

BERICHT

LIPIDE

M. Clodi, Linz



Schon jetzt ist es wichtig, das Lp(a) zu bestimmen

Lipoprotein (a): relevant für die Einschätzung des Gesamtrisikos

Lipoprotein (a) – Lp(a) – ist ein spezielles Cholesterinpartikel mit großer Ähnlichkeit zu LDL-Cholesterin. Im Gegensatz zu LDL-C weist Lp(a) jedoch zwei Apolipoproteine auf, Apolipoprotein B-100 sowie Apolipoprotein (a). Hohes Lp(a) ist ein unabhängiger und kausaler Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Eine spezifische medikamentöse Lp(a)-senkende Therapie mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Outcome-Benefit steht derzeit noch nicht zur Verfügung.

Strukturell besteht Lp(a) aus einem Phospholipid-Layer, aus Triglyzeriden, Cholesterinester, freiem Cholesterin und eben den beiden Apolipoproteinen, erläuterte Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi vom Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Linz im Rahmen seines Vortrags bei der ÖDG-Frühjahrstagung in Linz. Apo(a) ähnelt strukturell stark dem Plasminogen, mit mehrfach wiederholten sogenannten Kringle-Domänen, die eine erhebliche Größen- und Konzentrationsvariabilität bedingen.

Eine besondere Rolle spielt dabei Kringle IV Typ 2 (KIV2), ein bestimmtes strukturelles Motiv (eine Domäne) inner-

halb des Apo(a)-Moleküls. Jede Person hat eine unterschiedliche Anzahl von KIV2-Wiederholungen (meist zwischen 2 und 40), was zu unterschiedlichen Apo(a)-Größen (Isoformgrößen) führt. Wenige KIV2-Repeats führen zu einem kleinen Apo(a), viele KIV2-Repeats bedingen ein großes Apo(a) und damit weniger Partikel bei gleicher Masse. KIV2 ist ein Hauptgrund für die hohe individuelle Variation von Lp(a) im Blut. Die Lp(a)-Konzentration ist zu über 90 % genetisch determiniert (LPA-Gen auf Chromosom 6) und bleibt im Erwachsenenalter weitgehend konstant. Clodi: „Lp(a) ist also hoch oder nicht hoch. Wir wissen aus großen epide-

miologischen Studien, dass Lp(a) ein isolierter kausaler Risikofaktor für Atherosklerose – und damit für KHK, Myokardinfarkt und Schlaganfall – sowie der einzige isolierte Risikofaktor für Aortenklappenstenose ist.“

Effekte auf die Gefäßwand: Lipideinlagerung und Oxidation

Lp(a) hat aufgrund seines LDL-C-ähnlichen Partikels atherogene Eigenschaften. Dies trifft besonders auf ein kleines Apo(a) (wenige KIV2-Repeats) zu, während großes Apo(a) (viele KIV2-Repeats) ein niedrigeres Risiko bedingt. Lp(a) fördert die Retention und Akkumulation von Lipiden in der arteriellen Intima sowie an Aortenklappen und trägt dort zu Lipidablagerung, Entzündung und Kalzifikation bei. Das Risiko steigt mit der Lp(a)-Konzentration und wird zusätzlich durch die Gefäßwandpermeabilität und den Gehalt an oxidierten Phospholipiden (OxPL) beeinflusst. Hinzu kommen proinflammatorische Effekte: OxPL auf Lp(a) fördern Endothelaktivierung, Monozytenrekritierung und inflammatorische Signalwege. Lp(a) ist der wichtigste Träger von OxPL im Plasma.

