

Lp(a)-Therapie: Indikation?

Lp(a)-Therapie: Indikation?

Lp(a)-Therapie bei isolierter Erhöhung – Evidenzübersicht

Ausgangsfragestellung

Ist für einen 60-jährigen asymptomatischen Mann mit isoliert erhöhtem Lipoprotein(a) [Lp(a)] und ansonsten optimalem Risikoprofil (Normalgewicht, Nichtraucher, alkoholabstinent, sportlich aktiv) eine spezifische Therapie indiziert?

Zusammenfassung der Evidenz

Leitlinienlage

Die 2025 Focused Update der ESC/EAS-Leitlinien zur Dyslipidämie-Management empfiehlt, Lp(a) bei jedem Erwachsenen **mindestens einmal im Leben** zu bestimmen. Ein Wert über **50 mg/dL (105 nmol/L)** gilt als kardiovaskulärer Risikoverstärker (*risk-enhancing factor*). Diese Empfehlung trägt die Klasse IIa mit Evidenzgrad B.

Für Patienten in der **Primärprävention ohne weitere Risikofaktoren** – also genau der hier beschriebene Fall – wird jedoch **keine spezifische Lp(a)-senkende Pharmakotherapie** empfohlen. Die Leitlinien formulieren vorsichtig: In Abwesenheit spezifischer Lp(a)-Therapien sei ein frühes Risikofaktormanagement und eine intensivere LDL-C-Senkung “reasonable”, sofern das absolute Risiko hoch genug sei.

Die 2019er Leitlinien verwiesen auf einen Grenzwert von **>180 mg/dL (>430 nmol/L)**, ab dem ein lebenslanges Risiko äquivalent zur heterozygoten familiären Hypercholesterinämie vorliegt.

Verfügbare Therapieoptionen und deren Limitationen

Statine haben praktisch keinen Effekt auf Lp(a). Mehrere Meta-Analysen zeigen sogar eine leichte Erhöhung um 10–20 % unter Statintherapie. Die klinische Relevanz dieser Erhöhung ist umstritten; eine chinesische Kohortenstudie bei 488 Patienten mit koronarer Herzkrankheit fand, dass nur eine **schwere Erhöhung** (oberstes Quartil, $\geq 10,1$ mg/dL Anstieg) mit einem erhöhten Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert war (HR 2,29; 95 %-KI 1,36–3,84). Für asymptomatische Patienten ohne Risikofaktoren fehlen vergleichbare Daten völlig.

PCSK9-Inhibitoren (Evolocumab, Alirocumab) senken Lp(a) in Placebo-kontrollierten Studien um etwa 20–32 %. Die Zulassung beschränkt sich jedoch auf Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko (etablierte Herz-Kreislauf-Erkrankung oder familiäre Hypercholesterinämie). Die Outcome-Evidenz stammt ausschließlich aus Sekundärpräventionsstudien (FOURIER, ODYSSEY Outcomes). Eine post-hoc-Analyse der ODYSSEY-Outcomes-Studie zeigte bei Patienten mit rezentem akuten Koronarsyndrom und LDL-C nahe 70 mg/dL: Bei Lp(a) über dem Median (13,7 mg/dL) reduzierte Alirocumab das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse signifikant (Hazard-Ratio 0,68; 95 %-Konfidenzintervall 0,52–0,90), bei niedrigerem Lp(a) jedoch nicht (HR 1,11; 95 %-KI 0,83–1,49). Die Interaktion war signifikant (Pinteraction = 0,017). Bei höherem LDL-C zeigte sich ein konsistenter Benefit unabhängig vom Lp(a). Diese Daten stammen aus einer exploratorischen Subgruppenanalyse ohne Adjustierung für multiples Testen bei einer Sekundärpräventionspopulation und lassen sich nicht auf asymptomatische Patienten übertragen.

Inclisiran (ein siRNA-Therapeutikum gegen PCSK9) senkte in einer russischen Beobachtungsstudie Lp(a) um 54,7 %, ist aber ebenfalls nicht für isolierte Lp(a)-Erhöhungen ohne weiteres Risiko zugelassen.

