

# Lipoprotein(a): Behandlung eines unterschätzten kardiovaskulären Risikomarkers

## Lipoprotein(a): Treatment of a Novel Risk Factor for Cardiovascular Disease

### Autoren

Romy Langhammer, Ulrich Laufs

### Institut

Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig

### Schlüsselwörter

Lipoprotein(a), kardiovaskuläre Risikofaktoren, Aortenklappenstenose, RNA-basierte Therapeutika, Antisense-Oligonukleotide

### Key words

Lipoprotein(a), cardiovascular risk factors, aortic valve stenosis, RNA-targeted therapeutics, antisense oligonucleotides

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1164-6087>  
online publiziert 10.06.2020 | *Aktuel Kardiol* 2020; 9: 370–375 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 2193-5203

### Korrespondenzadresse

Prof. Ulrich Laufs  
Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig  
Liebigstraße 20, 04103 Leipzig  
Tel.: 0341/9712650, Fax: 0341/9712659  
[Ulrich.Laufs@medizin.uni-leipzig.de](mailto:Ulrich.Laufs@medizin.uni-leipzig.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

Auf der Suche nach weiteren behandelbaren kardiovaskulären Risikofaktoren rückte das Lipoprotein(a) – Lp(a) – in den letzten Jahren in den wissenschaftlichen Fokus. Lp(a) ist ein genetischer, unabhängiger und vermutlich kausaler Marker für

Atherosklerose und kalzifizierende Aortenklappenstenose. Sein proatherogenes, prothrombotisches und proinflammatorisches Wirkprofil bedingt eine hohe Pathogenität. Die Definition einer Lp(a)-Hyperlipoproteinämie ist komplex, da verschiedene Messverfahren im Einsatz sind und Grenzwerte für pathologische Lp(a)-Serumkonzentrationen kontrovers diskutiert werden. Aktuell steht nur das invasive Verfahren der Lipoproteinapherese zur Verfügung, mit der Lp(a) moderat gesenkt werden kann. Die in der Phase III befindlichen Lp(a)RNA-Inhibitoren stellen einen wesentlich spezifischeren und potenteren Therapieansatz dar. Laufende randomisierte Endpunktstudien mit diesen Medikamenten werden erheblich zum Verständnis der pathophysiologischen Bedeutung von Lp(a) unabhängig vom LDL-Cholesterin beitragen.

### ABSTRACT

Within the last years, Lipoprotein(a) – Lp(a) – has emerged as a genetic, independent and most likely causal risk factor for cardiovascular disease and calcific aortic valve stenosis. It exerts proatherogenic, prothrombotic and proinflammatory effects that increase cardiovascular risk. Diagnostics of Lp(a) hyperlipoproteinemia poses various problems, such as the reproducibility between different assays and lack of a standardized threshold identifying pathologic serum levels of Lp(a). Until now, the invasive lipoprotein apheresis is the only treatment inducing a moderate decrease of Lp(a) serum concentrations. The first specific therapies based on RNA-targeted strategies are currently tested in phase III trials. Ongoing randomized controlled trials will improve our understanding of the pathophysiological significance of Lp(a) independent of LDL cholesterol levels.

## Charakterisierung des Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a), kurz: Lp(a), ist ein dem Low-density Lipoprotein (LDL) strukturähnliches Lipoprotein, das sich durch die zusätzliche Anwesenheit des pathognomonischen Glykoproteins Apolipoprotein A – apo(a) – in seinen Eigenschaften unterscheidet. Es ist besteht aus dem Apolipoprotein B100 (apoB), welches über eine Disulfidbrücke kovalent an apo(a) gebunden ist (► **Abb. 1**). Apo(a)

wird fast ausschließlich in der Leber synthetisiert; die Abbaumechanismen sind noch nicht vollständig verstanden. Es besteht eine ausgeprägte Homologie im Aufbau von apo(a) und dem Proenzym Plasminogen. Eine weitere Besonderheit liegt in einer hohen Heterogenität der Proteingröße des apo(a). Mehr als 40 Isoformen des Glykoproteins mit einer Masse von 275–800 kDa sind bekannt. Die Syntheserate des apo(a) korreliert dabei invers mit der Molekülmasse. Folglich gehen kleinere Isoformen mit einer

