

Indumathi Chennamsetty, Hubert Scharnagl, Marcus E. Kleber, Winfried März\*  
und Gert M. Kostner

# Lipoprotein(a): wann messen, wie behandeln?

## Lipoprotein(a): when to measure and how to treat?

DOI 10.1515/labmed-2015-0002

Eingang 6.1.2015; Akzeptanz 28.1.2015; vorab online veröffentlicht  
14.3.2015

**Zusammenfassung:** Lipoprotein(a) [Lp(a)] ist eines der atherogensten Lipoproteine. Es besteht aus einem *low density lipoprotein* (LDL)-Partikel und dem spezifischen Glykoprotein Apo(a). Apo(a) ist homolog zu Plasminogen, weist jedoch im Gegensatz dazu einen spezifischen Größenpolymorphismus auf. Er beruht darauf, dass die Anzahl von Kringle-IV (K-IV) Domänen zwischen zwei und etwa 50 schwankt. Apo(a) wird fast nur in der Leber synthetisiert, wobei bis heute noch nicht eindeutig geklärt ist, ob Apo(a) und LDL intrazellulär oder im zirkulierenden Blut verknüpft werden. Die Lp(a)-Plasmakonzentration ist rechtsschief verteilt und reicht von weniger als 1 mg/dL bis mehr als 200 mg/dL. Sie ist zu 90 Prozent genetisch determiniert; die Anzahl an K-IV repeats korreliert invers mit der Konzentration von Lp(a). Im Apo(a)-Promoter befinden sich zahllose Bindungsstellen für

Transkriptionsfaktoren und nukleäre Rezeptoren, wobei jene für HNF4α eine der wichtigsten ist. Die Bindung von HNF4α wird durch die Aktivierung von FXR unterdrückt, was zu einer signifikanten Reduktion der Apo(a)-Biosynthese führt. Neuere große epidemiologische Studien lassen keinen Zweifel daran, dass Lp(a) ein kausaler Risikofaktor für KHK und Herzinfarkt ist, weshalb neue Ansätze erforscht werden, erhöhte Lp(a)-Konzentrationen medikamentös zu korrigieren. Unter den zugelassenen Lipidsenkern senkt nur Nikotinsäure, dessen molekulare Wirkweise wir kürzlich aufklären konnten, in konsistentem und klinisch bedeutsamem Ausmaß das Lp(a). Neue Medikationen die sich derzeit in Klinischen Tests befinden, unter ihnen CETP-Inhibitoren, PCSK9 Antikörper, der MTP Hemmer Lomitapide und Antisense-Oligonukleotide, erscheinen vielversprechend. Das spezifisch gegen die mRNA des Apo(a) gerichtete Antisense-Oligonukleotide APO(a)<sub>Rx</sub>® von ISIS weist die stärkste Wirkung auf. Es eröffnet die Möglichkeit, den Effekt einer selektiven Absenkung des Lp(a) auf klinische Ereignisse zu untersuchen. Lp(a) ist ein wichtiger Parameter zur Ermittlung des Risikos für Atherosklerose. Die Bestimmung im klinischen Labor war für lange Zeit nicht standardisiert. Neue Analysenmethoden, vor allem Enzymimmunoassays mit monoklonalen Antikörpern, die nur ein Epitop im Apo(a) erkennen, sowie nephelometrische und turbidimetrische Methoden, könnten jedoch potentiell vergleichbare Resultate in unterschiedlichen Laboren generieren.

**\*Korrespondenz:** Winfried März, Synlab Akademie, P5,7,  
68165 Mannheim, Germany, Tel.: +49 621 43179432,  
Fax: +49 621 43179433, E-Mail: winfried.maerz@synlab.com;  
Klinisches Institut für Medizinische und Chemische  
Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz, Österreich;  
Medizinische Klinik V (Nephrologie, Hypertensiologie,  
Rheumatologie, Endokrinologie, Diabetologie), Medizinische  
Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Deutschland; and  
Synlab Akademie, Synlab Services GmbH, Mannheim, Deutschland  
**Indumathi Chennamsetty:** Stanford Cardiovascular Medicine,  
Stanford, CA, USA

**Hubert Scharnagl:** Klinisches Institut für Medizinische und  
Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz,  
Österreich

**Marcus E. Kleber:** Medizinische Klinik V (Nephrologie,  
Hypertensiologie, Rheumatologie, Endokrinologie, Diabetologie),  
Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg,  
Deutschland

**Gert M. Kostner:** Institut für Biochemie, Medizinische Universität  
Graz, Österreich

**Schlüsselwörter:** Atherosklerose; Fibrinolyse; koronare  
Herzerkrankung; medikamentöse Behandlung; Metabo-  
lismus; Referenzwerte.

**Abstract:** Lipoprotein(a) [Lp(a)] is one of the most athero-  
genic lipoproteins consisting of a low-density lipoprotein  
particle and the specific glycoprotein apo(a). Apo(a) is  
homologous to plasminogen yet in contrast exhibits a spe-  
cific size polymorphism. This polymorphism is due to the

fact that the number of kringle-IV (K-IV) repeats ranges between two and approximately 50. Apo(a) is synthesized almost exclusively in the liver, and there is still some discussion going on whether the assembly of Lp(a) occurs intracellularly or in the circulating blood. The plasma Lp(a) concentration is markedly skewed to the right and extends from <1 mg/dL to more than 200 mg/dL. This concentration is up to more than 90% genetically determined and correlates inversely with the number of K-IV repeats. In the apo(a) promoter there are numerous response elements for transcription factors and nuclear receptors, whereby the hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  (HNF4 $\alpha$ ) binding sequence is the most important one. Activation of farnesoid-X receptor (FXR) causes the dissociation of HNF4 $\alpha$  from its response element and in turn a significant down regulation of apo(a) transcription. Recent large epidemiological studies document beyond any doubt that Lp(a) is an independent causal risk factor for coronary heart disease and myocardial infarction. Hence, novel approaches to correct elevated Lp(a) are under investigation. Among the established lipid-lowering drugs, only nicotinic acid lowers Lp(a) in a consistent and clinically relevant fashion, and we recently elucidated the molecular mechanism underlying this effect. Novel medicines in clinical trials include cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitors, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) antibodies, the microsomal triglyceride transport protein (MTP) inhibitor lomitapide and anti-sense oligonucleotides. APO(a)<sub>Rx</sub><sup>®</sup>, an antisense oligonucleotide, which is specifically directed against the mRNA for apo(a), has the strongest effect on Lp(a). It offers the opportunity to examine the impact of selective Lp(a) lowering on clinical events. Lp(a) emerged as an important screening parameter to assess the risk for atherosclerosis. Its quantitation in the clinical laboratory had not been standardized for a long period of time. New commercial methods, in particular enzyme immunoassays with monoclonal antibodies that recognize single epitopes in apo(a), or nephelometric and turbidimetric assays hold the potential to warrant comparable results in different laboratories.