Niacin senkt Lp(a) um etwa 20–30 %, konnte in großen Outcome-Studien (AIM-HIGH, HPS2-THRIVE) jedoch keinen klinischen Benefit zeigen und wird wegen Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen.

Spezifische Lp(a)-Senker: Hohe Wirksamkeit, fehlende Outcome-Evidenz

Antisense-Oligonukleotide und siRNA-Therapien, die gezielt die Apolipoprotein(a)-Produktion in der Leber hemmen, senken Lp(a) um **>80–90 %**:

- **Pelacarsen** (GalNAc-konjugiertes Antisense-Oligonukleotid): In der Phase-2-Studie senkte es Lp(a) dosisabhängig um 35–80 %. Das Phase-3-Outcome-Trial **Lp(a)HORIZON** (8.323 Patienten mit etablierter Herz-Kreislauf-Erkrankung

und Lp(a) ≥ 70 mg/dL) testet monatliche 80 mg Pelacarsen gegen Placebo. Primärer Endpunkt ist ein kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, dringende Koronarrevaskularisation). Das Studienprotokoll schreibt eine Follow-up-Dauer von etwa 6 Jahren vor; Ergebnisse liegen derzeit nicht vor.

- **Olpasiran und Lepodisiran** (siRNA-Therapeutika): Meta-Analysen von Phase-2-Daten zeigen eine gepoolte Lp(a)-Senkung um 94,5 %. Auch hier laufen große Outcome-Studien (OCEAN(a)-Outcomes für Olpasiran, ACCLAIM-Lp(a) für Lepodisiran), deren Ergebnisse noch ausstehen. Bemerkenswert ist, dass **ACCLAIM-Lp(a)** der erste Phase-3-Trial mit einem Primärpräventionsarm ist (Patienten ≥ 55 Jahre mit atherosklerotischer Erkrankung, aber ohne klinisches Ereignis).
- **Muvalaplin** (orales kleines Molekül): Ein neu entwickelter oraler Hemmstoff der Lp(a)-Bildung, der die Interaktion zwischen Apo(a) und ApoB blockiert. In der Phase-2-Studie (KRAKEN) senkte es Lp(a) um 47,6–85,8 % (abhängig von der Dosis und dem Assay). Ein orales Medikament hätte potenzielle Vorteile hinsichtlich Akzeptanz, Kosten und Compliance.

Kritisch: Alle diese Outcome-Triale sind **Sekundärpräventionsstudien** bei Patienten mit bereits manifester Herz-Kreislauf-Erkrankung. Es gibt kein RCT, das spezifische Lp(a)-Senker bei asymptomatischen Patienten ohne weitere Risikofaktoren untersucht.

Lp(a) und subklinische Atherosklerose

Die BioHEART-CT-Studie zeigte, dass Lp(a) gerade bei Personen ohne modifizierbare Risikofaktoren zu einer relevanten Risikoneu-Einstufung führt (Net Reclassification Index 42 %). Eine Meta-Analyse bestätigte die Assoziation mit koronarer Verkalkung, wies jedoch auf hohe Heterogenität ($I^2 = 79$ %) und ein sehr niedriges Evidenzniveau hin. Diese Daten belegen die Atherogenität von Lp(a), aber nicht, dass eine medikamentöse Lp(a)-Senkung bei asymptomatischen Patienten klinische Ereignisse verhindert.

Methodische Widersprüche, statistische Schwächen und Verzerrungen

Fehlende randomisierte Evidenz: Es gibt kein RCT zur spezifischen Lp(a)-Therapie bei asymptomatischen Patienten in der Primärprävention. Alle

verfügbaren Outcome-Daten stammen aus Post-hoc-Analysen oder Sekundärpräventionsstudien, die nicht für Lp(a) als primären Stratumfaktor randomisiert waren.

Sekundärpräventionsbias: Die HORIZON-Studie schließt ausschließlich Patienten mit Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit ein. Die Generalisierbarkeit auf einen asymptomatischen 60-Jährigen ist methodisch nicht gegeben.

