL-C dringt Lp(a) in den subendothelialen Raum der Arterienwand ein, wo es zurückgehalten werden kann.

Eine Schlüsselrolle bei den proatherogenen Eigenschaften von Lp(a) kann auch den enthaltenen oxidierten Phospholipiden (OxPL) zugeschrieben werden, die vorzugsweise mit diesem Lipoprotein assoziiert sind und eine Vielzahl von proinflammatorischen Effekten haben. Klinische Studien stützen die Hypothese, dass das Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen im Zusammenhang mit Lp(a) zumindest teilweise durch seinen OxPL-Inhalt getrieben wird. OxPL kann ebenfalls er-

heblich zum erhöhten Risiko einer Aortenstenose im Zusammenhang mit Lp(a) beitragen [3]. Aufgrund der strukturellen Homologie von Apo(a) zu Plasminogen ging man lange davon aus, dass Lp(a) die Fibrinolyse nachteilig beeinflusst und thrombogene Wirkungen habe [4]. Neuere Daten unterstützen diese Ansicht nicht mehr [2].

Ergebnisse epidemiologischer Datenbanken, mendelscher Randomisierungsstudien und genomweite Assoziationsstudien zeigen die Rolle von Lp(a) als kausalem Risikofaktor für ein erhöhtes Risiko für Atherosklerose-bedingte kardiovaskuläre Krankheiten [2].

Epidemiologische Studien deuten auf eine log-lineare Beziehung zwischen zirkulierendem Lp(a) und kardiovaskulärem Risiko hin, das von anderen Lipidparametern und kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängig ist.

Mendelsche Randomisierungsstudien zeigen, dass die lebenslange Exposition gegenüber höheren Lp(a)-Spiegeln ursächlich mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist [5]. Auch ist der kausale Zusammenhang von Lp(a) mit dem kardiovaskulären Risiko proportional zum absoluten Anstieg des Plasma-Lp(a), und es gibt keinen Schwellenwert. Personen mit extrem hohen Lp(a)-Spiegeln (d.h. >180 mg/dl; 64,2 mmol/l) haben möglicherweise ein erhöhtes Lebenszeitrisko für kardiovaskuläre Ereignisse, ähnlich dem von Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie [6].

Nach genomweiten Assoziationsstudien stehen *LPA*-Varianten in engem Zusammenhang mit erhöhtem Lp(a) und einem höheren kardiovaskulären Risiko. Daher ist Lp(a) ein wichtiger Risikofaktor

und ein potenzielles Ziel für die Prävention [5].

Lp(a) zur kardiovaskulären Risikostratifizierung

Die Plasma-Lp(a)-Konzentration bleibt im Laufe der Zeit recht stabil, da sie vor allem genetisch definiert ist. Bei jeder Person sollte einmal im Leben das Lp(a) bestimmt werden, um bei einem hohen Lp(a)-Spiegel ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zu identifizieren.

Lp(a) sollte für die Reklassifizierung von Personen im Grenzbereich zwischen moderatem und hohem kardiovaskulärem 10-Jahres-Risiko in Betracht gezogen werden. Darüber hinaus sollte man Lp(a) insbes. bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese für vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen messen.

Es gibt mehrere Methoden zur Bestimmung der Lp(a)-Masse, die aber durch die Variation in der Größe der Apo(a)-Isoform beeinflusst werden [2]. Daher ist es vorzuziehen, die molare Lp(a)-Konzentration (in nmol/l) zu messen [2, 7]. Außerdem gibt es keinen wissenschaftlich korrekten Umrechnungsfaktor von nmol/l in mg/dl. Der Lp(a)-Wert sollte deswegen immer in der Einheit, in der er bestimmt wurde, angegeben werden [2].

Bei direkten Messungen des LDL-C-Gehaltes von Lp(a) wurden große inter- und intraindividuelle Schwankungen zwischen 6 und 60% festgestellt. Deshalb wird empfohlen, den LDL-C-Wert nicht mit einem allgemeinen Faktor zu korrigieren, da dies zu falschen Schlussfolgerungen führen kann [2].

Aktuelle Therapieoptionen

Bisher gibt es keine Medikamente, die den Lp(a)-Spiegel im Plasma spezifisch

Tab. 1: Effekte lipidsenkender Therapieoptionen auf Lp(a); nach [2]

Medikament	Wirkung auf Lp(a)
Statine	neutral bis geringer Anstieg
PCSK9-Inhibitoren	Reduktion um 20–30% abhängig vom Ausgangswert
Inclisiran	Reduktion um ca. 25% abhängig vom Ausgangswert
Lipoprotein-Apherese	
Apherese	akute Senkung um > 60%
neue Entwicklungen	
Apo(a) Antisense Oligonucleotide (ASO)	Reduktion um 80–90%, Endpunktstudie läuft
Apo(a) Small interfering RNA (siRNA)	Reduktion um 80–98%, Endpunktstudie läuft
siRNA SLN360	frühe Studienphase
<small>Lp(a) Lipoprotein(a), PCSK9 Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin-Typ 9, Apo(a) Apolipoprotein(a), ASO Antisense Oligonucleotide, siRNA small interfering RNA</small>	

senken [2]. Es gibt jedoch einige LDL-C-senkende Medikamente, die Lp(a) auf unspezifische Weise beeinflussen (Tab. 1). Statine können zu einer geringen Erhöhung führen, sind zumeist aber neutral, weshalb dies keinen Einfluss auf die Therapie mit Statinen hat [2].