**Keywords:** atherosclerosis; coronary heart disease; drug treatment; fibrinolysis; metabolism; reference values.

## Einleitung

Lipoprotein(a) [Lp(a)] ist seit den frühen 60iger Jahren bekannt und seine Rolle in der Atherogenese war lange

Zeit umstritten. Dies nicht zuletzt, weil man ihm bis heute noch keine Funktion zuordnen konnte, und vor allem weil kaum eine spezifische Therapie existiert. Lp(a) besteht aus einem „core“-LDL und dem spezifischen Antigen, Apolipoprotein(a) [Apo(a)]. Letzteres hat extrem hohe Homologie zu Plasminogen, weshalb man vermutete, Apo(a) hätte Funktionen in der Fibrinolyse. Es gibt inzwischen eine große Anzahl von Publikationen, die sich mit dieser Thematik beschäftigen (siehe Review in [1]) und auf pathophysiologische Effekte in der Blutgerinnung hinweisen, in der Praxis erlangten diese Hypothesen jedoch wenig Bedeutung. Von weit größerem Interesse ist der nun zweifelsfrei nachgewiesene kausale Zusammenhang von erhöhtem Lp(a) mit den Inzidenzraten für Atherosklerose, KHK und Gehirnschlag [2–4]. Bezeichnend ist andererseits, dass es wissenschaftliche Arbeiten gibt, die nahelegen, dass Lp(a) Plasmakonzentrationen mit dem Alter zunehmen, bzw. dass etwa 90-Jährige signifikant höhere Lp(a)-Spiegel aufweisen als die junge Bevölkerung [5].

## Lp(a)-Metabolismus

Der Proteinanteil des Lp(a) setzt sich aus zwei Hauptkomponenten zusammen, dem ApoB-100 und dem Apo(a) [6]. ApoB-100 wird in der Leber gebildet und ist Hauptbestandteil der LDL, dem Endprodukt des VLDL-Stoffwechsels. Wahrscheinlich werden LDL auch direkt von der Leber sezerniert; solche LDL weisen jedoch eine andere Zusammensetzung auf als die aus VLDL entstehenden. Apo(a) besteht aus 11 unikaten „Kringel-IV“, welche eine hohe Homologie mit Kringel-IV von Plasminogen aufweisen, sowie einer unterschiedlichen Anzahl von repetitiven K-IVs: dies wird als Hauptursache für viele Diskrepanzen bei der immunochemischen Bestimmung von Lp(a) diskutiert. Apo(a) besitzt auch noch einen Kringel-V und eine nicht aktiven Protease Domäne (weitere Details der Lp(a) Struktur siehe Ref [6]). Wie und wo es zum Zusammenbau (Assembly) von Lp(a) aus diesen zwei Komponenten kommt, ist zwar für die Analyse unerheblich, hat aber wichtige Implikationen für die Entwicklung von Lp(a) senkenden Medikationen und die Interpretation ihrer Wirkungsweisen. Mischt man im Reagenzglas rekombinantes Apo(a) mit LDL, so entsteht nach kurzer Inkubationszeit ein Lipoprotein, welches von nativem Lp(a) nicht zu unterscheiden ist, was für eine extrazelluläre Bildung spricht. Metabolische Studien der Gruppe um Hans Dieplinger in Innsbruck zeigten andererseits, dass die Syntheseraten der Proteinkomponenten in Lp(a) [ApoB-100 und Apo(a)]

identisch sind, jene von ApoB-100 in LDL sich davon jedoch unterscheiden, was auf einen intrahepatischen Zusammenbau von Lp(a) hinweist [7].

Bekanntermaßen gibt es nicht nur gravierende ethnische Unterschiede in der Plasmakonzentration von Lp(a) (die Schwarze Bevölkerung hat die höchsten und Asiaten haben die niedrigsten Lp(a)-Konzentrationen [8]), sondern auch innerhalb ethnischer Gruppen variiert die Plasmakonzentration zwischen <1 mg/dL und >200 mg/dL. Das ist einerseits auf Polymorphismen im Apo(a)-Promoter und in den kodierenden Regionen zurückzuführen, andererseits auf den Größenpolymorphismus hervorgerufen durch die unterschiedliche Anzahl an „K-IV repeats“, wobei eine signifikante negative Korrelation zwischen Anzahl der K-IVs und der Plasmakonzentration besteht.

## Die Biosynthese von Apo(a)

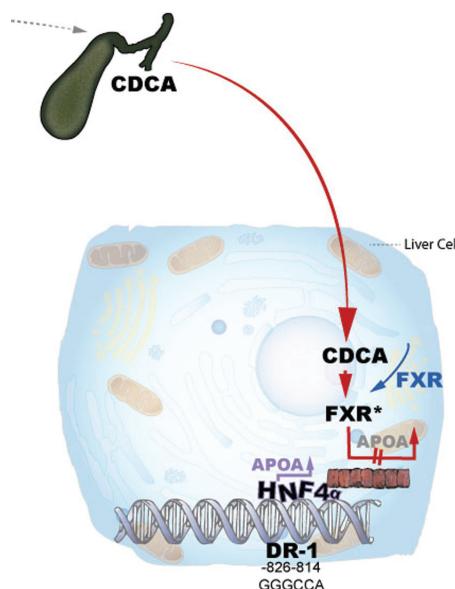
Der Genlokus von Apo(a) liegt auf Chromosom 6 (6q26-q276). Die Synthese von Apo(a) erfolgt wie bei Glykoproteinen üblich. Der Zusammenhang zwischen Anzahl der K-IV repeats und der Plasmakonzentration wird dadurch erklärt, dass hochmolekulare Apo(a)s eine weit längere Verweildauer im Zytosol aufweisen als niedermolekulare, und dadurch bedingt auch eine viel raschere Abbaurate besitzen.

Die Syntheserate des Apo(a) wird aber auch signifikant von der Aktivität des Promoters und dessen Aktivierung durch Transkriptionsfaktoren und nukleäre Rezeptoren bestimmt. Wir konnten nachweisen, dass der Apo(a)-Promoter Bindungsstellen für nicht weniger als 70 Transkriptionsfaktoren aufweist; unter ihnen HNF's, FXR, PPAR's, RXR, SREBP's, CCAAT-Enhancer, IL-6 sowie eine Reihe weiterer, welche im Lipoprotein-Metabolismus eine wichtige Rolle spielen [9].

Aufgrund der Vielzahl von Bindungsstellen für Transkriptionsmodulatoren ist anzunehmen, dass die Regulation der Apo(a)-Transkription komplex ist. Inzwischen ist es uns gelungen, die wichtigsten Elemente im Apo(a)-Promoter zu identifizieren, welche für die Transkription und die Plasma Lp(a)-Konzentration verantwortlich sind. Diese sind in Abbildung 1 zusammengefasst.