Surrogatmarker-Problem: Die Assoziation zwischen Lp(a) und koronarer Verkalkung (CAC-Score) belegt zwar Atherogenität, sagt jedoch nichts darüber aus, ob die Kenntnis oder Senkung dieses Wertes die klinische Prognose verbessert. CAC-Score und Plaque-Volumen sind Surrogatmarker mit begrenzter klinischer Validierung für Therapieentscheidungen in der Primärprävention.

Heterogenität in Lp(a)-Studien: Die Meta-Analyse von Martignoni et al. zeigte eine I^2 von 79 % für den Endpunkt $CAC > 0$ – die Studien sind methodisch heterogen (unterschiedliche Lp(a)-Assays, Cut-offs, Populationen).

Statin-paradox: Während Statine LDL-C stark senken und kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren, haben sie keinen oder einen leicht erhöhenden Effekt auf Lp(a). Die mechanistische Erklärung (gleichzeitige Hochregulation von LDL-Rezeptor und PCSK9 durch Statine) ist plausibel, die klinische Konsequenz für asymptomatische Patienten bleibt jedoch unklar.

Konflikte der Interessen: Die HORIZON-Studie wird von Novartis gesponsert; mehrere Autoren sind Novartis-Mitarbeiter oder beraten das Unternehmen. Die PCSK9-Studien wurden von Amgen finanziert. Dies ist bei Pharmakotherapiestudien Standard, erfordert aber eine kritische Bewertung der Primärpublikationen.

Evidenzstärke

Aspekt	Evidenz	Bewertung
Lp(a) als unabhängiger Risikofaktor	Konsistent aus epidemiologischen und mendelianischen Randomisierungsstudien	Hoch
Lp(a)-Senkung reduziert kardiovaskuläre Ereignisse	Keine RCT-Ergebnisse verfügbar (HORIZON, OCEAN(a) laufen)	Nicht belegt
PCSK9-Inhibitoren senken Lp(a)	Mehrere RCTs, konsistente Ergebnisse (20–32 % Senkung)	Hoch

Aspekt	Evidenz	Bewertung
Spezifische Lp(a)-Senker (Pelacarsen etc.) senken Lp(a)	Phase-2-Studien, Lp(a)-Senkung >80 %	Hoch
Therapieindikation bei isoliert erhöhtem Lp(a) in Primärprävention	Keine RCTs, Leitlinien geben keine spezifische Empfehlung	Sehr niedrig
Statintherapie bei isoliert erhöhtem Lp(a)	Kein Effekt auf Lp(a), leichte Erhöhung möglich	Moderat

Fazit zur Ausgangsfragestellung

Für den beschriebenen 60-jährigen asymptomatischen Mann mit **isolierter Lp(a)-Erhöhung** und ansonsten optimalem Risikoprofil besteht derzeit **keine zwingende Leitlinien-Indikation für eine spezifische Lp(a)-senkende Pharmakotherapie**.

Die aktuellen ESC/EAS-Leitlinien (2025) empfehlen für diese Patientengruppe weder eine Statintherapie allein aufgrund des Lp(a)-Wertes noch den Einsatz von PCSK9-Inhibitoren oder experimentellen Lp(a)-Senkern. Ein frühes Risikofaktormanagement (Lebensstil) wird empfohlen; ob eine intensivierete LDL-C-Senkung sinnvoll ist, hängt vom absoluten Gesamtrisiko ab – bei optimalem Profil und fehlenden weiteren Risikofaktoren liegt dieses Risiko typischerweise in der niedrigen Kategorie.