## ABKÜRZUNGEN

apo(a)	Apolipoprotein A
apoB	Apolipoprotein B100
ASO	Antisense-Oligonukleotide
EAS	European Atherosclerosis Society
ESC	European Society of Cardiology
HeFH	heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
GalNAc	N-Acetylgalactosamin
LDL	Low-density Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein(a)
LPA	Genlocus des Lipoprotein(a)
Lp(a)RNA	RNA für die Translation von Lipoprotein(a)
mRNA	messenger RNA
SCORE	Systematic coronary Risk Estimation
siRNA	Small interfering RNA

höheren Serumkonzentration des Lp(a) einher [1]. Insgesamt ist der Serumspiegel zu >90% genetisch determiniert und vom LPA-Genlocus abhängig. Dieser folgt einem autosomal-kodominanten Erbgang. Geschlecht, Alter, Umwelteinflüsse und Ernährung haben keinen relevanten Einfluss auf die Lp(a)-Serumkonzentration. Verminderte Lp(a)-Serumkonzentrationen können bei hepatischen Erkrankungen (geringere Lp(a)-Synthese) und erhöhte Konzentrationen bei einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate sowie bei manifester Hypothyreose auftreten [2]. Es bestehen zudem ethnische Unterschiede der Serumkonzentrationen. Während Menschen mit afrikanischer Abstammung doppelt so hohe Werte im Vergleich zu Kaukasiern aufweisen, wurden die geringsten Konzentration bei hispanischen und ostasiatischen Personen nachgewiesen [3].

## KURZGEFASST

Die Serumkonzentration von Lipoprotein(a) ist überwiegend genetisch determiniert und abhängig von der Isoform des Apolipoprotein A.

## Ein unabhängiger Risikomarker für Atherosklerose und kalzifizierende Aortenklappenstenose

Aufgrund seines einzigartigen Aufbaus und den damit verbundenen Eigenschaften spielen nach bisherigem Kenntnisstand 3 verschiedene pathologische Wirkmechanismen eine Rolle (► **Abb. 1**): Zum einen hat Lp(a) durch den Anteil an apoB den proatherogenen Charakter des LDL, der durch apo(a) zusätzlich verstärkt wird. Lp(a) akkumuliert in Arterienwänden, führt zur Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen und Schaumzellen sowie schließlich zur Atherogenese. Zum anderen weist Lp(a) prothrombotische Eigenschaften auf, die vermutlich durch den Bestandteil apo(a) vermittelt werden. In-vitro-Studien zeigten eine durch die Homologie zu Plasminogen induzierte, kompetitive Hemmung der Plasminogenaktivierung. Zuletzt wurde eine proinflammatorische