## Der Lp(a) Katabolismus

Nicht nur die Biosynthese von Lp(a) ist größtenteils noch im Dunkeln, sondern auch der Ort des Abbaus bzw. die Aufnahme in die Zelle. In vivo Umsatzstudien in Versuchstieren, welche allerdings selbst kein Lp(a) produzieren,



**Abbildung 1:** Inhibierung der Apo(a) Transkription durch Gallensäuren. Chenodesoxycholsäure (CDOA), der Agonist mit höchster Affinität zu FXR beim Menschen, bindet und aktiviert den Farnesoid-X-Rezeptor (FXR) und supprimiert die Bindung von HNF4 $\alpha$  an das positive Transkriptionselement in der Promoterregion – 826 bis 814 relativ zum Transkriptions-Start. Mit freundlicher Genehmigung der Medizinischen Universität Graz.

zeigen, dass >50% in der Leber landen und dass Apo(a)-Abbauprodukte über die Galle ausgeschieden werden [10]. Signifikante Radioaktivitäten von markiertem Lp(a) gelangen jedoch auch in die Niere, die Milz, die Lunge und das Pankreas. Es ist unbekannt, ob diese Gewebe beim Menschen eine Relevanz für den Abbau besitzen. Da die Leber das Hauptorgan des LDL-Rezeptor vermittelten Katabolismus von Lipoproteinen darstellt, war zu untersuchen, ob Lp(a) einen vergleichbaren Abbauweg einschlägt. In vivo Versuche unseres Labors sowie verschiedener Arbeitsgruppen weisen jedoch darauf hin, dass der LDL-R wenig Lp(a) bindet. Dies wird vor allem dadurch gestützt, dass Patienten mit homozygoter FH eine ähnliche fraktionelle Abbaurate aufweisen wie gesunde Kontrollen [11]. Da das Verständnis des Katabolismus von Lp(a) für Strategien zur Entwicklung von Lp(a) senkenden Arzneien von Bedeutung ist, gab es vermehrt Anstrengungen, die Rolle weiterer Lipoproteinrezeptoren für die Lp(a)-Bindung zu untersuchen. Tatsächlich gibt es kaum einen Rezeptor einschließlich LRP, VLDL-R, Asialo-R und verschiedene Scavenger-Rezeptoren, der nicht als heißer Kandidat für die Lp(a)-Bindung gehandelt wird. Leider basieren all diese Ergebnisse auf in vitro Versuchen, welche z.T. geringe Relevanz für die in vivo Situation haben. Ein wahrscheinlich wichtiger Mechanismus der Bindung und zellulären Aufnahme von Lp(a) beruht auf der Affinität

von Apo(a)-Kringeln zu Lysin-Seitengruppen von Zell-Oberflächenstrukturen. So konnten wir nachweisen, dass die Fütterung von Lys-Analoga wie z.B. Tranexamsäure an transgene Apo(a)- und Lp(a)-Mäuse die Konzentration von Lp(a) um das 1,5 bis 2-fache erhöht, was mit einer verminderten Zellaufnahme korrelierte [12].

## Lp(a) – ein Risikofaktor für Atherosklerose, KHK und Gehirnschlag

Gibt man in MEDLINE die Suchbegriffe Lp(a) und Atherosklerose bzw. KHK ein, so erhält man >1.500 Treffer. Es ist daher unmöglich, hier all diese Publikationen zu berücksichtigen, weshalb wir uns auf die wesentlichen beschränken. Semi-quantitative Analysen von Lp(a) in Skandinavien durch den Entdecker des Lp(a), Kare Berg, zeigten, dass Personen mit einer verstärkten Bande des „Sinking-Prä-ß“ Lipoproteins (entspricht Lp(a)), vermehrt an Angina pectoris und KHK litten [13]. Die ersten quantitativen Analysen von Lp(a) wurden in unserem Labor in Zusammenarbeit mit der Gruppe um Avogaro (Venedig) gemacht. In einer Fall-Kontroll-Studie in einem Kollektiv von nur 183 Probanden beobachteten wir, dass das relative Risiko (RR) für Herzinfarkt – abhängig vom angesetzten Schwellenwert – etwa 2-fach erhöht war [14]. Als obere Grenze von Lp(a) wurde aufgrund dieser Arbeit und im Folgenden von den meisten Arbeitsgruppen 30 mg/dL angenommen. In unserer ersten Arbeit konnten wir auch zeigen, dass ein etwa 6-fach erhöhtes Herzinfarktrisiko besteht, wenn neben erhöhtem Lp(a) auch noch ein Typ-IIa Phänotyp (charakteristisch für familiäre Hypercholesterinämie) vorlag. Auf unsere Beobachtungen folgten zahllose – zum Teil prospektive – Studien, die in der Mehrzahl ein signifikantes KHK-Risiko für Personen mit erhöhtem Lp(a) fanden. Einige Studien waren jedoch auch negativ (Übersicht siehe bei [15]). Einen Dolchstoß versetzte allerdings eine Publikation von Ridker et al. [16] der Lp(a)-Forschung, die aufgrund der Ergebnisse einer „nested case-control“ Studie mit Probanden der prospektiven „Physician’s Health Study“ mit fast 15.000 Teilnehmern keinen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhtem Lp(a) und dem Risiko für KHK fanden (Zitat wörtlich: *In this prospective study of predominantly middle-aged white men, we found no evidence of association between Lp(a) level and risk of future MI. These data do not support the use of Lp(a) level as a screening tool to define cardiovascular risk among this population.*

Die Lp(a)-Forschung wurde jedoch neu belebt durch Publikationen verschiedener Arbeitsgruppen in den Jahren 2009–2011, welche mehr als 100.000 Probanden/Patienten einschlossen und signifikante und offensichtlich kausale Korrelationen zwischen erhöhtem Lp(a) und KHK nachwiesen [2–4, 17, 18].

