

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Der Einfluss der Apherese von Lipoprotein (a) bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie (a) und peripherer arterieller Verschlusskrankheit auf den Kreislauf“

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Amadou Daniel Oumar Ba-Bondy, geb. Ba

aus München

Datum der Promotion: 06.03.2020

Vorwort

Die vorliegende Dissertation behandelt Daten, welche teilweise bereits in der folgenden Arbeit veröffentlicht wurden:

Wolfram C. Poller, Henryk Dreger, Stanislao Morgera, Axel Berger, Ingo Flessenkämper, Katrin Enke-Melzer: „Lipoprotein apheresis in patients with peripheral artery disease and Hyperlipoproteinemia (a)“; *Atherosclerosis supplements*; 2015; 18: 187-193.

Die Studie behandelt die Auswirkungen einer wöchentlichen Apherese bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hyperlipoproteinämie (a) und einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. In der genannten Publikation wurden alleine die Mittelwertdaten referiert, im Folgenden wird die Auswertung der Daten der einzelnen Probanden vorgestellt und in den Kontext der Mittelwerte gesetzt.

Inhaltsverzeichnis:

1	Abstract.....	5
1.1	Deutsche Version.....	5
1.2	English Version	6
2	Stellenwert kardiovaskulärer Erkrankungen in Deutschland und in der westlichen Welt.....	8
2.1	Verbreitung und Genese atherosklerotischer Erkrankungen	8
2.2	Histologische Klassifikation atherosklerotischer Läsionen.....	9
2.3	Inflammation als Trigger von Atherosklerose	12
2.4	Risikofaktoren für atherosklerotische Läsionen	13
2.5	Störungen des Lipidstoffwechsels	14
3	Lipoprotein (a): Struktur, Funktion, biologische Wirkung.....	17
3.1	Biochemische Beschreibung von Lipoprotein (a)	17
3.2	Physiologie und Pathophysiologie von Lipoprotein (a)	19
3.3	Therapie der Hyperlipoproteinämie (a)	20
3.3.1	Medikamentöse Therapiestrategien.....	21
3.3.1.1	Niacin.....	21
3.3.1.2	Eingriff in die Apolipoprotein B - Synthese.....	21
3.3.1.3	Inhibitoren der Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin-9 (PCSK-9).....	22
3.3.1.4	Spezifische Reduktion von Lp (a): Antisense Oligonukleotide gegen apo (a)....	24
3.3.2	Lipidapherese zur Senkung von Lp (a)	25
4	Fragestellung	28
5	Material und Methoden.....	29
5.1	Patientenrekrutierung.....	29
5.2	Patientenbeschreibung	30
5.3	Studienprotokoll	31
5.4	Verlaufparameter	32

5.4.1	Laborparameter	32
5.4.2	Knöchel-Arm-Index (KAI)	33
5.4.3	Transcutaner Sauerstoffpartialdruck (=TcPO ₂).....	33
5.4.4	Bestimmung der schmerzfreien Gehstrecke.....	34
5.4.5	Schmerzniveau	34
5.5	Lipidapherese (LA).....	35
5.6	Statistische Analyse.....	36
6	Ergebnisse	37
6.1	Entwicklung des Lipoprotein (a) bei wöchentlicher Lipidapherese	37
6.2	Veränderung funktioneller Parameter bei wöchentlicher Lipidapherese	39
6.2.1	Knöchel-Arm-Index	39
6.2.2	Transcutaner Sauerstoffpartialdruck	39
6.2.3	Schmerzfremie Gehstrecke.....	39
6.2.4	Schmerzniveau	40
6.3	Reduktion vaskulärer Interventionen.....	42
6.4	Individuelle Patientendaten	42
7	Diskussion	47
7.1	LA senkt Lp (a) effektiv und verhindert Interventionen	47
7.2	LA verbessert funktionelle Parameter signifikant.	48
7.3	Verbesserung von Lebensqualitätsindikatoren	50
7.4	Ökonomische und ethische Aspekte der Lipidapherese	51
7.5	Limitationen der Studie	53
7.6	Offene Fragen und Ausblick.....	54
8	Abkürzungsverzeichnis.....	55
9	Quellenverzeichnis	57
10	Eidesstattliche Versicherung.....	69

11 Lebenslauf.....	70
12 Publikationsliste	72
13 Danksagung	73

1 Abstract

1.1 Deutsche Version

Lipoprotein (a) {Lp (a)} wurde in den letzten Jahren weithin als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen akzeptiert. In zahlreichen Studien konnte der Zusammenhang zwischen einer Erhöhung des Lp (a) und von kardiovaskulären Erkrankungen nachgewiesen werden. Lipidapherese (LA) ist ein effektives Verfahren zur Senkung von Lp (a). Die vorliegende Studie untersuchte den Verlauf einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), einer atherosklerotischen Indikatorerkrankung, bei Lipoprotein (a)-Hyperlipoproteinämie {Lp (a)-HLP} unter wöchentlicher LA bezüglich der (Re-)Interventionsrate und morbiditätsspezifischer, funktioneller Parameter.

Methoden: Es wurde bei 10 Probanden mit Lp (a)-HLP und präexistenter, rasch progredienter pAVK nach Eliminierung aller weiterer Risikofaktoren eine wöchentliche LA zur Senkung des Lp (a) nach einem Indexereignis begonnen. Es wurden die Parameter Lipoprotein (a) im Serum, schmerzfreie Gehstrecke, Knöchel-Arm-Index (KAI), transcutaner Sauerstoffpartialdruck (tcpO₂), Schmerzniveau sowie die Revaskularisationsfrequenz der pAVK zu Beginn der Behandlung und nach 1, 3, 6 und 12 Monaten erfasst.

Ergebnisse: Im Vergleich zum Ausgangs- Lp (a) erreichten 9 Patienten nach 12 Monaten einen niedrigeren Lp (a) - Serumwert, im Mittel sank das Lp (a)-Level von $155,8 \pm 97,6$ mg/dl auf $76,01 \pm 16,5$ mg/dl ($P < 0,001$). Alle erhobenen Parameter konnten im Verlauf eines Jahres gebessert werden. Der Knöchel-Arm-Index steigerte sich von $0,53 \pm 0,16$ auf $0,89 \pm 0,07$ ($P < 0,001$), wobei die geringste Steigerung 0,18 betrug (von 0,77 auf 0,95 bzw. 0,66 auf 0,84), die größte Steigerung 0,52 (von 0,31 auf 0,83 bzw. 0,33 auf 0,85). Der transcutane Sauerstoffpartialdruck erhöhte sich im Mittel von $42,9 \pm 2,28$ mmHg auf $60,8 \pm 6,12$ mmHg ($P < 0,001$) mit einem minimalen Zugewinn von 6 mmHg (48 auf 54 mmHg) und einem maximalen Zugewinn von 28 mmHg (39 mmHg auf 67 mmHg). Die schmerzfreie Gehstrecke erhöhte sich bei allen Patienten von $87 \pm 59,8$ m auf $384 \pm 119,9$ m ($P < 0,001$) mit einem minimalen Zugewinn von 130 m (100 m auf 230 m) und maximal von 490 m (40 m bis 530 m). Das Schmerzniveau sank im Mittel von $7 \pm 1,5$ auf $1,6 \pm 0,7$ ($P < 0,001$) auf der visuellen Analog Skala (VAS), das geringste Absinken betrug 3 Punkte (von 5 auf 2), das größte 7 (von 9 auf 2 bzw. von 8 auf 1).

Die Rate der notwendigen Interventionen hinsichtlich der pAVK konnte unter wöchentlicher LA von 35 Interventionen pro 120 Patientenmonaten auf 1 Intervention in 120 Patientenmonaten

($P < 0,001$) abgesenkt werden.

Diskussion: Neben einer Senkung des Lp (a) konnte bei allen Patienten eine Besserung der funktionalen Parameter KAI, TcPO₂, schmerzfreie Gehstrecke und Schmerzniveau im Alltag erreicht werden. Die Anzahl der notwendigen Revaskularisierungsmaßnahmen reduzierte sich deutlich.

1.2 English Version

Lipoprotein (a) {Lp (a)} has been proofed to be an independent risk factor for cardiovascular events. Many publications have shown the correlation between Lp (a) levels and cardiovascular diseases. Lipidapheresis (LA) is very effective in eliminating Lp (a) from the bloodstream. The following study deals with the effects of weekly conducted LA in individuals suffering from Lp (a)-Hyperlipoproteinaemia and peripheral arterial disease (PAD) concerning intervention frequency and disease-specific parameters.

Methods: 10 patients with progressive PAD and Lp (a)-HLP have been taken on weekly LA after an index revascularisation. Lp (a), Walking distance, ankle-brachial-index (ABI), transcutaneous partial oxygen pressure (TcPO₂), pain level and revascularisation frequency have been collected before and 1, 3, 6 and 12 months after initiating LA.