## WAS IST WICHTIG?

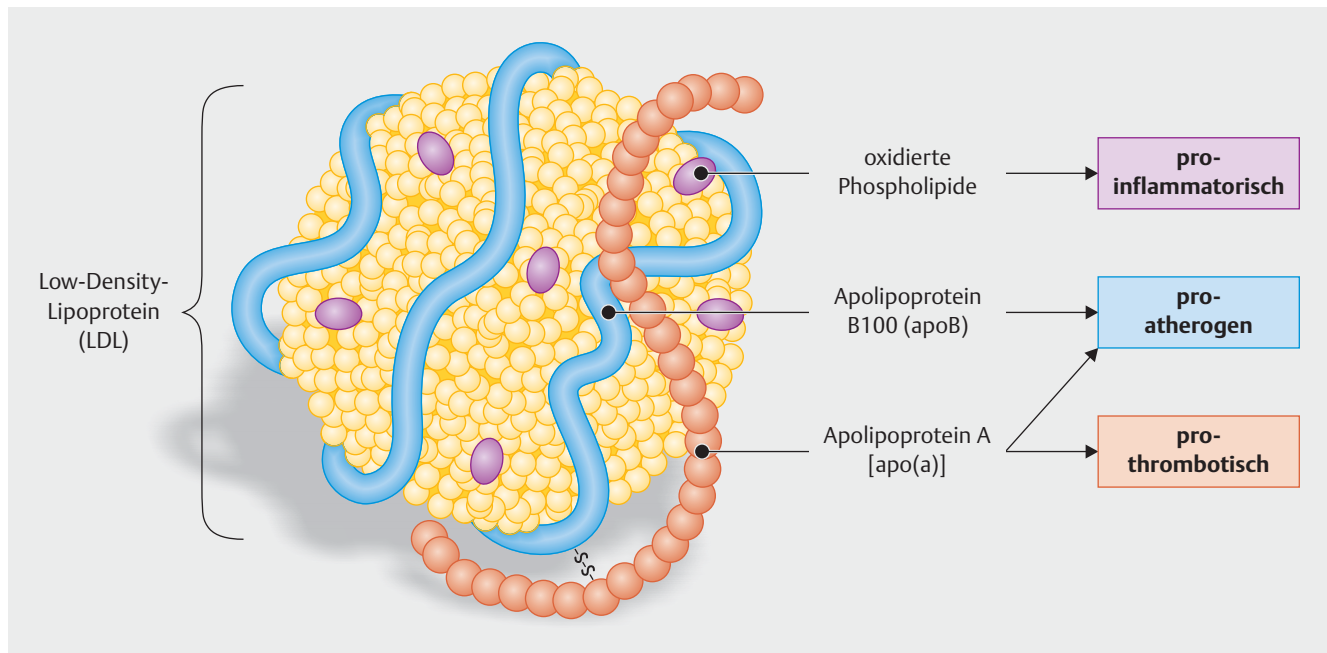
- Lp(a) ist ein unabhängiger Risikomarker für atherosklerotische Erkrankungen und kalzifizierende Aortenklappenstenose.
- Die Höhe der Lp(a)-Serumkonzentration ist überwiegend genetisch determiniert und wird nur minimal durch Ernährung und Umwelteinflüsse beeinflusst.
- Es liegt keine gesicherte Definition von Grenzwerten der Lp(a)-Konzentration vor, ab denen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zu erwarten ist.
- Lp(a)RNA-Inhibitoren stellen einen ersten spezifischen und potenten Therapieansatz dar und befinden sich aktuell in randomisierten Endpunktstudien.

Komponente nachgewiesen, die zu einem erhöhten oxidativen Stress im Endothel führt. Lp(a) ist das Lipoprotein mit dem höchsten Anteil an oxidierten Phospholipiden. Diese können eine Hochregulierung inflammatorischer Gene und damit die Ausschüttung von Zytokinen sowie eine Aktivierung von Makrophagen und Monozyten vermitteln [4].

In den letzten Jahren wurden verschiedene Studien veröffentlicht, die zeigten, dass erhöhte Serumkonzentrationen von Lp(a) mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergehen und Lp(a) somit als unabhängiger Risikomarker zu werten ist [5, 6]. Der LPA-Genlocus stellt damit einen der stärksten bekannten monogenetischen Risikofaktoren für Atherosklerose dar. Generell gilt: Je höher der Lp(a)-Spiegel, desto höher das kardiovaskuläre Risiko. Eine Auswertung der AIM-HIGH-, JUPITER- und LIPID-Studie ergab, dass selbst bei kontrolliert niedrigen LDL-Werten eine Lp(a)-Konzentration oberhalb der 75. Perzentile der Bevölkerung mit einem 61% höheren Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht [4]. Zudem erwies sich Lp(a) als unabhängiger Risikomarker für die kalzifizierende Aortenklappenstenose, welche vermutlich insbesondere durch die Aktivität der oxidierten Phospholipide begünstigt wird [7, 8]. In Zusammenschau der Datenlage ist es sehr wahrscheinlich, dass Lp(a) einen kausalen Risikofaktor für Atherosklerose und kalzifizierende Aortenklappenstenose darstellt. Allerdings kann dies nur durch eine randomisierte kontrollierte Studie und eine selektive, LDL-unabhängige Senkung bewiesen werden.