Bemerkenswerte Studien der letzten 3 Jahren unterstreichen die Bedeutung von Lp(a) als Risikofaktor für Gefäßerkrankungen: Das PROCARDIS CONSORTIUM [19] adressierte die lange diskutierte Frage, ob Apo(a)-Isoformen mit unterschiedlicher Anzahl an K-IV repeats unterschiedlich atherogen sind. Es gab nämlich Hinweise in der Literatur, dass nicht nur die Konzentration von Lp(a), sondern auch der Größen-Polymorphismus beim Abschätzen des Atherosklerose-Risikos zu berücksichtigen sei. In der PROCARDIS Studie wurde bei knapp 1.000 KHK Patienten sowie einer vergleichbaren Anzahl an Kontrollpersonen Lp(a) im Plasma mittels „Latex verstärkter Immunturbidimetrie“ (s.u.) gemessen. Apo(a)-Isoformen wurden nach herkömmlichen Methoden mittels SDS-PAGE gefolgt von Immuno-Blotting unter Verwendung eines Isoformenstandards der Immuno A.G. Wien analysiert. Die Immuno A.G. gibt es schon seit Jahren nicht mehr und der Isoformenstandard ist nicht mehr erhältlich. Die Autoren berechneten die odds ratio (OR) zwischen Patienten und Kontrollen zwischen der ersten und der fünften Quintile der Lp(a)-Konzentrationen vor und nach Adjustierung für die Anzahl an K-IV repeats. In beiden Fällen wurde eine OR von 2,05 ( $p<0,001$ ) gefunden, also kein Unterschied, ob die Anzahl der K-IV Kringel berücksichtigt wurde oder nicht. Dies beantwortet eindeutig eine lange Diskussion und beweist, dass der Größenpolymorphismus das atherogene Risiko nur über seinen Einfluss auf die Lp(a) Konzentration bedingt. Zu diesem Artikel wurde von Florian Kronenberg ein Editorial verfasst, in dem er darauf hinweist, dass die Analyse von SNP’s – vor allem rs41272114, rs10455872 und rs3798220, welche die stärksten Assoziationen mit der Lp(a)-Konzentration aufweisen – weder Surrogat noch Ersatz für die Anzahl der K-IV repeats sein können. Mehr als die Hälfte der Träger kleiner Apo(a)-Isoformen (<22 K-IV repeats) und einem erhöhtem KHK-Risiko werden durch diese SNP-Analyse nicht erfasst!

Eine weitere interessante Arbeit des PROCARDIS Consortiums erschien kürzlich in ATVB [20] und stellte die Frage, inwieweit das LPA Null Allel (rs41272114) die Plasma Lp(a) Konzentration (bei heterozygoten Genträgern) beeinflusst und für das Atherosklerose-Risiko bestimmt ist. In dieser Studie, die etwa 8000 CAD Patienten und Kontrollen einschloss, wurde eine rs41272114-Allelfrequenz von etwa 3% gefunden. Nullallel-Träger zeigten hoch signifikant geringere Lp(a)-Konzentrationen

als Vergleichspersonen und weniger KHK (OR 0,79; p=0,023). Wie aus Studien der Gruppe um Gert Utermann bekannt ist [21], ist der rs41272114 SNP eine „donor-splice site“ Mutation und führt zur Biosynthese eines truncierten Apo(a)'s mit nur 7 K-IV's (K-IV 1-7). Das Fehlen des K-IV Typ 9, das auch die freie-SH Gruppe für die Anheftung an ApoB-100 beherbergt, bedingt, dass das Apo(a)-Fragment zwar aus der Leber ins Blut sezerniert wird, dort jedoch sehr rasch abgebaut wird. Die PROCARDIS Studie zeigte dann auch deutlich, dass Personen mit nur einer Apo(a)-Isoform eine sehr große Variation ihrer Plasmakonzentration aufweisen und eine sigmoide Korrelation zwischen Anzahl der K-IV *repeats* und Plasma Lp(a)-Werten besteht. Die Frage blieb allerdings offen, wodurch dies bedingt sein mag. Die Autoren forderten aufgrund ihrer Ergebnisse, dass in künftigen epidemiologischen SNP-Studien zur Identifizierung von KHK- Risikofaktoren der rs41272114-Polymorphismus mit erfasst werden müsse.

Weitere Belege für die bereits 1981 aufgestellte These, dass Lp(a) ein signifikanter Risikofaktor sei [14], lieferte die prospektive Bruneck Studie [22] mit 826 männlichen und weiblichen Probanden. Eine Nachbeobachtung von 15 Jahren ergab, dass die Berücksichtigung von Lp(a) zusätzlich zum Framingham-Algorithmus eine Verbesserung des C-Index um 0,016 bewirkte. Die Messung von Lp(a) verbesserte die Trefferquote in der Vorhersage der KHK um 40 Prozent.

## Lp(a) und Gehirnschlag

Die Frage, inwieweit Lp(a) auch als Prediktor für Gehirnschlag herangezogen werden kann, wurde in zahlreichen Publikationen behandelt (Übersicht siehe in [23]). Kürzlich wurde eine Meta-Analyse publiziert, in der das Risiko von ischämischem Gehirnschlag bei Kindern zu Plasmakonzentrationen von Lp(a) in Bezug gesetzt wurde [24]. Unter Berücksichtigung von 10 publizierten Studien, in denen größtenteils 30 mg/dL als cut-off für ein erhöhtes Lp(a) herangezogen wurde, fanden die Autoren eine positive Assoziation mit einer Mantel-Haenszel OR von 4,24 (p<0,00001).

Wie erwähnt, ist die physiologische Rolle von Lp(a) umstritten, wenn nicht unbekannt. Arbeiten von Tsimikas in San Diego machen die hohe Affinität des von Lp(a) für oxidierte Phospholipide [25] für dessen atherogene Wirkungen verantwortlich. Oxidierte Phospholipide sollen die Bildung von entzündungsfördernden Zytokinen stimulieren und Monozyten rekrutieren, welche modifizierte LDL aufnehmen und zu Schaumzellen transformieren. Damit scheint ein Konnex zu Atherogenese gegeben.

Negativ geladene Phospholipide sind jedoch nicht nur Bestandteil oxidiertener Lipoproteine, sondern werden auch mit hoher Affinität an β2-Glykoprotein-I (β2-GPI) gebunden. Von β2-GPI weiß man auch, dass es mit Lp(a) einen Komplex eingeht. In einer kürzlich erschienenen Arbeit [26] wird interessanterweise berichtet, dass Serumspiegel von Lp(a), Ox-Lp(a) und β2-GPI-Lp(a) Komplexe bei Gehirnschlagpatienten höher waren als bei Kontrollen (124 Patienten vs. 64 Kontrollen) und dass der Gehalt mit der Schwere des Gehirnschlags korrelierte. Es bestand auch eine positive Korrelation zwischen β2-GPI-Lp(a) und Ox-Lp(a). Diese Befunde müssen so interpretiert werden, dass Lp(a) die inflammatorischen PL keinesfalls durch Bindung neutralisiert, sondern im Gegenteil, dass die atherogene Wirkung von Ox-PL durch Lp(a) noch potenziert wird.

## Medikamentöse Beeinflussung hoher Lp(a) Spiegel (Siehe auch Übersicht in Ref. [27])

Obwohl die oben zitierten Arbeiten sehr deutliche Hinweise – wenn nicht Beweis – dafür sind, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen erhöhtem Lp(a) und KHK sowie Gehirnschlag besteht, fehlt immer noch ein „letzter Beweis“, der nur durch Interventionsstudien mit spezifischen Lp(a) senkenden Medikationen erbracht werden kann. Leider existieren kaum Medikationen, die gezielt und spezifisch nur Lp(a) senken. Die Ergebnisse epidemiologischer Studien haben allerdings dazu geführt, dass einerseits an der Entwicklung solcher Medikationen mit Nachdruck gearbeitet wird, andererseits werden alle in Entwicklung stehenden Lipidsenker bzw. HDL-steigernde Pharmaka auf ihre Lp(a) senkende Wirkung untersucht.