Results: Mean Lp (a) level dropped from $155,8 \pm 97,6$ mg/dl to $76,01 \pm 16,5$ mg/dl ($P < 0,001$). 9 patients reached a lower Lp (a) level than before LA. All measured parameters improved after 12 months in all 10 patients. Mean ABI raised from $0,53 \pm 0,16$ to $0,89 \pm 0,07$ ($P < 0,001$) with an minimal individual increase of 0,18 (from 0,77 to 0,95 and 0,66 to 0,84) and a maximal increase of 0,52 (0,31 to 0,83 and 0,33 to 0,85). Mean tcPO₂ raised from $42,9 \pm 2,28$ mmHg to $60,8 \pm 6,12$ mmHg ($P < 0,001$) with an minimal individual increase of 6 mmHg (from 48 to 54 mmHg) and a maximal increase of 28 mmHg (from 39 mmHg to 67 mmHg). Mean walking distance increased from $87 \pm 59,8$ m to $384 \pm 119,9$ m ($P < 0,001$), minimal individual increase of 130 m (from 100 m to 230 m) and a maximal increase of 490 m (from 40 m to 530 m). Mean pain level derived from visual analog scale (VAS) decreased from $7 \pm 1,5$ to $1,6 \pm 0,7$ ($P < 0,001$), largest individual decrease from 9 to 2 and 8 to 1, lowest individual decrease from 5 to 2. Revascularisations dropped from 35 intervention in 120 patient months prior to LA to one intervention in 10 patient months ($P < 0,001$).

Discussion: Lp (a) was eliminated very effectively, furthermore the obtained functional

parameters ABI, tcpO₂, walking distance and pain level were significantly improved. Revascularisations could be reduced massively with LA.

2 Stellenwert kardiovaskulärer Erkrankungen in Deutschland und in der westlichen Welt

2.1 Verbreitung und Genese atherosklerotischer Erkrankungen

Erkrankungen des Herzens und des Gefäßsystems sind weltweit, vor allem aber in den Gesellschaften der Industrienationen, verbreitet und haben einen hohen Anteil an der Gesamtmortalität und an den finanziellen Aufwendungen in den Gesundheitssystemen. Kardiale Erkrankungen und ischämische Schlaganfälle machen demnach 25,1% aller weltweiten Todesfälle aus. In absoluten Zahlen besteht weltweit ein deutlicher Trend zur Zunahme dieser Erkrankungen. Starben noch im Jahr 2000 11,7 Millionen Menschen weltweit an ischämischen kardialen oder cerebralen Ereignissen, waren es im Jahr 2012 bereits 14,1 Millionen und 15,2 Millionen im Jahr 2016 [1].

Die aktuellsten verfügbaren statistischen Daten in Deutschland des statistischen Bundesamtes beziehen sich auf das Jahr 2015. Hier sind kardiovaskuläre Erkrankungen zum einen der häufigste Grund für eine stationäre Krankenhausbehandlung, zum anderen häufigste Todesursache [2,3]. Dementsprechend hoch sind die Behandlungskosten dieser Krankheitsgruppe und stellen für die Solidargemeinschaft den größten Anteil der Krankheitskosten im Gesundheitssystem dar. Dementsprechend sind die Folgekosten durch vorzeitige Berentung, Arbeitsausfälle und Minderung der Erwerbsfähigkeit nach den Kosten für Folgen psychiatrischer und onkologischer Erkrankungen an dritter Stelle [4].

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen also national wie international, neben der Bürde für die betroffenen Individuen, eine erhebliche soziale und volkswirtschaftliche Belastung dar.

Gemeinsame Ursache dieser Erkrankungen ist die degenerative Veränderung der arteriellen Strombahn bedingt durch Einengungen und Okklusionen. Diese werden durch chronisch entzündliche Veränderungen der Gefäßwand verursacht, welche in einem sequentiell ablaufenden Prozess zur Ausbildung von raumgreifenden Ablagerungen, sogenannten Plaques, in der Gefäßwand führen. Dieser chronisch-progrediente Prozess wird als Atherosklerose bezeichnet und beschreibt die entzündliche Reaktion der Gefäßwand auf den persistierenden Einfluss spezifischer Noxen, die als klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren hinlänglich bekannt sind. Die Läsionen treten disseminiert im gesamten Gefäßsystem auf und können lange klinisch stumm bleiben. Durch Aufbrechen der Plaques und der konsekutiven Aktivierung des Gerinnungssystems mit Auftreten lokalständiger (Thrombus), im Blutstrom fortgespülter

Gerinnungsthromben (Embolus) oder durch das verminderte Blutangebot in den abhängigen Körperpartien bei hochgradig einengenden Plaques werden die Läsionen klinisch symptomatisch [5]. Beginnend im Kindesalter kommt es nach Jahren und Jahrzehnten der symptomfreien Progression zu klinischen Manifestationen, deren wichtigste chronische Varianten die koronare Herzkrankheit (KHK), die cerebro-vaskuläre Insuffizienz (CVI) und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) sind. In der akuten Manifestation stellen die genannten Erkrankungen in Form von Myokardinfarkt, Schlaganfall und kritische Extremitätenischämie eine akute Gefährdung für das Leben bzw. für die körperliche Integrität dar.

Wichtigste Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen sind Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, inhalatives Zigarettenrauchen und Störungen des Lipidstoffwechsels. Neben den genannten Hauptrisikofaktoren tragen außerdem weitere Faktoren wie Übergewicht, Bewegungsmangel, Mangel- und Fehlernährung und andere Lebensstilfaktoren zur Induktion von Atherosklerose bei [6, 7].

2.2 Histologische Klassifikation atherosklerotischer Läsionen

Die Ausbildung atherosklerotischer Läsionen ist ein chronischer Prozess, der über Jahrzehnte progredient verläuft. Die oben genannten Risikofaktoren im Kontext mit einem mehr oder minder begünstigenden Genpool sorgen für eine raschere oder verzögerte Ausbildung der Läsionen. Dabei läuft der Prozess der Plaquesbildung in abgestuften Sequenzen ab. Sary et al. haben 1994 und 1995 diese Geneseschritte nach den histologischen Merkmalen in 6 Stufen eingeteilt. Dabei korreliert das Voranschreiten der histologischen Merkmale mit dem Auftreten von Symptomen [8,9].

Die Läsionen I bis III werden als Vorläuferläsionen eingestuft und bieten in der Regel kein klinisches Korrelat. Typ IV bis VI-Läsionen werden als fortgeschrittene Läsionen bezeichnet. Bereits Typ-IV-Läsionen bieten eine erhebliche klinische Relevanz aufgrund der Instabilität der Intima.

Typ-I-Läsionen sind im Wesentlichen durch die Präsenz von mit Lipidtröpfchen angefüllten Makrophagen charakterisiert, die als Schaumzellen bezeichnet werden. Dabei sind die Schaumzellen nur lose in der Intima verteilt, die Schaumzellen haben nur wenig Lipidanteil. Diese Veränderungen sind lediglich mikroskopisch erkennbar.

Bei Typ-II-Läsionen sind die Schaumzellen in der Intima stringenter angeordnet und treten in intimalen Schichten auf. Im Gegensatz zu Typ-I-Läsionen sind hier auch in den Zellen des Interstitiums intrazelluläre Fettanteile nachweisbar. Makroskopisch lassen sich an der Intima längsgerichtete fettige Streifen, sogenannte „Fatty streaks“ und fleckförmige Fettinvolutions an der Intimaoberfläche nachweisen („fatty dots“) [8].

Sowohl Typ-I- als auch Typ-II-Läsionen ist zu Eigen, dass sie als solche keine Gefährdung darstellen. Die grundsätzliche intimale Textur ist nicht verändert. Das Gefäß ist in seiner Gesamtheit funktionell intakt, ein klinisches Korrelat wird sich hieraus nicht entwickeln. Diese Läsionen sind als Erstmanifestation der Atherosklerose anzusehen und häufig bereits im Kindesalter nachweisbar [10].

Typ-III-Läsionen bilden das Bindeglied zwischen den fortgeschrittenen Intimaveränderungen und den oben beschriebenen Vorläuferläsionen. Hier ergibt sich erstmals eine Veränderung des interstitiellen Gewebes im Sinne einer Anreicherung von extrazellulären Fetttropfen, die im Wesentlichen aus untergegangenen Schaumzellen freigesetzt wurden und dicht zwischen den glatten intimalen Muskelzellen gepackt sind.

Alle drei Vorläuferstadien sind im Prinzip umkehrbar [8].

Typ-IV Läsionen zeichnen sich durch das Konfluieren von Fetttropfen in der tiefen Intima und Ausbilden eines Lipidkernes aus. Die normale Architektur der Gefäßwand verändert sich und ist geprägt durch den prominenten Lipidkern, der im Gegensatz zu den Fettablagerungen in Typ-II- und Typ-III-Läsionen auch Substanzen wie Calcium und Cholesterinkristalle enthält. Darüber hinaus zeigen sich morphologische Veränderungen der glatten Muskelzellen, die durch das Auftreten der dichten Fettgranula deformiert und in die Länge gezogen werden und somit ihre Funktion verlieren [11]. Da der Lipidkern sich zunächst exzentrisch vorwölbt, ist nicht zwangsläufig eine Lumeneinengung vorhanden.