## KURZGEFASST

Lp(a) weist proatherogene, prothrombotische sowie proinflammatorische Wirkungen auf und ist mit der Progredienz von Atherosklerose und kalzifizierender Aortenklappenstenose assoziiert. Es gilt als unabhängiger Risikomarker für beide Entitäten. Ein kausaler Zusammenhang kann nur durch eine selektive Lp(a)-Senkung bewiesen werden.



► **Abb. 1** Lipoprotein(a) besteht aus einem LDL-ähnlichen Partikel, in dem das Apolipoprotein B100 (apoB) über eine Disulfidbrücke kovalent an das pathognomonische Glykoprotein Apolipoprotein A, kurz: apo(a), gebunden ist. Es ist das Lipoprotein mit dem höchsten Anteil an oxidierten Phospholipiden. Der spezielle Aufbau bedingt seine 3-fach pathogene Wirkung: ApoB und apo(a) wirken proatherogen, oxidierte Phospholipide proinflammatorisch und apo(a) prothrombotisch.

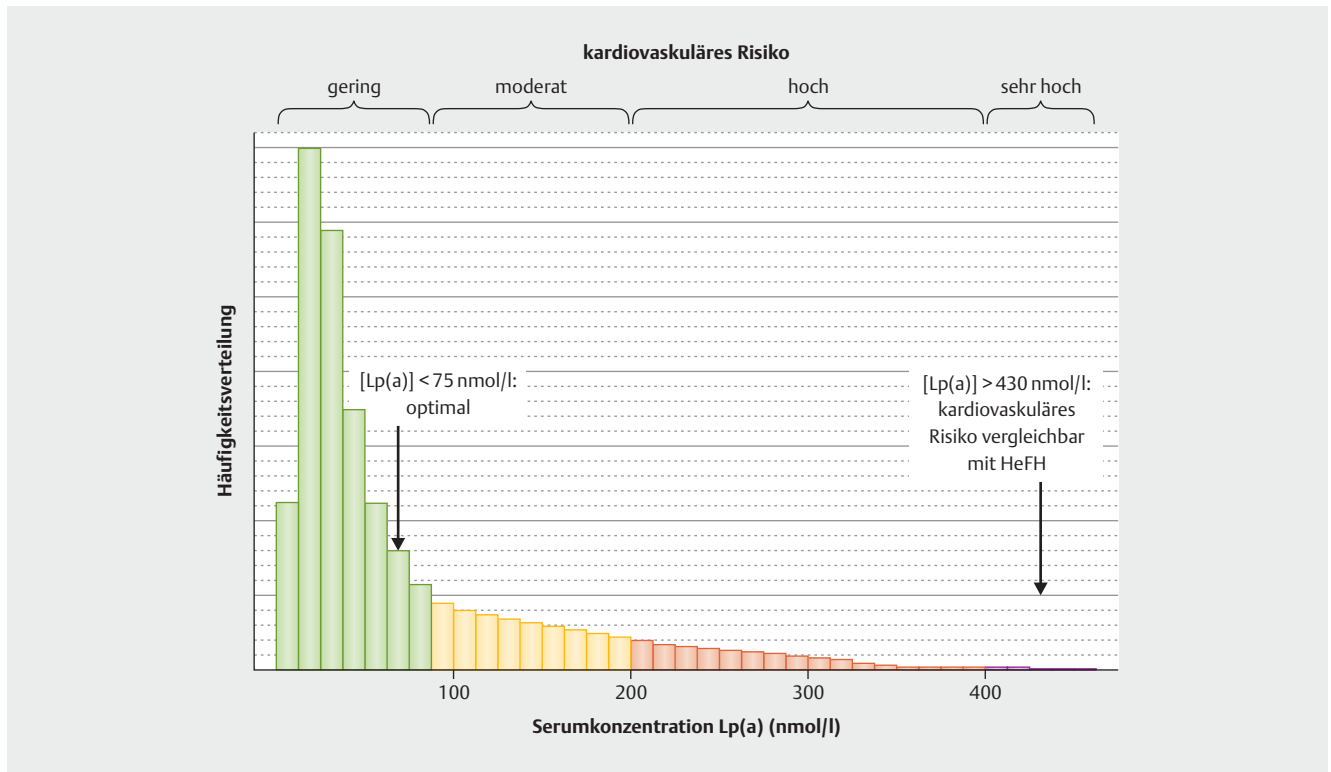
## Wie wird eine Lp(a)-Hyperlipoproteinämie diagnostiziert?