Es gibt nun eine Reihe von Behandlungsvorschlägen für Patienten mit erhöhtem Lp(a) (Übersicht in [15]). Viele werden aufgrund anekdotischer Beobachtungen empfohlen, andere sind entweder wenig praktikabel oder nur ungenügend wirksam. Wie oben angeführt, wird Lp(a) nur wenig über den LDL-R verstoffwechselt, weshalb Medikationen, die gezielt die LDL-R-Aktivität erhöhen, Lp(a)-Konzentrationen kaum reduzieren. Es gibt sogar Hinweise dafür, dass Patienten mit stark erhöhtem Lp(a) auf Statintherapie mit einem weiteren Lp(a)-Anstieg reagieren [28]. Der Pathomechanismus dieser Beobachtung ist leider nicht bekannt. Die einzige bisher etablierte Methode zur drastischen Lp(a)-Senkung ist die Apherese, welche auch nachweislich das KHK-Risiko reduziert [29]. Sie wird vor allem in der Sekundärprävention bei Patienten mit sehr hohem Lp(a) empfohlen.

Eine weitere Medikation stellt die Behandlung mit Nikotinsäurepräparaten dar. Nikotinsäure (Niacin) bzw.

das Säureamid oder verschiedene Retard- und Kombinationspräparate wurden lange Zeit in vielen Ländern verschrieben – vor allem wegen des HDL-steigernden Effektes. Zudem wurden für diese Präparate auch Lp(a)-Senkungen abhängig von der Dosierung von bis zu 30% beschrieben [30]. Wir konnten kürzlich den molekularen Mechanismus der Lp(a)-Senkung durch Nikotinsäure aufklären: Im APOA Promoter existieren mehrere cAMP Response Elemente (Bindungsstellen), welche die Apo(a) Transkription beeinflussen [31]. Nikotinsäure interferiert in der Leber mit der Bindung von cAMP an diese Elemente und vermindert die Apo(a) Biosynthese (Siehe Schema in Abbildung 2).

Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen von Nikotinsäure – vor allem „Flush“ – sind diese Präparate jedoch in den meisten Ländern nicht mehr im Handel bzw. werden kaum verschrieben. Einen weiteren Rückschlag erlitt diese Medikation nach der Veröffentlichung der HPS2-THRIVE Studie (<http://www.thrivestudy.org/>), in welcher bei 25.000 Patienten die zusätzliche Gabe von ER Niacin/Laropiprant Herzattacken bzw. die Inzidenzrate von Gehirnschlag nicht signifikant reduzierte.

## Selektive Lp(a)-Medikationen

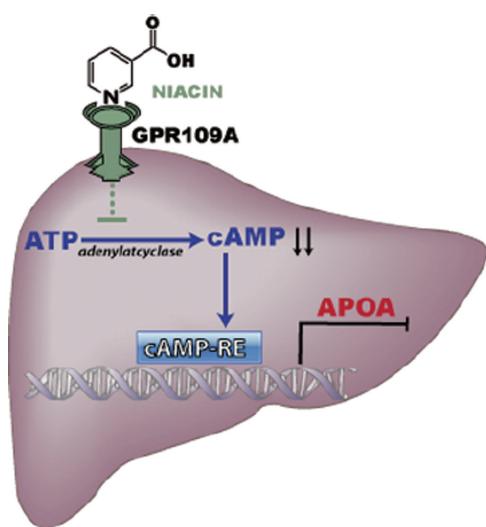
Aufgrund unserer Beobachtungen, dass Patienten mit Cholestase sehr niedrige Lp(a)-Spiegel aufweisen, die nach erfolgreicher Therapie der Grundkrankheit wieder

signifikant ansteigen, gelang es uns, FXR als bedeutenden nukleären Rezeptor für die Apo(a)-Expression zu identifizieren (siehe Abbildung 1). FXR ist allerdings ein pluripotenter nuklearer Rezeptor, der eine wichtige Rolle nicht nur im Gallensäure- und Glukosestoffwechsel spielt, sondern auch in Beziehung zu LXR, dem Master-Regulator des zellulären Cholesterinstoffwechsels, steht. Negative „feed-back loops“ zwischen LXR, FXR sowie weitere Transkriptionsfaktoren und Interleukine sind zudem an der Steuerung der Apo(a)-Produktion beteiligt. Deshalb kann der Einsatz von FXR-Agonisten als Dauermedikation nur mit größter Vorsicht ins Auge gefasst werden. Nichtsdestotrotz sind solche Agonisten (jedoch auch Antagonisten) in Entwicklung und werden u.a. für den Einsatz zur Lp(a)-Senkung erprobt. Die Firma Phenex, die sich auf die Entwicklung von Nuklear-Rezeptor Mimetika spezialisierte, hat seit 2011 den FXR-Agonisten Px-102® in klinischen Studien ([http://www.phenex-pharma.com/pdf/PR-Phenex-Phase%20I%20finished\\_5%20M%20Euros\\_engl.pdf](http://www.phenex-pharma.com/pdf/PR-Phenex-Phase%20I%20finished_5%20M%20Euros_engl.pdf)) Er besitzt in Tierversuchen signifikante Cholesterin senkende Wirkung und wird auch für den Einsatz gegen Lebertumoren getestet. Mit Spannung erwarten wir weitere Ergebnissen von Px-102® – vor allem in Bezug auf die Wirkung auf Lp(a).

Weiter fortgeschritten sind Medikationen, welche primär für den Einsatz gegen erhöhtes Cholesterin bzw. zur Steigerung der HDL-Konzentration entwickelt wurden, wie PCSK-9 Inhibitoren, CETP-Aktivatoren, MTP-Inhibitoren und Thyromimetika.

## PCSK-9 Inhibitoren

In einem kürzlich in *Circulation* erschienenen Artikel wurde berichtet, dass AMG145, der monoklonale Antikörper gegen PCSK9 von Amgen®, in einer Dosierung von 105 mg Q2W die Lp(a) Konzentration im Mittel um 32% senkte [32]. Bei dieser Dosierung beobachteten die Autoren eine LDL-C- bzw. ApoB-Senkung von jeweils 60% bzw. 50%. Von den 626 (m+f) Patienten hatten allerdings etwa die Hälfte Lp(a) Werte unter dem Median von 43 nmol/L. Der Lp(a) senkende Effekt von AMG-145 (140 mg Q2W) korrelierte zwar signifikant positiv mit der Senkung von LDL-C, allerdings zeigte sich, dass Patienten mit niedrigem Lp(a) eine weit stärkere Lp(a) Senkung aufwiesen als Patienten in der 3. und 4. Quartile des Lp(a). Bei einer Dosierung von 420 mg Q4W wurde bei Patienten in der 4. Quartile überhaupt kein Lp(a) senkender Effekt beobachtet. Nach unseren Informationen ist die Zulassung vom AMG-145 in Europa und den USA beantragt und man rechnet ab Mitte 2015 mit einem positiven Bescheid.