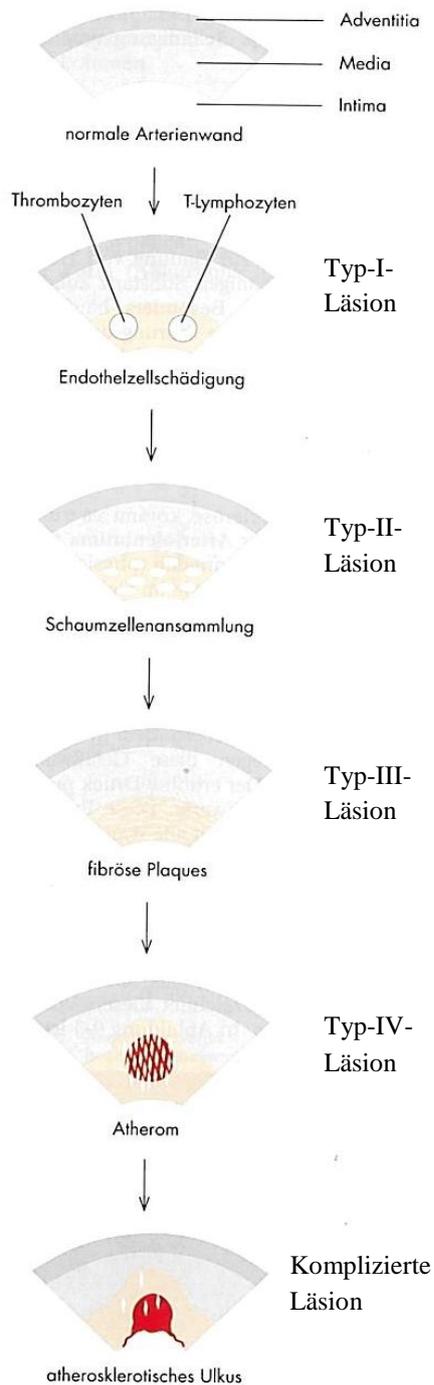


Abbildung 1: Schematische Darstellung der histomorphologischen Veränderungen bei der Bildung atherosklerotischer Plaques. Das Stadium des Fibroatheroms (Typ V-Läsion) wurde hier übersprungen; aus [12].

Aufgrund der konfluierenden Lipidanteile werden diese Plaques auch als „Atherome“ bezeichnet. Aufgrund der Ausdünnung des Zwischenzellraumes zwischen Lipidkern und Endothel und der Ausdünnung von kollagenen Fasern und glatten Muskelzellen ist die Endotheloberfläche sehr anfällig für Fissuren und Rupturen mit konsekutiven Einblutungen.

Im Gegensatz dazu zeichnen sich Typ-V-Läsionen durch einen Umbau des Bereiches zwischen Endothel und Lipidkern aus. Es kommt zu einem fibrösen Umbau dieser Schichten und letztendlich zu einer lumenwärts gerichteten Expansion mit folglich Einengung des Lumens. Aufgrund der fibrösen Kappe auf dem Lipidkern werden diese Läsionen auch als Fibroatherom bezeichnet. Die glatten Muskelzellen in diesem Stadium sind reich an rauem endoplasmatischem Retikulum, was zu einer weniger ausgeprägten Flexibilität und Anpassungsfähigkeit auf pathologische Reize führt.

Typ-IV- und Typ-V-Läsionen sind die histologische Repräsentanz für eine klinische Symptomatik. Vor allem bei Typ-V-Läsionen kann das durchflossene Lumen soweit reduziert sein, dass es zur peripheren Minderversorgung kommt. Weitere Gemeinsamkeit ist die Anfälligkeit für Fissuren und Endothelrupturen, die mit Hämatombildung, Einblutung und Thrombenaggregation vergesellschaftet ist.

Die durch solche Komplikationen veränderten Läsionen werden als Typ-VI-Läsionen oder komplizierte Läsionen bezeichnet. Solcherlei Veränderungen können in vielen Fällen kompensiert werden. Bei immer wiederkehrenden Komplikationen endet dies letztlich in der thrombotischen Gefäßokklusion mit der entsprechenden, vom Verschlussort abhängigen spezifischen Klinik [11].

2.3 Inflammation als Trigger von Atherosklerose

Seit langem ist bekannt, dass (chronisch-) entzündliche Vorgänge eine zentrale Rolle in der Induktion von Atherosklerose spielen. Vielfach konnte gezeigt werden, dass das Level proinflammatorischer Marker eine starke Korrelation mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse hat [13]. Neben Interleukin-6, lösliches CD-24 und Tumor-Nekrose-Faktor- α ist vor allem das C-reaktive Protein (CrP) zu nennen [14, 15]. Es konnte sehr gut gezeigt werden, dass ein hoher CrP-Spiegel ein sehr guter Prädiktor für kommende kardiovaskuläre Ereignisse ist. Aufgrund seiner Eigenschaft als Akute-Phase-Protein und seiner Hochregulierung in entzündlichen Prozessen lag die Folgerung nahe, Inflammationen eine kausale Rolle für die Entstehung von Artherosklerose zuzuschreiben [16].

Wie oben beschrieben sind Makrophagen bzw. Schaumzellen als Abkömmlinge von Makrophagen die am stärksten vertretene Zellfraktion in atherosklerotischen Plaques. Mit ihrem großen Arsenal an Zytokinen sorgen sie in einem komplexen Wechselspiel mit Endothelzellen für eine kontinuierliche Transformation der Gefäßwandtextur und locken zusätzlich eine Vielzahl immunmodulierender Zellen an atherosklerotische Plaques. Initial heften sich Monozyten, die im Blut gelösten Vorläuferzellen, an aktiviertes Endothel, dringen in die Intima ein und differenzieren sich zu Makrophagen. Dort erfolgt die Transformation zu Schaumzellen durch die Aufnahme von Lipidvesikeln. Makrophagen in atheromathösen oder fibroatheromatösen Plaques sezernieren eine Unmenge an Zytokinen und Chemokinen, welche sie unter der phagozytierten Lipidlast freisetzen und damit die Rekrutierung weiterer Makrophagen und immunkompetenter Zellen befördern. Abhängig von der Lipidlast können sie dort über die Transformation zu Schaumzellen die Entwicklung der Plaques rasch vorantreiben [17].

Läsionen, deren Oberfläche dabei intakt bleibt, entwickeln ausgehend vom inflammatorischen Prozess der intimalen Hyperplasie und des lumengerichteten Wachstums durch den Zerfall der Schaumzellen einen Nekrosehof, der in der Folge durch Kalzifikation umgebaut wird [18].

Bei der Entwicklung sogenannter Läsionen kommt es zum Aufbrechen der Endothelbarriere. Bedingt durch die folgende Aktivierung von Blutplättchen kommt es zur Ausschüttung proinflammatorische Zytokine die zu einer ausgeprägten, generalisierten Mobilisation von Neutrophilen führt. Diese wandern über Adhäsionsmoleküle, welche durch aktivierte Endothelzellen exprimiert werden, in die geschädigten Areale ein und sorgen für eine Phagozytose von nekrotischen Gewebsanteilen [19].

2.4 Risikofaktoren für atherosklerotische Läsionen

Die Bildung atherosklerotischer Veränderung wird durch definierte Risikofaktoren, namentlich Diabetes mellitus, Rauchen, Hypercholesterinämie und arteriellem Hypertonus deutlich befördert. Weitere Faktoren wie Bewegungsmangel, Übergewicht, psychosoziale Faktoren und Lebensstil tragen abhängig von den individuellen Voraussetzungen ebenfalls zur Ausbildung atherosklerotischer Veränderungen bei [5]. In großen Kohortenstudien konnten diese Faktoren bestätigt werden. Zusätzlich zu den Genannten konnten hohes Alter, männliches Geschlecht und niedriges HDL-Cholesterin als Risikofaktoren identifiziert werden [20, 21].

Rauchen ist heute allseits als Induktor schwerer kardiovaskulärer Veränderungen bekannt und akzeptiert. Durch inhalatives Rauchen steigt das Risiko für atherosklerotische Komplikationen erheblich in Abhängigkeit von der Intensität des Rauchens. Die Lebenserwartung eines Rauchers ist erheblich reduziert. Durch CT-graphische Darstellung der koronaren Kalklast lässt sich sehr gut die Beziehung zwischen Koronarkalk und Rauchintensität darstellen [22]. Dabei zeigt sich, dass Exraucher erheblich profitieren im Sinne einer reduzierten Koronarkalklast. Eine eindeutige Korrelation erhöhter Raten an kardialen Ereignissen und Schlaganfällen ließ sich in vielen Studien eindeutig zeigen [23-25].