Dazu Clodi: „Lp(a) ist der wichtigste Träger oxidierter Phospholipide im Plasma. Diese oxidierten Phospholipide tragen wesentlich zu seinen proinflammatorischen, atherogenen und möglicherweise prokalzifizierenden Eigenschaften bei.“

Die Normalwerte in der Bevölkerung hängen stark vom genetischen Background ab. In Europa liegen sie bei 12 mg/dl (29 nmol/l), im Nahen Osten,





in Südostasien oder Afrika liegt dieser Wert z. T. deutlich höher. In Europa könne man laut Daten aus der Copenhagen General Population Study davon ausgehen, dass bei ca. 20 % der Bevölkerung das Lp(a) über 50 mg/dl liegt, bei 5 % sind es mehr als 100 mg/dl.¹

Das kardiovaskuläre Risiko steigt kontinuierlich mit der Lp(a)-Konzentration. Werte ab etwa 30 mg/dl beziehungsweise 75 nmol/l gelten als erhöht; ab etwa 50 mg/dl beziehungsweise 125 nmol/l liegt eine klinisch relevante Risikoerhöhung vor.^{2,*}

Clodi: „Betrachtet man das Lebenszeitrisiko für atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankungen in Abhängigkeit von den Lp(a)-Konzentrationen, so zeigt sich ein Kontinuum mit steigendem Risiko bei steigendem Lp(a).“ Studiendaten zeigen, dass das kardiovaskuläre Risiko bei einem Lp(a) über 50 mg/dl selbst dann erhöht ist, wenn keine weiteren Risikofaktoren vorliegen. Assoziationen bestehen mit Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und besonders stark ausgeprägt mit der Aortenklappenstenose.³ Clodi: „Bei Personen mit Aortenklappenstenose sollte man daher unbedingt Lp(a) bestimmen.“ Eine 30-Jahres-Auswertung der Women's Health Study zeigte für erhöhtes Lp(a) einen ähnlich ungünstigen Effekt wie für erhöhtes LDL oder erhöhtes hochsensitives CRP.⁴

Lp(a)-Messung zur allgemeinen Risikoabschätzung

Lange Zeit war das Lipoprotein ein Lipidparameter, der nur in spezialisierten Zentren bestimmt wurde. Angesichts der immer besser verstandenen pathologischen Bedeutung ist Lp(a) nun in den Fokus gerückt und wird bei kardiovaskulären Patienten nun auch im klinischen Alltag häufig bestimmt und berücksichtigt.

Grundsätzlich wird eine Lp(a)-Messung bei allen Erwachsenen mindestens einmal im Leben empfohlen. Mit Priorität sollten Hochrisikopopulationen wie zum Beispiel Patient:innen mit Diabetes mellitus getestet werden. Bei Menschen mit Diabetes ist die Bestimmung besonders relevant, weil ein erhöhtes