**Abbildung 2:** Vorgeschlagener Wirkmechanismus der Nikotinsäure auf die Apo(a) Biosynthese.  
Die Apo(a)-Biosynthese wird durch cAMP, welches an spezifische „response Elemente“ im Apo(a)-Promoter bindet, aktiviert. Nikotinsäure inhibiert die Adenylylatcyclase und damit die cAMP-Konzentration in der Leber und reduziert die Apo(a)-Transkription. Mit freundlicher Genehmigung der Medizinischen Universität Graz.

Allerdings ist zu erwarten, dass die Kosten für diese Behandlung beträchtlich über jenen der Statintherapie liegen.

In einer ähnlichen Studie mit SAR236553, dem PCSK-9 Antikörper der Firma Sanofi, konnten mittlere Lp(a) Senkungen um bis zu 28,6% beobachtet werden [33].

Diese Studien können in Bezug auf die Wirkung von PCSK-9-Inhibitoren auf Lp(a) bestenfalls als Pilot-Versuche gewertet werden. Sie lassen zahlreiche Fragen offen, vor allem die nach dem Wirkmechanismus. PCSK-9 Antikörper erhöhen ja bekanntermaßen die LDL-R Aktivität vor allem in der Leber, und dieser Rezeptor hat nur eine vergleichsweise geringe Affinität zu Lp(a).

## CETP-Inhibitoren

CETP ist ein „Exchange-Transfer“-Protein, welches den Austausch von Neutrallipiden (TG und CE) zwischen VLDL oder LDL einerseits und HDL andererseits katalysiert. Wir konnten vor Jahren zeigen, dass dies auch für Lp(a) gilt und Neutrallipide auch zwischen Lp(a) und HDL ausgetauscht werden [34], worauf ein möglicher Wirkmechanismus beruhen mag. Theoretisch betrachtet wäre diese Klasse von Arzneimittel ja ideal, da vor allem Personen mit hohem Risiko für Schlaganfälle signifikant erniedrigtes HDL und erhöhtes Lp(a) aufweisen [35]. Die CETP Inhibitoren Torcetrapib und Dalcetrapib wurden aufgrund von Nebenwirkungen bzw. mangelnden positiven Effekten zurückgezogen, Anacetrapib und Evacetrapib befinden sich in der Phase-III Entwicklung. Von Anacetrapib wurde mehrfach berichtet, dass es Lp(a) um bis zu 25% senkt. Wichtige Einzelheiten der Effekte auf Lp(a) sind jedoch nicht bekannt.

Weitere Arzneien wie Eprotirome, ein Thyromimetikum, Lomitapide, ein MTP Inhibitor von Aegerion [36], und Mipomersen aus der Klasse der Anti-sense Oligos gegen ApoB reduzieren zwar Lp(a) [37], ob sie jemals für diese Indikation eine Zulassung bekommen, steht aber in den Sternen.

Zur letztgenannten Klasse von Medikationen zählt auch das von ISIS in Entwicklung befindliche APO(a)<sub>Rx</sub>. Wir haben bereits im Jahre 2001 an transgenen Mäusen gezeigt, dass mithilfe von mRNA Interferenz eine fast 100%ige Inhibition der Apo(a)-Synthese möglich ist [38]. Tatsächlich konnte ISIS in einer Phase-I Studie an Patienten mit 10 mg/dL bis fast 100 mg/dL Lp(a) eine bis zu 95%ige Reduktion der Plasma-Lp(a)-Konzentration erreichen (<http://www.isispharm.com/Pipeline/Therapeutic-Areas/Cardiovascular.htm#ISIS-APOARx>). Sollte es gelingen, ISIS-APO(a)<sub>Rx</sub> zur Zulassung zu bekommen, so erscheint uns diese Strategie im Moment als die

vielversprechendste Möglichkeit einer spezifischen effektiven und praktikablen Lp(a)-Therapie.

## Wann sollten wir eine Lp(a)-Bestimmung durchführen? (siehe auch [15])

Bisher führte die Laboranalyse von Lp(a) eher ein Schattendasein, vor allem mit dem Argument, dass es keine praktikable Medikation für Hyper-Lp(a)-Patienten gäbe. Dieses Argument scheint bald überholt zu sein, und selbst wenn es noch Jahre dauern sollte, bis es zur Zulassung oben erwähnter Präparate kommt, so ist die Kenntnis eines „zusätzlichen Risikofaktors“ bei der Risikoabschätzung von großer Bedeutung. Obwohl ursprünglich berichtet wurde, die Lp(a)-Konzentration bleibe über lange Zeit konstant und weder durch Diät noch durch Änderungen im Lebensstil könne eine Senkung herbeigeführt werden, zeigte sich nach systematischen Auswertungen einzelner Patienten, dass Plasma Lp(a)-Werte doch in relativ weiten Grenzen schwanken. Bei erhöhten Werten oder Grenzwerten ist daher eine wiederholte Messung angebracht.

Auf alle Fälle empfiehlt es sich, Lp(a) bei KHK- und Gehirnschlag-Patienten zu analysieren, bei denen die herkömmlichen Risikofaktoren das Krankheitsbild nicht erklären. Da hohe Lp(a)-Werte vererblich sind, ist die Messung bei Familienangehörigen von Indexpatienten mit erhöhtem Lp(a) ebenfalls indiziert. Daneben empfehlen wir, Lp(a) bei frühzeitigem Herzinfarkt oder Gehirnschlag und bei Patienten mit grenzwertigem Risiko zu bestimmen, da sie bei erhöhtem Lp(a) in eine höhere Risikogruppe fallen. Da eine spezifische Medikation von Lp(a) derzeit noch nicht möglich ist, sollte ein erhöhtes Lp(a) dazu führen, dass die beeinflussbaren Risikofaktoren intensiver behandelt werden. Ferner ist das Monitoring von Lp(a) bei Patienten indiziert, die trotz „state of the art“-Therapie einen progredienten Verlauf von Gefäßerkrankungen aufweisen, bei allen FH-Patienten oder genetischen Dyslipoproteinämien, bei Patientengruppen mit erniedrigtem HDL, pathologisch erhöhtem Homocystein sowie bei Störungen der Hämostase. Schließlich wird die Lp(a)-Messung bei Diabetes mellitus und Autoimmunerkrankungen empfohlen.

Nach einem Konsensus der Europäischen Atherosklerosegesellschaft wird die Lp(a)-Messung bei Patienten empfohlen, bei denen das 10-Jahres-Atheroskleroserisiko mehr als 3% beträgt. Besonderes Augenmerk ist ferner auf Hämodialyse-Patienten sowie Patienten mit jeder Art von Nierenerkrankung zu legen. In den letztgenannten Fällen ist es natürlich wichtig, die zugrundeliegende Primärerkrankung so gut wie möglich in den Griff zu bekommen und die modifizierbaren Risikofaktoren einschließlich

LDL-C, Bluthochdruck, Rauchen, erhöhter Blutzucker und Obesitas rigoros zu therapieren. LDL/Lp(a)-Apherese sowie Nikotinsäurepräparate sind bei solchen Patienten in Erwägung zu ziehen, falls praktikabel, obwohl Evidenz aus kontrollierten Interventionsstudien kaum existiert.