Lp(a) weist die Besonderheit auf, dass sowohl eine Quantifizierung der Molekülmasse in mg/dl – beinhaltet die Komponenten apoB, apo(a) sowie den Lipidanteil – als auch der Stoffmenge an apo(a) in nmol/l möglich ist. Die inhomogene Molekülgröße von apo(a) innerhalb der Bevölkerung erschwert eine Standardisierung in mg/dl, da die Lp(a)-Serumkonzentrationen bei großen apo(a)-Isoformen überschätzt werden. Daher wird eine Angabe in nmol/l empfohlen. Die Umrechnung der Masseneinheit mg/dl in die Stoffmenge nmol/l ist ungenau. Orientierend ergibt die Molekülmasse in mg/dl multipliziert mit dem Faktor 2,39 die Stoffmenge in nmol/l. Mittlerweile stehen verschiedene isoformunabhängige Immunoassays zur Messung der Lp(a)-Serumkonzentration zur Verfügung. Obwohl ein standardisiertes Protokoll der WHO sowie Referenzmaterialien vorliegen, erzielen unterschiedliche Analyseverfahren zum Teil abweichende Ergebnisse und bedürfen einer weiteren Verbesserung.

Da die Serumkonzentration von Lp(a) überwiegend genetisch bedingt ist und im Laufe eines Lebens nur gering fluktuiert, ist eine einmalige Testung ausreichend. In der 2019 veröffentlichten Leitlinie für das Management von Dyslipidämien empfehlen die European Society of Cardiology (ESC) und die European Atherosclerosis Society (EAS), dass bei jedem Menschen eine einmalige Testung auf eine Lp(a)-Hyperlipoproteinämie erwogen werden sollte. Ziel sei es, Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zu identifizieren, insbesondere da das Lp(a)-assoziierte Risiko

durch etablierte Algorithmen (z. B. SCORE, Framingham) nicht reflektiert wird. Personen mit sehr hohen Lp(a)-Werten (> 430 nmol/l) weisen ein vergleichbar erhöhtes Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen als Patienten mit einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (HeFH) auf. Die zweite wichtige Indikation für eine Lp(a)-Messung ist das Familienscreening von Verwandten mit prämaturner Atherosklerose [9]. Zu betonen ist, dass keine Indikation für wiederholte Messungen besteht, solange spezifische Therapiemöglichkeiten nicht verfügbar sind.