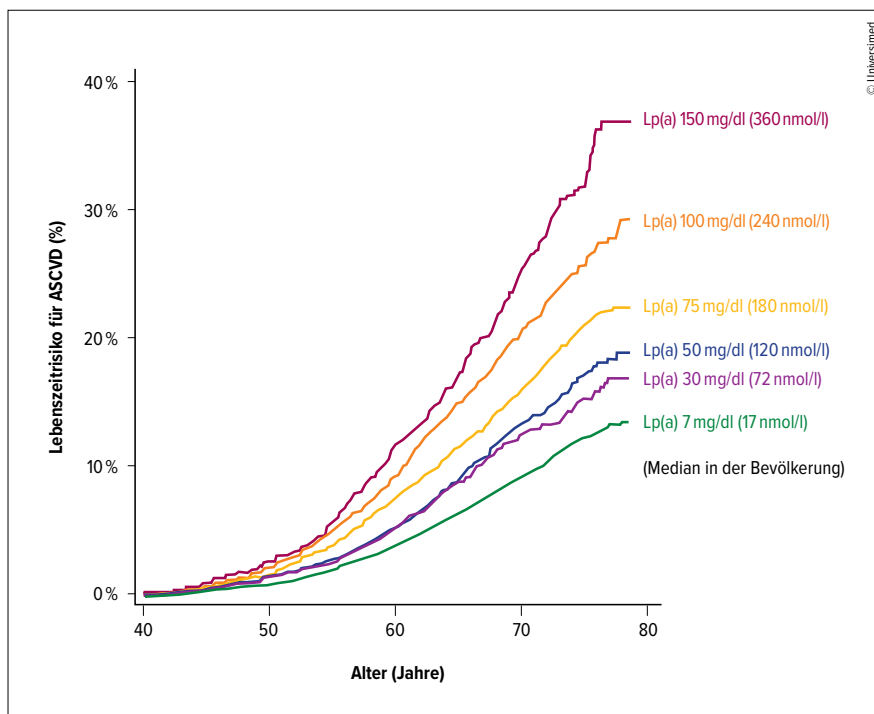


Abb. 1: Lebenszeitrisiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (ASCVD) in Abhängigkeit von der Lp(a)-Konzentration (modifiziert nach Kronenberg 2022)²

Lp(a) zusätzlich zum bereits bestehenden kardiovaskulären Risiko berücksichtigt werden muss. Auch bei vorzeitiger kardiovaskulärer Erkrankung in der Familienanamnese

sowie bei fortschreitender KHK trotz optimaler Senkung des LDL-C sollte Lp(a) bestimmt werden. Allerdings verwies Clodi auf Daten aus einem großen Wiener Laborverbund, die zeigen, dass nur bei zwei Prozent der Patient:innen Lp(a) bestimmt wurde.

Da es aktuell keine spezifische Therapie für erhöhtes Lp(a) gibt, muss der Wert im Zusammenhang mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gesehen werden, von denen es modifizierbare wie LDL-C, Triglyzeride, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Übergewicht, Alkohol und Mangel an körperlicher Aktivität sowie nicht modifizierbare wie Familienanamnese, Alter und Geschlecht gibt. Clodi: „Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sind erhöhte Lp(a)-Werte nicht häufiger; die mittleren Konzentrationen können sogar etwas niedriger sein. Liegt jedoch ein erhöhtes Lp(a) vor, trägt es zusätzlich zum bereits erhöhten kardiovaskulären Gesamtrisiko bei.“

AM WEG ZUM NIEDRIGEN LDL-C UND CV-RISIKO

1x tgl. **NILEMDO®** / **NUSTENDI®** 1,2

Erstverordnung auch durch Allgemeinmediziner:innen möglich³

¹ Regeltext lt. Erstattungskodex (EKO) i. d. g. F.; 1. NILEMDO® Fachinformation, Stand: 01/2026; 2. NUSTENDI® Fachinformation, Stand: 01/2026.

NILEMDO® (bempedoic acid) **NUSTENDI®** (bempedoic acid and ezetimibe)

Daiichi-Sankyo

Fachkurinformation siehe Seite 42



Studiendaten zeigen, dass Personen mit erhöhtem Lp(a) in hohem Maße von einer LDL-C-Senkung mit einem Statin und einem PCSK9-Inhibitor profitieren, während die Kombination von hohem Lp(a) und einem nicht oder unzureichend eingestellten LDL-C mit extrem hohem Risiko assoziiert ist.⁵

Mehrere Lp(a)-Senker in klinischen Studien

Ein Risikorechner unter Einbeziehung von Lp(a) steht im Internet unter <https://www.lpaclinicalguidance.com> kostenlos zur Verfügung. Dieses Tool eigne sich bestens, um Patient:innen die Bedeutung dieses Risikofaktors sowie die Auswirkungen von Modifikationen von LDL-C, Blutdruck, Körpergewicht etc. vor Augen zu führen, so Clodi. Beispielsweise sinkt mit einer Reduktion des systolischen Blutdrucks um 5 mmHg und des LDL-C um 40 mg/dl das Lebenszeitrisko eines Herzinfarkts oder Schlaganfalls um 20%. Clodi: „Das erhöht die Compliance.“