## Was man bei der Lp(a)-Messung beachten sollte

Die ursprünglichen Labormethoden, auf die sich die Athrogenität von Lp(a) stützte, waren Radiale Immundiffusion, Rocket Elektrophorese und später Nephelometrie. Heute sind natürlich nur mehr mechanisierbare Verfahren gefragt. Hier kommen vor allem ELISA bzw. DELFIA, Nephelometrie und Turbidimetrie in Frage. Bei all diesen Methoden muss man sich darüber im Klaren sein, dass die molare Masse von Lp(a) und von Apo(a) in sehr weiten Grenzen variiert, dass Lp(a) als Hauptbestandteil neben Apo(a) auch noch ApoB-100 besitzt, dass Lp(a) hohe Affinitäten zu anderen Proteinen wie z.B.  $\beta$ 2-GPI besitzt, und vor allem dass im Apo(a) repetitive Strukturen existieren: Die Anzahl der K-IV repeats variiert von 2 bis etwa 40. Dies führt bei vielen immunochemischen Verfahren zur Über- schätzung der Konzentration von Lp(a) mit großen und einer Unterschätzung von Lp(a) mit kleinen Isoformen. Letztlich kommen im Plasma auch noch freie Apo(a)-Fragmente vor, deren Konzentration mit der Lp(a)-Konzentration im Plasma stark korreliert. Um die Probleme bei der Lp(a)-Analyse zu umgehen, wurden ELISA bzw. DELFIA Methoden entwickelt, bei denen der „capture“ Antikörper relativ unspezifisch alle Apo(a)-Isoformen zu binden im Stande ist, der „detection“ Antikörper entweder ein Monoklonaler Antikörper (MOAB) darstellt, der nur ein Epitop an allen Apo(a)-Isoformen erkennt, oder aber die ApoB-Komponente in Lp(a) detektiert. Letztere Methode birgt die Gefahr, dass bei hyperlipidemischen Plasmaproben Lp(a) weitere LDL-Partikel bindet, was zu einer Über- schätzung der Konzentration führt.

Aufgrund der oben erwähnten Probleme bei der Standardisierung der Lp(a)-Messung hatte sich vor Jahren eine Expertenrunde dieser Probleme angenommen, welche mit verschiedenen Referenzstandards und Methodenempfehlungen auf den Plan trat. Auch unsere Arbeitsgruppe nahm an diesen Experimenten mit einem Apo(a)-Apo(a) und einem Apo(a)-ApoB DELFIA teil, wobei unsere Ergebnisse nicht immer im Einklang mit allen Mitgliedern der Expertengruppe stand [39]. Als Hauptproblem, auf welchem die relativ großen Unterschiede zwischen den 29 teilnehmenden Labors beruhten, stellte sich das

Referenzmaterial heraus, das in den meisten verwendeten Assays unterschiedlich war.

Aus unserer Sicht spielen all die oben erwähnten theoretischen Überlegungen in der Labor-Routine bei vielen heute angebotenen kommerziellen Lp(a)-Assays eine untergeordnete Rolle. Drei wichtige Fragen gilt es immer zu klären: 1. Welche Methoden sind Apo(a) Isoformen-unabhängig? 2. Kann man Einheiten von mg/dL in molare Konzentrationen umrechnen?

3. Welche Grenzwerte sollen zur Risikostratifizierung angewandt werden?

## Methoden

Unser bevorzugter kommerziell erhältlicher Assay ist die Latex-verstärkte Immun-Nephelometrie bzw. Turbidimetrie. Dies leitet sich daraus ab, dass die Größe der Latexpartikel im Vergleich zu Lp(a) um so vieles größer ist, dass der Größenpolymorphismus des Apo(a) keine Rolle mehr spielt. Ferner hat diese Methode unserer Erfahrung nach eine hohe Präzision und kann mit allen gängigen Laborautomaten umgesetzt werden. ELISA bzw. DELFIA Methoden sind dann Isoformen-unabhängig, wenn Monoklonale Antikörper verwendet werden, die nur ein Epitop im Apo(a) erkennen.

Eine andere Möglichkeit, die aber noch nicht generell praktikabel ist, da eine Harmonisierung in Routine-labors noch ausständig ist, ist die Analyse von Apo(a)-Fragmenten im Harn. Im Harn werden vor allem Fragmente mit repetitiven K-IV ausgeschieden, deren Konzentration mit den Plasmawerten gut korreliert und die auch eine mindestens ebenso gute Diskriminierung von Risikopatienten erlaubt wie die Lp(a)-Bestimmung im Plasma [40].

## Dimensionen

Diese Frage ist zu einem Gutteil akademisch, da die meisten Individuen heterozygot sind, d.h. 2 Apo(a)-Isoformen mit einem sehr großen Masseunterschied besitzen. Wir geben daher die Plasmakonzentration von Lp(a) bevorzugt in mg/dL an und verwenden in unserem Labor einen Umrechnungsfaktor von 3,17 der sich bei unseren Standardisierungen herauskristallisierte: 1 mg/dL apo(a) entspricht 3,17 nmol/L. Dieser Faktor ergibt sich auch, wenn man der molaren Masse von Lp(a) einen Wert von 3,150.000 zugrunde legt, ein Wert den wir mittels quasielastischer Lichtstreuung auch nachvollziehen konnten. John Albers, der US-Experte auf dem Gebiet der

Lp(a)-Analyse, schlägt einen Umrechnungsfaktor von 2,5 vor, was für Lp(a)-Isoformen mit hoher K-IV repeat Anzahl und einer Molmasse von 4 Millionen zutrifft.

## Grenzwerte

Die meisten Studien der vergangenen Jahre weisen darauf hin, dass Lp(a) nicht ein „kontinuierlicher“ Risikofaktor ist, sondern dass ein erhöhtes Risiko erst ab einem bestimmten Grenzwert manifest wird. Beweise für diese These sind noch unzulänglich, aus praktikablen Überlegungen werden jedoch Grenzwerte propagierte, ab welchen ein erhöhtes KHK Risiko angenommen wird. In der ersten Originalarbeit, welche Lp(a) als Risikofaktor propagierte, war bei einem cut-off Wert von 30 mg/dL das relative Herzinfarktrisiko 1,75, bei einem cut-off von 50 mg/dL 2,3 [14]. Diese Werte liegen sehr nahe an denen, welche in den Folgejahren aufgrund von Metaanalysen prospektiver Studien publiziert wurden. Nach Empfehlungen des EAS-Consensus Reports, die größtenteils auf der Copenhagen-Heart Study [4] basieren, beträgt der Grenzwert 50 mg/dL, entsprechend etwa 150 nmol/L.