Klinisch-pragmatische Einordnung: Bei sehr hohem Lp(a) (>180 mg/dL bzw. >430 nmol/L) oder wenn zusätzliche Risikofaktoren hinzutreten, kann eine intensivierete Prävention diskutiert werden. Ein nicht-contrastmittelgestützter **Koronarkalk-Score (CAC-Score)** kann im Rahmen einer *shared decision making*-Beratung erwogen werden, um das subklinische Atheroskleroserisiko zu stratifizieren. Ein CAC-Score von 0 stratifiziert mit hoher negativer prädiktiver Wertigkeit (>95 %), während ein CAC-Score >100 die Indikation für intensivierete Prävention ändern würde. **Limitation:** Ein CAC-Score von 0 eliminiert das mit erhöhtem Lp(a) assoziierte Risiko nicht vollständig, da Lp(a) auch über nicht-atherosklerotische Mechanismen (prothrombotisch, proinflammatorisch) kardiovaskuläre Ereignisse fördert. Insbesondere bei jüngeren Erwachsenen kann ein CAC-Score von 0 das lebenslange Risiko unterschätzen und falsche Sicherheit vermitteln.

Die Entscheidung über eine zukünftige spezifische Lp(a)-Therapie muss abgewartet werden, bis die Ergebnisse der großen Outcome-Triale (HORIZON für Pelacarsen, OCEAN(a) für Olpasiran, ACCLAIM-Lp(a) für Lepodisiran) vorliegen. Während HORIZON und OCEAN(a) reine Sekundärpräventionsstudien sind, umfasst

ACCLAIM-Lp(a) erstmals auch einen Primärpräventionsarm (Patienten ≥ 55 Jahre mit subklinischer Atherosklerose ohne vorheriges Ereignis). Erst wenn diese Daten vorliegen, lässt sich bewerten, ob eine spezifische Lp(a)-Therapie bei asymptomatischen Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung sinnvoll ist.

Literaturverzeichnis

Baragetti A, Da Dalt L, Norata GD. New insights into the therapeutic options to lower lipoprotein(a). *Eur J Clin Invest*. 2024;54(6):e14254. doi:10.1111/eci.14254. PMID: 38778431. Volltext.

Cho L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Landmesser U, Tsimikas S, Blaha MJ, 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;287:1-9. doi:10.1016/j.ahj.2025.03.019. PMID: 40185318. Volltext.

Desai NR, Kohli P, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somaratne R, Zhou J, et al. AMG145, a Monoclonal Antibody Against Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9, Significantly Reduces Lipoprotein(a) in Hypercholesterolemic Patients Receiving Statin Therapy. *Circulation*. 2013;128(9):962-969. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001969. PMID: 23884353. Volltext.

Faisal A, Basit A, Iftikhar A, Saifullah M, Rehman MK. Lepodisiran: From genetic targeting to cardiovascular promise: A detailed narrative review of the literature. *World J Cardiol*. 2025;17(8):109657. doi:10.4330/wjc.v17.i8.109657. PMID: 40949934. nur Abstract.

Fathieh S, Tang O, Gray MP, Zanchin C, Vernon ST, Genetzakis E, et al. Evaluating the role of lipoprotein(a) in enhancing risk stratification for the presence and extent of subclinical coronary artery disease burden: a BioHEART-CT study. *Eur J Prev Cardiol*. 2025. doi:10.1093/eurjpc/zwaf323. PMID: 40458002. Volltext.

Hardy J, Niman S, Goldfaden RF, Ashchi M, Bisharat M. A Review of the Clinical Pharmacology of Pelacarsen: A Lipoprotein(a)-Lowering Agent. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(6):629-643. doi:10.1007/s40256-021-00499-1. PMID: 34490591. nur Abstract.

Hippe DS, Phan BAP, Sun J, Isquith DA, O'Brien KD, Crouse JR, et al. Lp(a) (Lipoprotein(a)) Levels Predict Progression of Carotid Atherosclerosis in Subjects With Atherosclerotic Cardiovascular Disease on Intensive Lipid Therapy.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018;38(3):673-678. doi:10.1161/ATVBAHA.117.310368. PMID: 29301785. Volltext.

Iatan I, Guan M, Humphries KH, Yeoh E, Mancini GBJ. Atherosclerotic Coronary Plaque Regression and Risk of Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Updated Meta-Regression Analysis. *JAMA Cardiol.* 2023;8(10):937-945. doi:10.1001/jamacardio.2023.2731. Volltext.