Therapien zur gezielten Senkung von Lp(a) werden derzeit in klinischen Studien untersucht. Pelacarsen ist ein Antisense-Oligonukleotid, das gegen die LPA-mRNA gerichtet ist und dadurch die hepatische Bildung von Apolipoprotein (a) reduziert. Mit Olpasiran und Lepodisiran werden zudem zwei Small-Interfering-RNA-basierte Wirkstoffe zur Senkung von Lp(a) untersucht. Die ausgeprägte Lp(a)-Senkung dieser Substanzen ist in klinischen Studien bereits belegt.

Für Pelacarsen liegen inzwischen erste Topline-Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Outcome-Studie Lp(a)HORIZON

vor. Laut einer Pressemitteilung von Novartis wurde der primäre Endpunkt – die Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber Placebo – trotz wirksamer Senkung des Lp(a) in der Gesamtpopulation nicht erreicht. Die detaillierten Studienergebnisse einschließlich der Subgruppenanalysen sind jedoch noch ausständig; ebenso stehen die wissenschaftliche Präsentation und die Publikation der vollständigen Daten noch bevor. Für Olpasiran und Lepodisiran liegen bislang ebenfalls keine abgeschlossenen kardiovaskulären Outcome-Daten vor.

Eine andere Strategie wird mit dem CETP-Inhibitor Obicetrapib verfolgt. Das Cholesterinester-Transferprotein (CETP) vermittelt den Transfer von Lipidbestandteilen zwischen HDL und VLDL. Durch seine Hemmung steigen die HDL-C-Spiegel, während zugleich LDL-C und in geringerem Ausmaß auch Lp(a) gesenkt werden.

In den Phase-III-Programmen wurde Obicetrapib in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien in einer Population von Patient:innen, die bereits unter maximal tolerierbarer cholesterinsenker Therapie standen, gegen Placebo getestet. In diesen Studien konnte Obicetrapib den LDL-C-Spiegel stärker senken als Placebo. In der TANDEM-Studie zeigte sich unter der Fixkombination aus Obicetrapib und Ezetimib gegenüber Placebo eine numerische Lp(a)-Reduktion von rund 63%. Aufgrund der breiten Konfidenzintervalle war dieser Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant. In größeren Studien und gepoolten Analysen fiel die relative Lp(a)-Senkung geringer aus und war stark vom Ausgangswert abhän-

gig. Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA gab im Juli 2026 eine positive Empfehlung für die EU-Zulassung von Obicetrapib sowie der Fixkombination aus Obicetrapib und Ezetimib ab.⁶ ■

Bericht:
Reno Barth
■1301

Quelle:

42. ÖDG-Frühjahrstagung 2026, Vortrag „Lp(a) im Fokus – Konsequenzen der Bestimmung – mögliche Therapien“ von Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi am 21. Mai in Linz

Überprüfung:

Bericht geprüft und freigegeben von Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi

Anmerkung:

* Es gibt keine exakte Umrechnung zwischen mg/dl und nmol/l. Eine allgemeingültige Umrechnung ist wegen der unterschiedlichen Apo(a)-Isoformgrößen nicht möglich.

Literatur:

1 Nordestgaard BG et al.: Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J 2010; 31(23): 2844-53 2 Kronenberg F et al.: Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J 2022; 43(39): 3925-46 3 Perrot N 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 4 Ridker PM et al.: Inflammation, cholesterol, lipoprotein(a), and 30-year cardiovascular outcomes in women. N Engl J Med 2024; 391(22): 2087-97 5 MacDougall DE et al.: Lipoprotein(a) and recurrent atherosclerotic cardiovascular events: the US Family Heart Database. Eur Heart J 2025; 46(44): 4762-75 6 Saraju A et al.: Fixed-dose combination of obicetrapib and ezetimibe for LDL cholesterol reduction (TANDEM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2025; 405(10491): 1757-68