Mechanismen, die eine Agravierung von atherosklerotischen Erkrankungen bedingen, sind eine Steigerung des CO-Hämoglobingehaltes der Erythrozyten, eine Verschlechterung der rheologischen Eigenschaften über die erhöhte Aggregationsbereitschaft von Thrombozyten und Steigerung des Fibrinogens im Serum sowie über direkte toxische Effekte verschiedener

Metaboliten im Tabakrauch [26]. Darüber hinaus beeinflusst Tabakrauch weitere Risikofaktoren wie HDL-Cholesterinspiegel und Hypertonie negativ [22].

Die Insulinresistenz, die eine Diabetes-Erkrankung verursacht, mündet im Gefäßsystem in eine Verminderung vasoaktiver Substanzen wie NO und Prostaglandinen und führt damit zu einer deutlichen Steigerung des oxidativen Stresses und damit zu endothelialer Dysfunktion [27]. Die akkurate medikamentöse Einstellung der Erkrankung ist entscheidend für die Prognose. Dabei gilt, dass die Rate kardiovaskulärer Komplikationen mit steigendem HbA_{1c} positiv korrelierend ansteigt [28].

Scherkräfte an definierten Lokalisationen im arteriellen Gefäßsystem führen über das Auftreten von Mikroläsionen zu einer adaptiven Umstrukturierung der Gefäßwand. Je höher der Blutdruck ist, desto höher sind die Scherkräfte und das Risiko für die Entwicklung arterieller Läsionen wächst, weshalb eine chronische Erhöhung des Blutdruckes zu den herausragenden Risikofaktoren atherosklerotischer Läsionen zählt [5]. Kompensatorisch wird die Synthese von Kollagenfasern, Elastin und weiteren interstitiellen Verbindungen induziert und der strukturelle Umbau der Intima verfestigt. Ein erhöhter Blutdruck trägt damit erheblich zum kardiovaskulären Gesamtrisiko bei, was in den Leitlinien der europäischen kardiologischen Fachgesellschaft deutlich Ausdruck findet [29]. Eine konsequente Senkung des Blutdruckes gilt als feste Säule in der Primär- und Sekundärprävention atherosklerotischer Manifestationen. Dabei kann der Nutzen einer antihypertensiven Therapie gut belegt werden, allerdings ist dies nicht vergesellschaftet mit einer Reduktion der intimalen Kalklast. Der klinische Benefit besteht wohl eher in der positiven Beeinflussung des kardialen Remodellings und der Besserung der endothelialen Dysfunktion [30].

2.5 Störungen des Lipidstoffwechsels

Dyslipidämien haben einen enorm hohen Stellenwert in der Ausbildung der Atherosklerose. Die pathophysiologischen Zusammenhänge sind in vielen Arbeiten genauso gut untersucht wie die medikamentösen Interventionsmöglichkeiten [31]. Hauptaugenmerk liegt dabei auf der Behandlung der LDL-Cholesterinerhöhung, HDL-Cholesterin und Triglyceride spielen klinisch eher eine untergeordnete Rolle. Lipoprotein (a) ist in der kardiovaskulären Medizin von wachsender Bedeutung und hat hohe Relevanz für die klinischen Atherosklerosemanifestationen [32].

LDL-Cholesterin (LDL-C) ist der entscheidende Anteil der atherosklerotischen Plaques. Die Entwicklung von Makrophagen zu Schaumzellen wird im Wesentlichen durch die Phagozytose von LDL-Partikeln befördert. Zudem ist die Progressionsrate von atheromatösen und fibroatheromatösen Plaques maßgeblich von der LDL-Cholesterin-Konzentration im Blutstrom abhängig [10]. Beleg für die hohe Relevanz des LDL-C ist die Tatsache, dass bei Individuen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH), in welcher der LDL-Rezeptor durch Genmutation verändert ist, eine massive Erhöhung von LDL-C besteht. In der homozygoten Form ist die Erhöhung noch dramatischer. Diese Situation führt klinisch zu einer erheblichen Steigerung des Eintretens kardiovaskulärer Ereignisse. In der homozygoten FH kommt es bereits im Kindesalter zu schweren, meist kardialen, Ereignissen [33].

In der Therapie der LDL-Hypercholesterinämie ist die Gabe von Statinen, also Hemmern der Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) von zentraler Bedeutung. Diese Präparate hemmen das genannte Enzym und bewirken damit, dass die intrazelluläre Cholesterinsynthese reduziert wird. In Folge eines Feedback-Mechanismus kommt es zu einer Induktion von LDL-Rezeptoren. Dies führt zu einem vermehrten Abbau von LDL-C [34]. Statine können dosisabhängig LDL-C bis zu 50% senken. Dies resultiert in einer deutlichen Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen [35].

Lipoproteine hoher Dichte (High-Density-Lipoprotein=HDL) nehmen in den peripheren Geweben Cholesterine auf und sorgen in der Leber für deren Verstoffwechslung. Im Gegensatz zur früheren Auffassung, dass HDL-C kausal in den Prozess der Atheroskleroseentstehung beteiligt seien, wird dies heute zunehmend in Frage gestellt. Auch konnten Interventionsstudien, die medikamentös einen Anstieg der HDL-C-Konzentration verursachten, keinen Nutzen hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nachweisen [36]. HDL-C wird jedoch weiterhin als guter Marker für das kardiovaskuläre Gesamtrisiko angesehen [31].

Triglyceride können isoliert und in Kombination mit anderen Fettstoffwechselstörungen auftreten. In ihrer milden und mittleren Ausprägung besteht ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, in der schweren Form besteht im Wesentlichen eine Gefährdung für die Entwicklung einer Pankreatitis. Eine Senkung der Triglyceride sollte vorwiegend mit Modifikation des Lebensstils angestrebt werden. Allerdings ist dies häufig nicht zielführend [31,37].

Lipoprotein (a) {Lp (a)} ist ein Molekül, welches sich von LDL-C durch ein weiteres Glycoprotein, Apolipoprotein (a), auszeichnet, das mit dem Apolipoprotein B des LDL kovalent

verbunden ist. Es ist ein unabhängiger Risikofaktor in der Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse. Lp (a) ist geeignet, bei erhöhter Serumkonzentration (>30 mg/dl) die Bildung atherosklerotischer Plaques zu beschleunigen und deren Komplikationen zu befördern. Gerade eine klinische Manifestation in frühem Lebensalter ist typisch für das Vorliegen einer Hyperlipoproteinämie (a) {HLP (a)} [38].

3 Lipoprotein (a): Struktur, Funktion, biologische Wirkung

Lipoprotein (a) wurde erstmalig im Jahr 1963 von dem norwegischen Genetiker Kåre Berg beschrieben [39]. In den 1970er Jahren wurde erstmals über eine Assoziation des „Sinking pre-beta Lipoprotein“ (SPL), wie Lp (a) aufgrund des Verhaltens in der Elektrophorese anfangs genannt wurde, mit der Entwicklung schwerer kardiovaskulärer Erkrankungen in Verbindung gebracht [40,41]. Widersprüchliche Studienergebnisse hinsichtlich der atherosklerotischen Potenz von Lp (a) in den 1990er Jahren führten zwischenzeitlich zu der Empfehlung einzelner Autoren, Lp (a) als kardiovaskulären Risikofaktor nicht mehr zu berücksichtigen [42].

In den folgenden Jahren konnte Lp (a) jedoch vielfach als unabhängiger, kardiovaskulärer Risikofaktor wieder etabliert werden und ist heute als solcher weithin akzeptiert [43,44].

3.1 Biochemische Beschreibung von Lipoprotein (a)

Lp (a) ist im Wesentlichen ein modifiziertes LDL-Molekül, dessen besondere Eigenschaft die Bindung eines weiteren Glycoproteins, Apolipoprotein (a) {Apo (a)}, an das Apo B100 des bestehenden LDL-Moleküls ist [46]. Die Bindung besteht über eine einzige Disulfidbrücke. Zusätzlich bestehen noch weitere, nicht kovalente Bindungen zwischen Apo (a) und Apo B 100 [47]. Das anhängige Apo (a) determiniert die Größe, das Molekulargewicht und letztlich auch die biochemischen Eigenschaften von Lp (a).

Apo (a) ist ein Glycoprotein mit einer charakteristischen repetitiven Schleifenstrukturen, die in Anlehnung an ein skandinavisches Gebäck („dänische Kringel“) als Kringel bezeichnet wird. Das Apolipoprotein besteht aus zwei Anteilen, dem Kringel V (KV) und Kringel IV (KIV), wobei KV einfach vorkommt und KIV mit mindestens 11 Varianten in einem Molekül vorhanden ist. Bei KIV werden 10 differierende Subtypen unterschieden. Ausschließlich der Subtyp KIV Typ 2 kommt in einem Apo (a) repetitiv vor. Die Anzahl der hintereinander geschalteten KIV Typ 2-Wiederholungen ist genetisch determiniert [45].