**Interessenkonflikt:** Die Autoren erklären, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Interessenkonflikte bestehen.

## Literatur

1. Voetsch B, Loscalzo J. Genetics of thrombophilia: impact on atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:129–43.
2. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009;361:2518–28.
3. Emerging Risk Factors C, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *J Am Med Assoc* 2009;302:412–23.
4. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 2009;301:2331–9.
5. Zuliani G, Bader G, Imbastaro T, Mezzetti A, Taddeo U, Kostner GM, et al. Lipoprotein(a) plasma levels and apo(a) isoforms are not associated with longevity or disability in a sample of Italian octo-nonagenarians. *Associazione Medica Sabin. Aging (Milano)* 1995;7:385–91.
6. Kostner KM, Kostner GM. Lipoprotein(a): still an enigma? *Curr Opin Lipidol* 2002;13:391–6.
7. Frischmann ME, Ikewaki K, Trenkwalder E, Lamina C, Dieplinger B, Soufi M, et al. In vivo stable-isotope kinetic study suggests intracellular assembly of lipoprotein(a). *Atherosclerosis* 2012;225:322–7.
8. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013;273:6–30.
9. Chennamsetty I, Claudel T, Kostner KM, Baghdasaryan A, Kratky D, Levak-Frank S, et al. Farnesoid X receptor represses hepatic human APOA gene expression. *J Clin Invest* 2011;121:3724–34.
10. Kostner GM, Wo X, Frank S, Kostner K, Zimmermann R, Steyrer E. Metabolism of Lp(a): assembly and excretion. *Clin Genet* 1997;52:347–54.
11. Krempler F, Kostner GM, Roscher A, Haslauer F, Bolzano K, Sandhofer F. Studies on the role of specific cell surface receptors in the removal of lipoprotein (a) in man. *J Clin Invest* 1983;71:1431–41.
12. Frank S, Hrzenjak A, Kostner K, Sattler W, Kostner GM. Effect of tranexamic acid and delta-aminovaleric acid on lipoprotein(a) metabolism in transgenic mice. *Biochim Biophys Acta* 1999;1438:99–110.
13. Berg K. A new serum type system in man – the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:369–82.
14. Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Qunici GB. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981;38:51–61.
15. Kostner KM, Marz W, Kostner GM. When should we measure lipoprotein (a)? *Eur Heart J* 2013;34:3268–76.
16. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1993;270:2195–9.
17. Li Y, Luke MM, Shiffman D, Devlin JJ. Genetic variants in the apolipoprotein(a) gene and coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:565–73.
18. Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, Saleheen D, Kaptoge S, Marcovina S, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2160–7.
19. Hopewell JC, Seedorf U, Farrall M, Parish S, Kyriakou T, Goel A, et al. Impact of lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) isoform size on risk of coronary heart disease. *J Intern Med* 2014;276:260–8.
20. Kyriakou T, Seedorf U, Goel A, Hopewell JC, Clarke R, Watkins H, et al. A common LPA null allele associates with lower lipoprotein(a) levels and coronary artery disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2095–9.
21. Ogorekova M, Gruber A, Utermann G. Molecular basis of congenital Lp(a) deficiency: a frequent apo(a) ‘null’ mutation in caucasians. *Hum Mol Genet* 1999;8:2087–96.
22. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 851–60.
23. Ferraro M, Spagnuolo V, Sprovieri M, Mauro GF. [Lipoprotein (a) and stroke]. *Minerva Med* 2008;99:399–409.
24. Sultan SM, Schupf N, Dowling MM, Deveber GA, Kirton A, Elkind MS. Review of lipid and lipoprotein(a) abnormalities in childhood arterial ischemic stroke. *Int J Stroke* 2014;9:79–87.
25. Hung MY, Witztum JL, Tsimikas S. New therapeutic targets for calcific aortic valve stenosis: the lipoprotein(a)-lipoprotein-associated phospholipase A2-oxidized phospholipid axis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:478–80.

26. Ma LJ, Wu J, Niu DM, Yu RJ, Song JX, Zhang CN, et al. Serum lipoprotein(a) complexes with beta2-glycoprotein I levels in patients with ischemic stroke. *Clin Chim Acta* 2014;429:163–7.
27. Norata GD, Ballantyne CM, Catapano AL. New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs. *Eur Heart J* 2013;34:1783–9.
28. Kostner GM, Gavish D, Leopold B, Bolzano K, Weintraub MS, Breslow JL. Hmg Coa Reductase Inhibitors Lower Ldl Cholesterol without Reducing Lp(a) Levels. *Circulation* 1989;80:1313–9.
29. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, Roeseler E, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2009;6:229–39.
30. Gurakar A, Hoeg JM, Kostner G, Papadopoulos NM, Brewer HB. Levels of Lipoprotein Lp(a) Decline with Neomycin and Niacin Treatment. *Atherosclerosis* 1985;57:293–301.
31. Chenamsetty I, Kostner KM, Claudel T, Vinod M, Frank S, Weiss TS, et al. Nicotinic acid inhibits hepatic APOA gene expression: studies in humans and in transgenic mice. *J Lipid Res* 2012;53:2405–12.
32. 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: an analysis from the LDL-C assessment with proprotein convertase subtilisin kexin type 9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy (LAPLACE)-thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 57 Trial. *Circulation* 2013;128:962–9.
33. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2344–53.
34. Groener JE, Kostner GM. Lipid transfer protein-catalyzed exchange of cholesteryl ester between high-density-lipoproteins and Apo-B-containing lipoproteins. *J Lipid Res* 1987;28:1053–6.
35. Kostner GM, Marth E, Pfeiffer KP, Wege H. Apolipoprotein-a-I, Apolipoprotein-Aii and Hdl phospholipids but not Apo-B are risk indicators for occlusive cerebrovascular-disease. *Eur Neurol* 1986;25:346–54.
36. Cuchel M, Meagher EA, Theron HD, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40–6.
37. Thomas GS, Cromwell WC, Ali S, Chin W, Flaim JD, Davidson M. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2178–84.
38. Frank S, Gauster M, Strauss J, Hrzenjak A, Kostner GM. Adenovirus-mediated apo(a)-antisense-RNA expression efficiently inhibits apo(a) synthesis in vitro and in vivo. *Gene Therapy* 2001;8:425–30.
39. Tate JR, Berg K, Couderc R, Dati F, Kostner GM, Marcovina SM, et al. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) standardization project for the measurement of lipoprotein(a). Phase 2: selection and properties of a proposed secondary reference material for lipoprotein(a). *Clin Chem Lab Med* 1999;37:949–58.
40. Kostner KM, Maurer G, Huber K, Stefenelli T, Dieplinger H, Steyrer E, et al. Urinary excretion of Apo(a) fragments – role in Apo(a) catabolism. *Arterioscl Throm Vas Biol* 1996;16:905–11.