Es wurde berichtet, dass die PCSK9-Hemmung durch die monoklonalen Antikörper Alirocumab und Evolocumab die Plasma-Lp(a)-Konzentration um 20–30% senkt. Eine kürzlich veröffentlichte Post-hoc-Analyse der ODYSSEY-OUTCOMES-Studie mit Alirocumab hat gezeigt, dass die Lp(a)-Senkung einen unabhängigen Beitrag zur Reduzierung von kardiovaskulären Ereignissen leistete [9]. Inclisiran, eine small interfering RNA (siRNA) für das PCSK9-Gen in Hepatozyten, senkt den Lp(a)-Spiegel um bis zu 25% [10]. Die PCSK9-Präparate sind aber nie gezielt mit dieser Fragestellung untersucht worden und daher nicht für die Senkung von Lp(a) zugelassen.

Derzeit die einzige – aber sehr gute – medikamentöse Option für Patienten mit hohem Lp(a)-Spiegeln ist die intensiviertere Behandlung der modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren und vor allem die Senkung des LDL-C. So kann das Gesamtrisikoprofil verbessert werden [2].

Bei Patienten mit sehr hohem Risiko steht die Lipoprotein-Apherese zur Verfügung, für deren Indikationsstellung die Richtlinie des Bundesausschusses beachtet werden muss [11]. Die Lipoprotein-Apherese (LA) senkt Lp(a) akut um > 60% parallel zur Senkung von LDL-C

und im Verlauf sinkt der Vor-Apherese-Wert unter den Ausgangswert ab [8].

Therapieoptionen in Entwicklung

Antisense-Oligonucleotide

Eine starke Reduktion des Lp(a)-Spiegels wurde durch das spezifische Antisense-Oligonucleotid (ASO) gegen Apo(a), Pelacarsen (früher IONIS-APO(a)-LRx oder AKCEA-APO(a)-LRx), erreicht [12]. Bei Studien der Phase I und II senkte diese Antisense-Therapie selektiv und dosisabhängig die Lp(a)-Konzentrationen um bis zu 90% [12]. Auch bei Patienten, die mit Statinen, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren behandelt worden sind, wurden unter AKCEA-APO(a)-LRx dosisabhängige Lp(a)-Reduktionen von bis zu 80% erreicht [13]. Die zulassungsrelevante kardiovaskuläre Endpunktstudie der Phase III Lp(a) HORIZON (NCT04023552), bei der 80 mg Pelacarsen alle vier Wochen versus Placebo verglichen wird, wird zeigen, ob eine Senkung von Lp(a) zu einer kardiovaskulären Risikoreduktion führt.

Small interfering RNA

Olpasiran ist eine N-Acetylgalactosamin-konjugierte small interfering RNA (siRNA), die die LPA-mRNA-Translation in Hepatozyten hemmt [14]. Bei einer Phase-I-Dosisescalationsstudie (NCT 03626662) reduzierte Olpasiran in Dosen von 9–300 mg den Lp(a)-Spiegel um 71–97%. Bei der doppelblinden placebokontrollierten Phase-II-Studie OCEAN(a)-

DOSE (Cardiovascular Events And lipoprotein(a) reduction) wurde Olpasiran subkutan in Dosen von bis zu 225 mg alle 12 Wochen 281 erwachsenen Patienten mit einer Lp(a)-Konzentration von > 150 nmol/l und kardiovaskulärer Erkrankung verabreicht, was zu einer signifikanten Lp(a)-Senkung von bis zu 90% führte [14]. Die Auswirkungen von Olpasiran auf kardiovaskuläre Ereignisse werden in einer Phase-III-Studie (NCT05581303) untersucht.

Eine andere siRNA, SLN360, reduziert die Lp(a)-Konzentration dosisabhängig um bis zu 98% bei einer Phase-I-Studie bei 32 Teilnehmern mit erhöhten Lp(a)-Spiegeln und ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen [15].

Fazit für die Praxis

- Lp(a) ist mit einem erhöhten Risiko für Atherosklerose, kardiovaskuläre Krankheiten und Aortenklappenstenosen assoziiert. Je höher der Wert ist, desto höher ist das Risiko.
- Die Bestimmung des Lp(a)-Spiegels sollte einmal im Leben jeder Person erfolgen, um das kardiovaskuläre Risiko besser einzustufen.
- Lp(a) sollte in der Einheit angegeben werden, mit der die Laborbestimmung erfolgt ist (keine Umrechnung).
- Bei erhöhtem Lp(a) sollte die Reklassifizierung der Risikokategorie erfolgen und insbes. LDL-C gesenkt werden.
- Wenn Lp(a) deutlich erhöht ist und die CVD progredient verläuft, sollte die Indikation für die LA evaluiert werden.
- Die Ergebnisse von klinischen Endpunktstudien mit spezifischen Medikamenten zur Senkung des Lp(a)-Spiegels stehen noch aus.

Literatur

Als Zusatzmaterial in der Onlineversion der Zeitschrift unter <https://doi.org/10.1007/s15027-023-3014-9>



Dr. med. Eleni Pappa
 Medizinische Klinik und Poliklinik IV
 Klinikum der Universität München, LMU München
 Ziemssenstraße 5
 80336 München
 eleni.pappa@med.uni-muenchen.de

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.