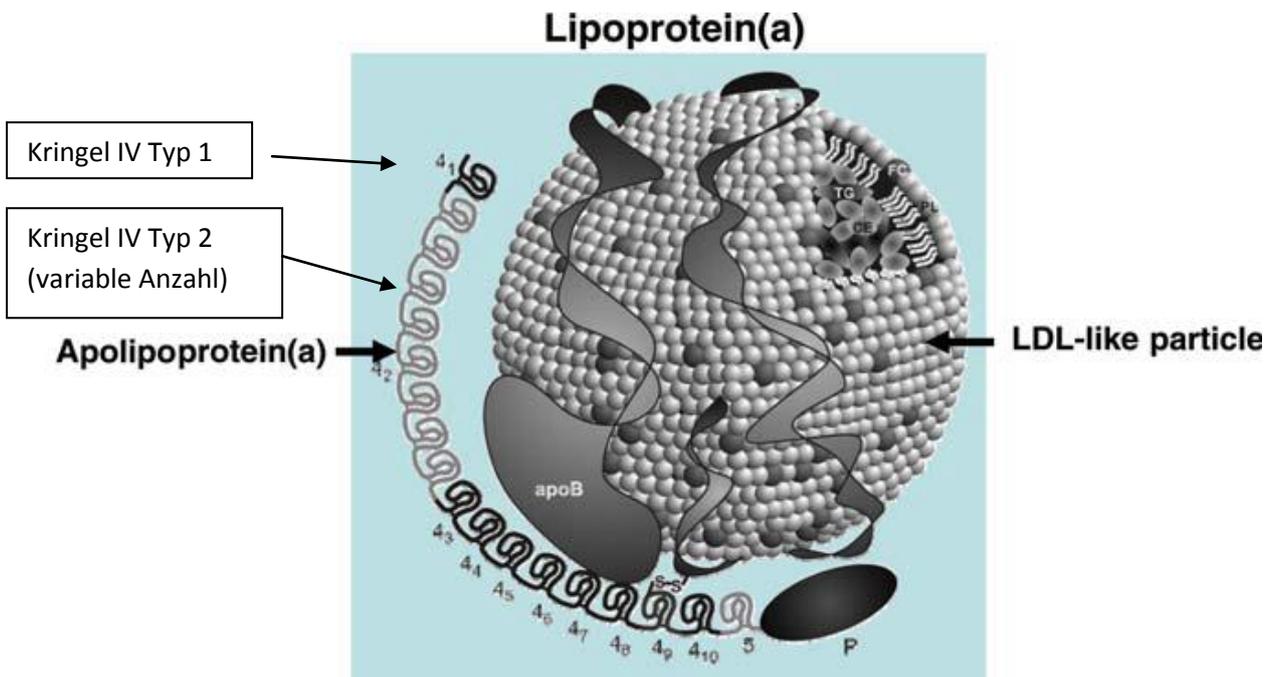


Abbildung 2 (aus [43]): Aufbau von Lipoprotein (a).

Apolipoprotein (a) ist durch eine einzige kovalente Bindung mit Apolipoprotein B verbunden. Schematisch ist hier die Kringelstruktur des Moleküls dargestellt. Apolipoprotein (a) besteht aus einem K IV Typ 1 (dunkel) gefolgt von einer variablen Folge von K IV Typ 2 (hell). Die folgende Sequenz aus K IV 3-10 und KV ist konstant.

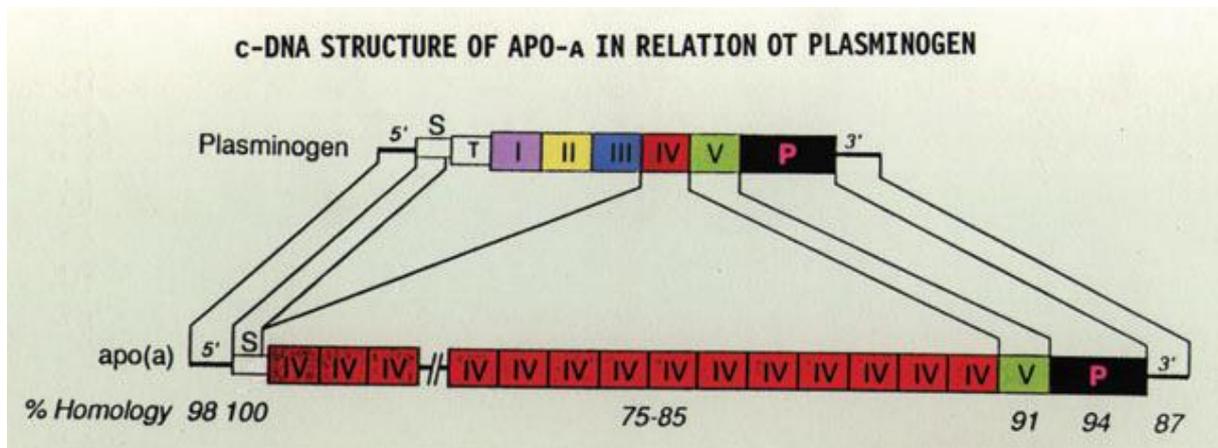


Abbildung 3 (aus [45]): schematische Darstellung der Kettenfolge von Plasminogen und Apolipoprotein (a).

Kringel IV und Kringel V sind dem Plasminogenmolekül entlehnt und zeigen eine hohe Strukturhomologie mit Plasminogen.

Die beschriebene Terminologie geht auf die Struktur des Plaminogenmoleküls zurück, mit dem Apo (a) eine große Strukturhomologie zeigt. Plasminogen hat 5 hintereinander geschaltete Proteinketten, die jede für sich die charakteristische Sekundärstruktur des Kringels aufweist,

welche in aufsteigender römischer Nummerierung als KI bis KIV bezeichnet werden. Die Bereiche KI bis KIII sind im Apo (a) nicht vertreten. KIV- Ketten sind in Apo (a) in variabler Anzahl vorhanden, mindestens jedoch 11 KIV –Kopien hintereinandergeschaltet. Die Subtypen KIV 1 und KIV 3 bis 10 sind ebenfalls in einfacher Kopie in einem Apo (a) vertreten. Im kürzesten Apo (a) sind 2 identische Kopien von KIV 2 vorhanden. Die Anzahl der KIV 2-Kopien ist sehr variabel, die größten bislang identifizierten Varianten beinhalten 54 KIV 2-Kopien [45, 48]. Die Anzahl der KIV 2 ist genetisch determiniert. Insgesamt sind 34 verschiedene Apo (a)-Isoformen bekannt [49].

Die Anzahl der KIV-2-Repeats determiniert zum einen die Größe des Moleküls. Die Größe wiederum ist umgekehrt proportional zur Lp (a)-Plasmakonzentration.

3.2 Physiologie und Pathophysiologie von Lipoprotein (a)

Die physiologische Funktion von Lp (a) ist bislang nicht geklärt [48]. Heute wird Lp (a) bzw. dessen Erhöhung, wie bereits erwähnt, als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor wahrgenommen. Die Serumspiegel von Lp (a) sind in der Bevölkerung sehr variabel und reichen von 1 mg/dl bis >1000 mg/dl. In der Copenhagen General Population Studie wurden jeweils 3000 Männer und Frauen randomisiert und die Lp (a)-Konzentrationen bestimmt. Dabei zeigte sich kein Geschlechterunterschied. 20% der Bevölkerung hatten eine Lp (a)-Konzentration von 50 mg/dl oder mehr [50]. Dabei zeigte sich ein beachtlicher Unterschied zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen. Während afro-amerikanische US-Bürger und Afrikaner aus dem Subsahara-Afrika im Vergleich mit weißen Kaukasiern ein deutlich erhöhtes Lp (a) zeigen (19 – 69 mg/dl vs. 5 – 32 mg/dl), scheinen Chinesen (4 – 22) und einige weitere asiatische Ethnien im Vergleich eher reduzierte Lp (a)-Serumwerte aufzuweisen [43].

Individuen mit Lp (a)-Werten von 30 mg/dl und mehr werden bezüglich des kardiovaskulären Risikos als Patienten mit hohem Risiko eingestuft, bei Werten über 50 mg/dl wird das Risiko als sehr hoch angesehen.

Bedingt durch die einzigartige biochemische Struktur von Lp (a) ergeben sich mehrere Möglichkeiten, biochemische Wechselwirkungen zu entfalten. Durch die Strukturhomologie mit Plasminogen wird von mehreren Autoren eine Interaktion mit der Fibrinolysekaskade beschrieben. Lp (a) konkurriert dabei mit Plasminogen um die gemeinsame Bindungsstelle am

Fibrinmolekül. Da Lp (a) keine intrinsische Proteaseaktivität entfalten kann und Plasminogen nicht in seine aktive Form überführt werden kann, kommt es zur Erhaltung von Thromben, die nach und nach in Gefäßplaques inkorporiert werden.