Es ist noch nicht endgültig klar, ab welcher Lp(a)-Serumkonzentration ein relevantes kardiovaskuläres Risiko besteht. Die Schwierigkeit liegt unter anderem in der Verteilung der Lp(a)-Serumkonzentrationen in der Bevölkerung, die im Unterschied zu vielen anderen Serummarkern keine Gauß'sche Normalverteilung darstellt, sondern ausgeprägt nach links verschoben ist (► **Abb. 2**). Für Kaukasier ist eine Serumkonzentration unterhalb von 75 nmol/l als optimal einzustufen. Dies betrifft etwa 75% der Bevölkerung und verdeutlicht die hohe Prävalenz der Lp(a)-Hyperlipoproteinämie (25% liegen über diesem vorgeschlagenen Grenzwert). Eine weitere Einteilung zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos wird im Konsensuspapier der HEART UK dargestellt: 32–90 nmol/l: geringes, 90–200 nmol/l: moderates, 200–400 nmol/l: hohes, > 400 nmol/l: sehr hohes kardiovaskuläres Risiko [10]. Diese vorgeschlagenen Grenzwerte sind in ► **Abb. 2** dargestellt.



► **Abb. 2** Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der Lipoprotein(a)-Serumkonzentrationen. Diese folgt keiner Gauß'schen Normalverteilung. Das kardiovaskuläre Risiko steigt proportional mit der Serumkonzentration. Die Definition relevanter Grenzwerte ist uneinheitlich – entsprechende Empfehlungen verschiedener Gesellschaften sind abgebildet (Einstufung des kardiovaskulären Risikos nach HEART UK [10], übrige Grenzwerte entsprechend den Empfehlungen der ESC/ EAS [9]).

### KURZGEFASST

Es ist sinnvoll, Lp(a) einmalig bei jedem Menschen zu testen, da erhöhte Werte ein quantitativ relevantes, genetisches kardiovaskuläres Risiko anzeigen, welches durch andere Risikoscores nicht detektiert wird. Es liegen noch keine einheitlichen Empfehlungen vor, ab welchem Lp(a)-Serumwert eine behandlungsbedürftige Lp(a)-Hyperlipoproteinämie besteht. Werte oberhalb von 75 nmol/l sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert, welches proportional zur Serumkonzentration zunimmt.

► **Tab. 1** Auswirkungen verschiedener Therapien auf die Serumkonzentration von Lipoprotein(a).

Therapie	Lp(a)-Serumkonzentration
Statine	Erhöhung um 10–20%
PCSK9-Inhibitoren	Senkung um bis 20–25%
Nikotinsäure	Senkung um bis 30–40%
Lipoproteinapherese	Senkung um bis 75% post Apherese, 30–35% im Mittel
Antisense-Oligonukleotide	Senkung um bis 92%

## Die Therapie der Lp(a)-Hyperlipoproteinämie – eine Herausforderung

Da bisher keine spezifische Lp(a)-senkende Therapie zur Verfügung steht und der Lebensstil eine untergeordnete Rolle spielt, stellt die Behandlung der Lp(a)-Hyperlipoproteinämie eine Herausforderung dar. Etablierte lipidsenkende Medikamente scheiterten bisher daran, eine potente Lp(a)-Reduktion zu erreichen. Statine führen nicht zu einer Lp(a)-Senkung – es wurde unter Statintherapie sogar eine 10–20%ige Erhöhung der Lp(a)-Serumkonzentration berichtet [4]. Der zugrunde liegende Mechanismus ist

ungeklärt. Allerdings weist dieser Befund auf eine geringe Bedeutung des LDL-Rezeptors für den Katabolismus von Lp(a) hin. Für die Nikotinsäure wurde zwar eine Reduktion des Lp(a)-Spiegels um bis zu 30–40% nachgewiesen (► **Tab. 1**). Die Effekte der Nikotinsäure auf das Lipidprofil – HDL-Erhöhung, Lp(a)- und LDL-Senkung – hatten jedoch in großen Studien (u. a. ARBITER, AIM-HIGH, HPS-THRIVE) keinen Einfluss auf klinische kardiovaskuläre Ereignisse [11]. PCSK9-Inhibitoren reduzieren den Lp(a)-Spiegel durch einen noch nicht vollständig verstandenen Mechanismus um 20–25% (► **Tab. 1**). Diese Senkung war ebenfalls nicht mit einer signifikanten Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen assoziiert

[12]. Höchstwahrscheinlich ist eine wesentlich stärkere Lp(a)-Senkung erforderlich, um eine relevante Verbesserung für den Patienten zu erreichen.