Kaiser Y, Daghem M, Tzolos E, Meah MN, Doris MK, Moss AJ, et al. Association of Lipoprotein(a) With Atherosclerotic Plaque Progression. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(3):223-233. doi:10.1016/j.jacc.2021.10.044. PMID: 35057907. Volltext.

Katsiki N, Vráblík M, Banach M, Gouni-Berthold I. Lp(a)-Lowering Agents in Development: A New Era in Tackling the Burden of Cardiovascular Risk? *Pharmaceuticals.* 2025;18(5):753. doi:10.3390/ph18050753. PMID: 40430570. Volltext.

Koschinsky ML, Bajaj A, Boffa MB, Dixon DL, Ferdinand KC. A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice. *J Clin Lipidol.* 2024;18(2):e195-e213. doi:10.1016/j.jacl.2024.03.001. PMID: 38565461. Volltext.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455. Volltext.

Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025;46(42):4359-4378. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190. Volltext.

Martignoni FV, Júnior JER, Marques IR, Gomes C, Moreira VCS, De Souza IAF, et al. The association of lipoprotein(a) and coronary artery calcium in asymptomatic patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31(6):732-741. doi:10.1093/eurjpc/zwae043. PMID: 38300625. Volltext.

Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Blom D, Seidah NG, et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J Lipid Res.* 2016;57(7):1086-1096. doi:10.1194/jlr.P065334. PMID: 27102113. Volltext.

Sapina AI, Varlamova YY, Papyrina MG, Bezmyanny AS, Kordzaya EL. Evaluation of lipoprotein(a) — a novel cardiovascular risk factor in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases receiving PCSK9-targeted therapy in

Russian real-world practice. *Russ J Cardiol.* 2024;(7):6177. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6177. Volltext.

Schwartz GG, Szarek M, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, Jukema JW, et al. Lipoprotein(a) and Benefit of PCSK9 Inhibition in Patients With Nominally Controlled LDL Cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(5):421-433. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.102. PMID: 34325831. Volltext.

Shokravi A, Singh R, Sharma S, Taleghani M. Abstract 4369873: LPA-Targeted siRNAs Lower Lp(a) by Over 90%: A Meta-Analysis of Olpasiran, Lepodisiran, and Zerlasiran. *Circulation.* 2025;152(Suppl_3). doi:10.1161/circ.152.suppl_3.4369873. nur Abstract.

Ueki Y, Itagaki T, Kuwahara K. Lipid-lowering Therapy and Coronary Plaque Regression. *J Atheroscler Thromb.* 2024;31(11):1479-1495. doi:10.5551/jat.RV22024. PMID: 39111840. Volltext.

Zhu L, Fang Y, Gao B, Jin X, Zheng J, He Y, et al. Effect of an increase in Lp(a) following statin therapy on cardiovascular prognosis in secondary prevention population of coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):486. doi: 10.1186/s12872-022-02932-y. PMID: 36348286. Volltext.

Suchstrategie und Datengrundlage

Bibliotheksrecherche: Durchsucht wurden die Zotero-Sammlung „Therapie“ (enthält 10 zuvor identifizierte Arbeiten aus der Sammlung „Indikationen“ sowie 6 neu importierte externe Arbeiten) und die übergeordneten Ordner. Zusätzlich erfolgte eine externe Suche in OpenAlex nach aktuellen Leitlinien, Outcome-Trial-Protokollen und Reviews zur Lp(a)-Therapie (Stand Mai 2026).

Ausgewertet wurden 20 Quellen, davon 17 mit Volltext und 3 mit Abstract-only (Faisal et al. 2025, Hardy et al. 2021, Shokravi et al. 2025). Keine der zitierten Arbeiten wurde zurückgezogen.

Recherchedatum: 9. Mai 2026.

Diese KI-Literaturrecherche wurde nicht geprüft. Keine Gewähr auf inhaltliche Richtigkeit. Technische Details zu den Recherchertools: [Zotero und KI-Plugins: State of the Art April 2026](#)

Created by Beaver · [Open Message](#)

Edited by Beaver · [Chat 1](#)