Neben der Interaktion mit der Fibrinolysekaskade wird von anderen Autoren die klassische Induktion von Atherosklerose über die Aufnahme der LDL-Komponente des Lp (a) durch Makrophagen und deren Degeneration zu Schaumzellen propagiert.

Zusammengefasst hat Lp (a) mehrere pathophysiologische Eigenschaften, was auf die Besonderheiten des biochemischen Aufbaus zurückzuführen ist. Zum einen eine thrombogene Seite, bedingt durch die große Ähnlichkeit mit Plasminogen und die dadurch bedingte Hemmung der Fibrinolyse. Zum anderen über den LDL-Bestandteil und dessen Induktion der klassischen Atheroskloseentstehung.

3.3 Therapie der Hyperlipoproteinämie (a)

Bislang sind etablierte Therapiestrategien zur Senkung der Lp (a)-Spiegel nicht verfügbar. Da Lp (a) einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen darstellt, wird die Optimierung aller weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren empfohlen (insbesondere Sistieren des inhalativen Zigarettenrauchens, Einstellen des Blutdruckes, ausreichend körperliche Bewegung sowie eine maximale Senkung des LDL-C) [31].

Zur Senkung von Lp (a) kommen medikamentöse Therapien und die Apherese-Therapie in Frage. Diätetische Maßnahmen sind allenfalls mit einer marginalen Verbesserung verbunden. Es stehen mehrere medikamentöse Behandlungsoptionen zur Wahl, welche in den unterschiedlichen Stoffwechselwegen von Lp (a) eingreifen. Dennoch ist bei einigen Präparaten, welche bekanntermaßen eine Lp (a)-Reduktion induzieren, der genaue Wirkmechanismus nicht bekannt.

Effektivste Therapie ist die Lipidapherese (LA), bei welcher Lp (a) über unterschiedliche Mechanismen direkt aus dem Blut eliminiert wird. Es stehen aktuell 5 unterschiedliche Aphereseverfahren zur Verfügung, die sich in ihrer Effektivität nicht wesentlich unterscheiden. Die Mehrzahl der Verfahren nutzen die strukturelle Ähnlichkeit mit LDL-Cholesterin und eliminieren Lp (a) über den LDL-C-Anteil. Darüber hinaus steht eine spezifische Lp (a)-Apherese im Rahmen von klinischen Studien zur Verfügung [51].

3.3.1 Medikamentöse Therapiestrategien

3.3.1.1 Niacin

Niacin war bis zum Jahr 2012 gängiges Therapeutikum in der Therapie von Lipidstoffwechselstörungen. Neben einer Erhöhung des HDL-Cholesterins und einer Senkung des LDL-Cholesterins und der Triglyceride, führt Niacin auch zu einer Senkung von Lp (a) um ca. 20 % [52]. Im Jahr 2012 wurde das einzig verbliebene Niacin-Präparat (Tredaptive®) vom Markt genommen. Grund waren ungünstige Ergebnisse einer großen Endpunktstudie, welche nicht allein den Nutzen von Niacin in Frage stellte, sondern auch eine deutlich gesteigerte Inzidenz von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen suggerierte [53]. Die in Rede stehende Studie umfasste ein Kollektiv von über 25.000 Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Verglichen wurde die Gabe von Statinen alleine gegenüber einer Gabe von Statinen plus Niacin. Dabei zeigte sich früh, dass der primäre Endpunkt, eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate, nicht erreicht werden konnte. Das Präparat wurde vom Hersteller 2012 frühzeitig unter Verweis auf vermehrte unerwünschte Nebeneffekte vom Markt genommen [53]. Schon die AIM-HIGH-Studie hatte im Jahr 2011 ebenfalls keinen Vorteil der Niacin-Gabe hinsichtlich der Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse nachweisen können [54]. In dieser Arbeit mit 3414 Probanden mit bekannter atherosklerotischer Erkrankung (KHK, pAVK, CVI) sollte ebenfalls der Nutzen einer Gabe von Niacin zusätzlich zur Statin-Therapie gegenüber einer alleinigen Statintherapie nachgewiesen werden. Allerdings konnte für die Niacin-Gabe kein additiver Schutz vor kardiovaskulären Ereignissen nachgewiesen werden. Jedoch kam es zu einer erhöhten Rate an ischämischen Schlaganfällen in der Niacingruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

3.3.1.2 Eingriff in die Apolipoprotein B - Synthese

Mipomersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, welches gegen die mRNA von apo B gerichtet ist. Es hindert in der Leber durch Formung eines bimeren Komplexes mit der Ziel-mRNA ebendiese daran, von der RNase verarbeitet zu werden und verhindert somit die Translation von Apo B. Daraus resultierend folgt eine deutliche Reduktion des LDL-C ebenso wie der Triglyceride und von Lp (a). Im Tiermodell konnte der Nachweis der Wirksamkeit erbracht werden und wurde in mehreren Folgeuntersuchungen bestätigt. Dabei konnten LDL-C und Lp (a) um bis zu 23% gesenkt werden [55-57].

Mipomersen wurde im Jahr 2013 von der FDA für die Indikation „Familiäre Hypercholesterinämie“ zugelassen. Allerdings ist das Nebenwirkungsprofil sehr ausgeprägt. Neben häufigen Irritationen an der Injektionsstelle sind die hepatischen Veränderungen mit Akkumulation von hepatischem Fett sehr ausgeprägt, was zu einem Ausschluss von Patienten mit einer Ausgangs-Leberfettmasse von mehr als 5% führte [55]. Ob die beschriebenen Veränderungen eine weiterführende fibrotische Degradation von Lebergewebe bedingt, ist nicht bekannt [57].

3.3.1.3 Inhibitoren der Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin-9 (PCSK-9)

Mit den monoklonalen Antikörpern Evolocumab und Alirocumab wurden 2015 2 Vertreter dieser Wirkstoffgruppe zur Therapie bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Deutschland zugelassen [58]. Die Wirkstoffe wurden zur Senkung von LDL-C entwickelt, zeigten aber auch Auswirkung auf die Lp (a)-Spiegel.

PCSK-9 ist eine Serinprotease, die als Vorläuferprotein synthetisiert wird. Die Aktivierung erfolgt durch die autologe Abspaltung der Prodomäne im Endoplasmatischen Retikulum. PCSK-9 kann dann sowohl intrazellulär als auch extrazellulär an den löslichen LDL-Rezeptor (LDLR) binden. Im ersten Fall führt PCSK-9 den gebundenen Rezeptor dem Lysosom zu, wo dieser abgebaut wird. Im zweiten Fall führt PCSK-9 zu einer Internalisierung des LDLR in die Zelle [59]. Der LDL-C-Rezeptor ist zentraler Regulationsmechanismus im LDL-C-Abbau [57]. Er bindet an der Hepatozytenoberfläche zirkulierendes LDL-C und sorgt für die Internalisierung und den lysosomalen Abbau. LDLR diffundiert bei saurem pH weg vom LDL-Partikel, um dann wieder zur Präsentation an der Zelloberfläche zur Bindung von weiteren LDL-C zur Verfügung zu stehen [60]. Die zentrale Rolle des LDLR in der Ausbildung atherosklerotischer Läsionen belegt der natürliche Verlauf bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (=FH), die typischerweise an Mutationen des LDLR leiden und durch das Vorhandensein einer Vielzahl defizitärer LDLR konsekutiv viel LDL-C im Blutstrom akkumulieren und bereits in frühen Jahren ausgeprägte kardiovaskuläre Komplikationen erleiden [61].

Mutationen im PCSK-9-Gen, welche zu einem Funktionsverlust von PCSK-9 führen, resultieren in einem deutlich erniedrigten LDL-C-Serumgehalt und, wichtiger noch, in einer deutlich reduzierten Frequenz an kardiovaskulären Ereignissen. Negative Auswirkungen dieser

Mutationen sind bislang nicht bekannt. PCSK-9 bietet sich also als therapeutisches Ziel zur LDL-Senkung an [62, 63].

Alirocumab und Evolozumab sind vollständig humane Antikörper gegen PCSK-9 und wurden 2015 als erste Wirkstoffe dieser Wirkstoffgruppe zur Therapie zugelassen. Die zirkulierenden Antikörper binden an lösliches PCSK-9 und inaktivieren es vollständig. Folglich stehen an der Hepatozytenoberfläche deutlich mehr LDLR zur Verfügung, um LDL-C mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit zu binden und dem intrazellulären Abbau zuzuführen [64]. In den Zulassungsstudien waren die genannten Präparate in der Lage, LDL-C um bis zu 62% zu senken. Die Studien schlossen Patienten mit Hypercholesterinämie und hohem kardiovaskulärem Risiko [65-68] und Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie ein [69,70]. Die Wirkstoffe wurden insgesamt gut bis sehr gut vertragen. Häufigste unerwünschte Wirkungen waren Schwellung, Rötung und lokale Schmerzen an der Injektionsstelle, Myalgien und kognitive Störungen (ca. 1%) [71].