Eine Option zur Senkung von Lp(a) ist die Lipoproteinapherese, welche akut Spiegelsenkungen von bis zu 75% ermöglicht [10]. Aufgrund der hohen Syntheserate von Lp(a) steigen die Serumwerte jedoch unmittelbar nach der Behandlung rasch wieder an. Die mittlere Reduktion von Lp(a) bei einer wöchentlichen Apherese beträgt daher lediglich etwa 30–35% (► **Tab. 1**) [13]. Beobachtungsstudien berichten über eine Verbesserung des kardiovaskulären Risikos. Es liegen allerdings keine randomisierten Studien vor, die einen klinischen Vorteil der Lipoproteinapherese belegen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit kontrolliertem LDL-Cholesterin. Die Indikation zum Einsatz einer Lipidapherese zur Lp(a)-Senkung wird daher nur in sehr wenigen Ländern gesehen. In Deutschland wird das Verfahren bei hohen Lp(a)-Serumkonzentrationen > 120 nmol/l und progredienter Atherosklerose trotz kontrollierten LDL-Werten nach Begutachtung durch die Apherese-Kommissionen angeboten. Neben dem unbekanntem prognostischen Wert birgt das extrakorporale Verfahren ein Risiko für unerwünschte Effekte (z. B. Shunt-Operationen und -Komplikationen) und kann die Lebensqualität reduzieren.

Vor dem Hintergrund dieser Datenlage empfehlen die aktuellen ESC/EAS-Leitlinien für Patienten mit hohem Lp(a) eine optimale Senkung des LDL-Cholesterin [9]. Hierzu sollen im ersten Schritt Statine zum Einsatz kommen. Ezetimib und PCSK9-Hemmer sind die Präparate der Wahl bei einem unzureichenden Effekt unter Statintherapie. Das Ziel dieser Maßnahme ist die Senkung des lipidbezogenen kardiovaskulären Risikos, nicht die Senkung des Lp(a) per se.

### KURZGEFASST

Das Ausmaß der möglichen Lp(a)-Senkung mit den etablierten lipidsenkenden Therapien einschließlich der Lipoproteinapherese ist limitiert und reicht bei Patienten mit hohen Serumkonzentrationen nicht aus, um Normalwerte zu erreichen. Aktuell steht therapeutisch daher die Risikoreduktion durch eine optimale Kontrolle des LDL-Cholesterins im Vordergrund.

## Die spezifische Therapie mit RNA-basierten Therapeutika

Dass Lp(a) in hoher Konzentration im Serum vorliegt und spezielle Angriffspunkte wie enzymatische Aktivität oder Rezeptoren fehlen bzw. nicht bekannt sind, erschwert die Entwicklung spezifischer Medikamente. Einen innovativen Wirkansatz bieten Therapeutika, die gegen die Lp(a)RNA gerichtet sind und aktuell erprobt werden. Hierbei wurden 2 verschiedene Ansätze entwickelt, die darauf abzielen, Messenger RNA (mRNA) für die Translation von apo(a) zu binden und so eine Expressierung des Glykoproteins zu verhindern. Antisense-Oligonukleotide (ASO) sind einzelsträngige Moleküle, die durch ihren zur mRNA komplementären Aufbau diese binden und ihren Abbau einleiten. Die Kopplung der Oligonukleotide an den Liganden *N*-Acetylgalactosamin (GalNAc),

welcher spezifisch an hepatozytäre Rezeptoren bindet, ermöglicht die Aufnahme der neuen Therapeutika in die Leberzellen. Da gegen handelt es sich bei Small interfering RNA (siRNA) um doppelsträngige Moleküle, die mit anderen Proteinen in der Zelle einen Komplex bilden. Während ein Strang als Träger fungiert, bindet der andere komplementär an die Ziel-mRNA, leitet deren Spaltung an und steht anschließend für die Bindung an weitere mRNA-Moleküle zur Verfügung.