In den großen Endpunktstudien zu Evolocumab und Alirocumab konnten beide Wirkstoffe in einem großen Patientenkollektiv ihre Wirksamkeit bestätigen. Beide Präparate senkten effektiv LDL-C.

In der ODYSSEY-Studie erfolgte die Analyse der Wirksamkeit von Alirocumab bei 3382 gepoolten Patienten. Es wurden Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zum einen und Patienten mit FH zum anderen gegen Placebo oder gegen Ezetimib getestet. Der primäre Endpunkt der Studie war die maximale Absenkung des LDL-C, sekundäre Endpunkte waren die Reduktion anderer Lipoproteine wie zum Beispiel Lp (a).

In allen Patientenkollektiven konnte mit Alirocumab gegenüber der Kontrollgruppe (Placebo oder Ezetimib) nach 2 Jahren eine signifikante Reduktion des LDL-C um 43,4% bis zu 63,3% des Ausgangsniveaus erreicht werden. Lp (a) konnte dabei um bis zu 30,5% reduziert werden [72].

In der FOURIER-Studie wurde an 27564 Patienten die Wirkung von Evolocumab Placebo-kontrolliert getestet. Dabei konnte sowohl ein signifikantes Absinken des LDL-C unter Evolocumab-Therapie als auch eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen verzeichnet werden. In der Evolocumab-Gruppe erreichten 9,8% den primären Endpunkt (Tod aus kardialer Genese, Myokardinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina oder Koronarintervention) im Gegensatz

zur Kontrollgruppe mit 11,3% (Hazard ratio 0,85; CI 0,79-0,92; $p < 0,001$). Die Risikoreduktion steigerte sich im Lauf der Studie und betrug nach 1 Jahr 12% und nach 2 Jahren 19 % [73]

Neben der kompetenten Senkung des LDL-C konnte darüber hinaus eine Senkung von Lp (a) von bis zu 36 % durch PCSK-9-Inhibitoren erreicht werden. Die Reduktion von Lp (a) war dabei dosisabhängig und ohne Korrelation zum LDL-C-Ausgangswert [65, 74]. Der zugrundeliegende Eliminationsweg von Lp (a) ist indes nicht geklärt. Da die Gabe von Statinen geeignet ist, die Konzentration von Lp (a) zu erhöhen, wurde eine Beteiligung von LDLR auf den Katabolismus von Lp (a) angezweifelt, da Statine die Aktivität des LDLR steigern [47]. Inzwischen ist die Frage nach der Beteiligung des LDLR wieder aktuell, da nachgewiesen werden konnte, dass PCSK-9 direkt in die Rezeptorbindung von Lp (a) eingreift und Lp (a) in der Lage ist, an LDLR auf Fibroblasten und Leberzellen zu binden [75]. Weiterhin wird diskutiert, dass durch das verminderte Angebot an zirkulierendem LDL-C eine schlechtere Bindung von LDL-C an Apo (a) erfolgen kann [76]. Darüber hinaus wurde von einigen Autoren die Rolle von weiteren Rezeptoren des Lipidstoffwechsels aufgebracht und die Möglichkeit des Abbaus von Lp (a) über den VLDL-Rezeptor postuliert [47].

3.3.1.4 Spezifische Reduktion von Lp (a): Antisense Oligonukleotide gegen apo (a)

Alle bisher genannten Therapieansätze (mit Ausnahme der Lp (a)-spezifischen Apherese methode) sind letztendlich Abkömmlinge der Therapie der Hypercholestrinämie und vorrangig gegen LDL-C gerichtet. Die Senkung von Lp (a) ist gewissermaßen nur positiver Nebeneffekt. Eine etablierte spezifische oder kausale Therapie der Lp (a)-HLP existiert bislang nicht [71].

Eine spezifische Therapie könnte in den kommenden Jahren mit der Entwicklung eines spezifisch gegen Apo (a) Antisense-Oligonukleotid (ASO) diese Lücke schliessen.

IONIS-APO (a) Rx ist ein solches, spezifisch gegen die mRNA von apo (a) gerichtetes ASO.

In einer Phase II-Studie konnte eine Dosis-abhängige Senkung von Lp (a) zwischen 66% und 90% erreicht werden. Als Nebenwirkungen traten im Wesentlichen Nebenwirkungen an der Injektionsstelle auf (Schmerzen, Rötung, Schwellung) [77,78].

Diese Daten sind vielversprechend, wenngleich bis zur klinischen Anwendung noch einige Zeit vergehen wird und der Nachweis aussteht, dass die Substanz neben der spezifischen Wirkung auf Lp (a) auch den klinischen Verlauf günstig beeinflusst.

3.3.2 Lipidapherese zur Senkung von Lp (a)

Bislang effektivste Methode zur Senkung von Lp (a) ist die direkte Elimination aus dem Serum mittels Lipidapherese (LA) [79]. LA wird seit mehreren Jahrzehnten durchgeführt. Dabei ist das Verfahren mit sehr wenigen und seltenen Nebenwirkungen sicher durchführbar. LA wurde ursprünglich als LDL-Apherese bei Patienten mit FH als Ultima Ratio angewendet, deren LDL-C mit maximaler medikamentöser Therapie nicht ausreichend zu senken ist und die weiterhin kardiovaskuläre Komplikationen zeigen.

Aufgrund der Strukturhomologie von Lp (a) mit LDL-C ist auch bei einer Lp (a)-HLP das gleiche Verfahren anwendbar. Zusätzlicher Vorteil ist dabei die Auswaschung von LDL-C aus dem Serum. Allerdings ist dadurch die Bewertung des Therapieerfolges deutlich erschwert, es lässt sich nicht zweifelsfrei belegen, welcher direkte Effekt für das klinische Ergebnis verantwortlich ist (Senkung von LDL-C vs. Senkung von Lp (a) vs. Effekt der kombinierten Senkung) [48, 80].

Es stehen mehrere Verfahren mit unterschiedlichen Aphereseprinzipien zur Verfügung. Alle Verfahren eliminieren Lp (a) und LDL-C mit Ausnahme der Prosac Immunapherese, welche spezifisch Lp (a) bindet. Die Behandlungsprinzipien bestehen in 1.) Präzipitation, 2.) Immunadsorption und 3.) Filtration.

1. Präzipitation: Lipoproteine, die Apo B enthalten, bilden im sauren pH (<5,12) Komplexe mit anderen Plasmaproteinen, z. B. CrP und Fibrinogen. Diese Eigenschaft wird in der HELP-Apherese (**H**eparin- induced **E**xtracorporal **L**DL-**P**receptations) genutzt um LDL-C und Lp (a) zu entfernen. Als Vorteil wird die gleichzeitige Elimination von diversen inflammatorischen und prokoagulatorischen Proteinen angesehen. Die Komplexe werden dann extrakorporal mittels Ultrafiltration aus dem Serum entfernt.
2. Adsorption: In dieser Variante werden die zu eliminierenden Moleküle über unterschiedliche Mechanismen an eine Apheresesäule gebunden („adsorbiert“). Zum einen kann dies gelingen mit Apheresesäulen, welche mit Schaf-Antikörpern gegen Apo

B 100 bestückt sind und so Apo B 100-beinhaltende Lipoproteine (LDL, Lp (a), IDL) ausgewaschen werden (TheraSorb, Prosac). Das Verfahren ist sehr spezifisch, sodass andere Plasmaproteine nicht in wesentlicher Höhe entfernt werden.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Nutzung der positiven Ladung von Apo B. Mittels Bestückung von negativ geladenen Polyacryl-Ionen (**D**irect **A**bsorption of Lipoproteins = DALI) oder Dextransulfat (Liposorber) auf Apheresesäulen werden die Lipoproteine elektrostatisch gebunden.

3. Filtration: Nach Separation des Plasmas von den zellulären Bestandteilen erfolgt die mechanische Filterung des Plasmas durch eine Membran mit einer an LDL und Lp (a) angepasste Porengröße. Die Lipoproteine werden zurückgehalten während die übrigen Plasmabestandteile passieren können (Diamed, MONET von Fresenius).

Gemein ist allen Verfahren, dass eine extrakorporale Zirkulation notwendig ist. Die Blutgewinnung erfolgt über eine peripher-venöse Punktion, ein arterieller Zugang ist nicht notwendig. Mit Ausnahme der Systeme, welche über Ladungsausgleiche apheresieren, muss extrakorporal eine Separation des Plasmas erfolgen. Weiterhin ist eine Antikoagulation vonnöten, die in der Regel mit Citrat oder mit Heparin oder mit einer Kombination von beiden durchgeführt wird.