Insbesondere die Entwicklung der ASO-Therapie ist weit vorangeschritten und wird voraussichtlich demnächst erstmalig eine spezifische Therapie der Lp(a)-Hyperlipoproteinämie ermöglichen. In der Phase-II-Studie des Wirkstoffs IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> wurde eine dosisabhängige Reduktion der Lp(a)-Serumkonzentration von bis zu 92% nachgewiesen (► **Tab. 1**) [14]. Dabei war die Höchstdosis von 80 mg einmal monatlich subkutan am wirkungsvollsten. Neben der Lp(a)-Senkung wurde eine Reduktion von LDL, apoB und oxidierten Phospholipiden und damit verbunden eine geringere Monozytenaktivierung beobachtet. Die diesbezüglichen Mechanismen müssen noch geklärt werden. Sowohl die starke Lp(a)-senkende und antiinflammatorische Wirkung als auch das günstige Nebenwirkungsprofil (es traten selten lediglich milde lokale Reaktion an den Injektionsorten auf) wurden in einer größeren randomisierten Studie bestätigt [15]. Die Phase-III-Studie des Wirkstoffs IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> [Lp(a)HORIZON] startete im Dezember 2019 und soll bis April 2024 7680 Patienten einschließen.

### KURZGEFASST

Ein neuer spezifischer Therapieansatz mittels RNA-basierten Therapeutika befindet sich aktuell in der Phase-III-Erprobung und wird wesentlich zum Verständnis der Lp(a)-Hyperlipoproteinämie beitragen.

## Fazit

Die Lp(a)-Hyperlipoproteinämie stellt einen unabhängigen Risikomarker für Atherosklerose sowie kalzifizierende Aortenklappenstenose dar. Neue Verfahren zur spezifischen Senkung des Lp(a) sind in klinischer Erprobung und werden helfen, zentrale, derzeit noch offene Fragen zur Therapie zu beantworten.

### Interessenkonflikt

Prof. Laufs bezog Vortragshonorare von Amgen, Daiichi, Novartis sowie Sanofi.

### Literatur

- [1] Lackner C, Boerwinkle E, Leffert CC et al. Molecular basis of apolipoprotein (a) isoform size heterogeneity as revealed by pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Invest* 1991; 87: 2153–2161
- [2] Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): Fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2014; 234: 95–101

- [3] Paré G, Çaku A, McQueen M et al. Lipoprotein(a) Levels and the Risk of Myocardial Infarction Among 7 Ethnic Groups. *Circulation* 2019; 139: 1472–1482
- [4] Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a). *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 692–711
- [5] Clarke R, Peden JF, Hopewell JC et al. Genetic Variants Associated with Lp (a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2518–2528
- [6] Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme Lipoprotein (a) Levels and Improved Cardiovascular Risk Prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1146–1156
- [7] Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS et al. Genetic Associations with Valvular Calcification and Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2013; 368: 503–512
- [8] Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein (a) and Risk of Aortic Valve Stenosis in the General Population. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 470–477
- [9] Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188
- [10] Cegla J, Neely RDG, France M et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis* 2019; 291: 62–70
- [11] Albers JJ, Slee A, O'Brien KD et al. Relationship of Apolipoproteins A-1 and B, and Lipoprotein(a) to Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1575–1579
- [12] Ray KK, Vallejo-Vaz AJ, Ginsberg HN et al. Lipoprotein(a) reductions from PCSK9 inhibition and major adverse cardiovascular events: Pooled analysis of alirocumab phase 3 trials. *Atherosclerosis* 2019; 288: 194–202
- [13] Waldmann E, Parhofer KG. Apheresis for severe hypercholesterolaemia and elevated lipoprotein(a). *Pathology* 2019; 51: 227–232
- [14] 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. *Lancet* 2016; 388: 2239–2253
- [15] Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 244–255