Nebenwirkungen sind selten. Unerwünschte Ereignisse bedingt durch LA werden in der Literatur in einer Größenordnung von 5% bis 8% angegeben [81-83]. Schwerwiegende Komplikationen, die eine Hospitalisation erfordern oder zum Abbruch der LA führen, sind sehr selten und machen weniger als 2% aller unerwünschten Ereignisse aus [83]. Am häufigsten treten dabei Probleme mit der venösen Punktion (Fehlpunktionen, Blutungen) auf und Hypotensionen bedingt durch die extrakorporale Zirkulation.

Bei den elektrostatischen Eliminationsverfahren wird durch den Kontakt mit den Ladungsträgern Bradykinin freigesetzt. Daher muss eine etwaig vorbestehende ACE-Hemmer-Gabe beendet werden, um ein mögliches Anfluten von Bradykinin und der damit verbundenen Gefahr der Ausbildung schwerer Anaphylaxien oder eines Angioödems zu verhindern [82]. Angiotensin-Rezeptor-Blocker können in diesen Fällen bedenkenlos verabreicht werden [51].

Darüber hinaus kann eine chronische Apherese in eine Anämie münden, welche mit Eisensubstitution gut beherrscht wird [48]. Andere Blutbildveränderungen wie Thrombopenien

können im Rahmen von Adsorptionsverfahren auftreten. Die seltene Heparin-induzierte Thrombopenie kann durch einen Verzicht von Heparin zugunsten alternativer Antikoagulationsformen, wie beispielsweise eine Citrat-Antikoagulation, vermieden werden [82].

Mehrere Studien zur Effektivität hinsichtlich der Lp (a)-Reduktion und zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse liegen vor. Im Wesentlichen befassen sich diese Studien mit Patienten mit symptomatischer KHK. Diese Arbeiten suggerieren eindeutig einen positiven Effekt der LA bezüglich der Senkung von Lp (a) und der Verhinderung kardiovaskulärer Komplikationen. Limitierender Faktor der genannten Arbeiten ist zum einen eine relativ geringe Anzahl an Studienteilnehmern, zum Anderen die eher kurzen Beobachtungszeiträume [71, 84,85]. Im Rahmen des deutschen LA-Registers konnte zuletzt über ein Kollektiv von 1283 Patienten mit einer Reduktion der Lp (a)-Konzentration um 70,4% und im Zuge dessen eine Reduktion der kardialen Ereignisrate um 97 % nach 1 Jahr nach Apheresebeginn berichtet werden [81].

In Deutschland kann die LA bei Patienten mit einem Lp (a) > 60 mg/dl und bildgebend sowie klinisch fortschreitender kardiovaskulärer Erkrankung nach Optimierung der übrigen Risikofaktoren in Erwägung gezogen und bei den Kostenträgern beantragt werden.

4 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht in einem definierten Patientenkollektiv mit festgelegtem Krankheitsprofil - chronisch-progrediente periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bei Hyperlipoproteinämie (a) (Lp (a)-HLP) nach suffizienter Ausschaltung aller weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren - die Auswirkungen einer wöchentlichen Apheresetherapie auf die Notwendigkeit für revaskularisierende Maßnahmen der beinversorgenden Arterien.

Im Speziellen wird im Folgenden die LDL-Apherese mit der TheraSorb-Aphereseeinheit der Firma Miltenyi Bioscience untersucht.

5 Material und Methoden

Die vorliegende Untersuchung behandelt den Verlauf einer rasch progredienten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) bei 10 Patienten mit isolierter Hyperlipoproteinämie (a). Die Untersuchung war über einen Zeitraum von 12 Monaten angelegt. Aufgrund des positiven Verlaufes wurde die LA fortgeführt und der Beobachtungszeitraum auf 24 Monate ausgedehnt. Es wurde der Therapieerfolg einer wöchentlich durchgeführten Lipidapherese (=LA) hinsichtlich der Senkung der Rate notwendiger revaskularisierender Maßnahmen untersucht. Die LA wurde nach wiederholten gefäßchirurgischen/-interventionellen Maßnahmen in den vorhergehenden 12 Monaten nach einem Indexereignis begonnen und in der Folge einmal wöchentlich etabliert.

Die Studie wurde im Januar 2013 begonnen, bis März 2016 wurden insgesamt 10 Patienten eingeschlossen und über 12 Monaten nach Apheresebeginn nachverfolgt.

Direkt nach dem Indexereignis und Einschluss in die Studie wurden Parameter zur Beurteilung der Mikro- und Makrozirkulation (Knöchel-Arm-Index, transcutaner Sauerstoffpartialdruck) sowie funktionelle Parameter (schmerzfremie Gehstrecke, Schmerzniveau im Alltag) erhoben. LA wurde schnellstmöglich nach dem Indexereignis begonnen. Außerdem wurden die Lp (a)-Werte vor und nach den einzelnen LA-Sitzungen gemessen und alle interventionspflichtigen kardiovaskulären Ereignisse in den 12 Monaten vor und nach Beginn der LA erfasst.

5.1 Patientenrekrutierung

Es wurden Patienten in die Untersuchung aufgenommen, die eine chronische Erhöhung des Lipoprotein (a) auf Werte > 60 mg/dl in Kombination mit einem Alter jünger als 60 Jahre sowie progredienter, mehrfach invasiv versorgungspflichtiger pAVK präsentierten.

Obligat zur Aufnahme in die Studie war die Optimierung aller vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren.

Im Einzelnen waren dies:

- Einstellen des inhalativen Zigarettenrauchens
- Blutdruckwerte nach den Empfehlungen der deutschen Hochdruckliga
- Senkung des LDL-Cholesterin auf unter 70 mg/dl, mindestens jedoch auf die Hälfte des Ausgangswertes sowie die konsequente Einnahme eines CSE-Hemmers
- Einstellen der Serumglucose auf ein HbA1c <6,5%.

Zu jedem Patienten wurde eine angiologische und lipidologische gutachterliche Stellungnahme gemäß den Vorgaben des gemeinsamen Bundesausschusses zur „Dokumentationsvorgabe zur Indikationsstellung der Lp (a)-Apherese“ eingeholt.

Alle Patienten stimmten den Studienbedingungen zu (sog. Informed consent).

Um nach Indikationsstellung zeitnah mit der Apherese beginnen zu können, startete die Apherese im Rahmen der Studienfinanzierung. Nach Erhalt des zustimmenden Votums der Beratungskommission und Bewilligung der Krankenkasse wurde die Therapie in die reguläre Patientenversorgung überführt.

5.2 Patientenbeschreibung

Die eingeschlossenen Patienten waren zur Hälfte Frauen. Es waren alle Stadien der pAVK mit Behandlungsindikation vertreten (Stadien IIb, III, IV nach Fontaine), wobei zum Beginn der Studie 4 Patienten an einer kritischen Extremitätenischämie bis zur Indexprozedur litten.

Es erfolgte keine Randomisierung, da die Erkrankung trotz guter Einstellung aller weiteren Risikofaktoren progredient verlief und LA als letzte Therapieoption verblieb. Aus ethischen Erwägungen war eine Verweigerung der LA nicht zu vertreten (s. a. Diskussion).

Eine Zusammenfassung der Komorbiditäten und der persönlichen Daten sind separat in Tabelle 1 dargestellt.

n	10
Frauen	5 (50%)
Alter	55±8
Body-Mass-Index [kg/m ²]	26,6±4,2
Gesamtcholesterin [mg/dl]	165±15,0
Low-density-Lipoprotein (LDL-C) [mg/dl]	85,2±32,1
High-density-Lipoprotein (HDL-C) [mg/dl]	55±4,5
Triglyceride [mg/dl]	156±23,5
Diabetes mellitus	1(10%)
HbA _{1c} bei Patienten mit Diabeteserkrankung [%]	5,8±0,6
Koronare Herzerkrankung	7 (70%)
Stattgehabter Myokardinfarkt	2 (20%)
Ehemalige Raucher	10 (100%)

Tabelle 1: Komorbiditäten und deren Ausgangswerte vor Beginn der LA

5.3 Studienprotokoll

Vor Beginn der Apheresebehandlung erfolgte eine Eingangsuntersuchung mit Erhebung der definierten Verlaufsparemeter. Die Untersuchung erfolgte im stationären Rahmen in der Klinik für Gefäßmedizin, HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin.

Nach erfolgter Eingangsuntersuchung wurde die Lipidapherese (LA) einmal wöchentlich durchgeführt. Dies erfolgte entweder teilstationär in der Klinik für Gefäßmedizin, HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin, oder ambulant in der Schwerpunktpraxis Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Prof. Dr. S. Morgera/Dr. B. Lorenz, Prerower Platz 4, Hohenschönhausen, Berlin.

In der Aufnahmeuntersuchung wurden apparative ebenso wie laborchemische Untersuchungen und anamnestische Erhebungen durchgeführt (Abbildung 4).

Die Erhebung der Verlaufsdaten erfolgte am Tag nach der Primärapherese sowie nach 1, 3, 6 und 12 Monaten nach Beginn der LA.

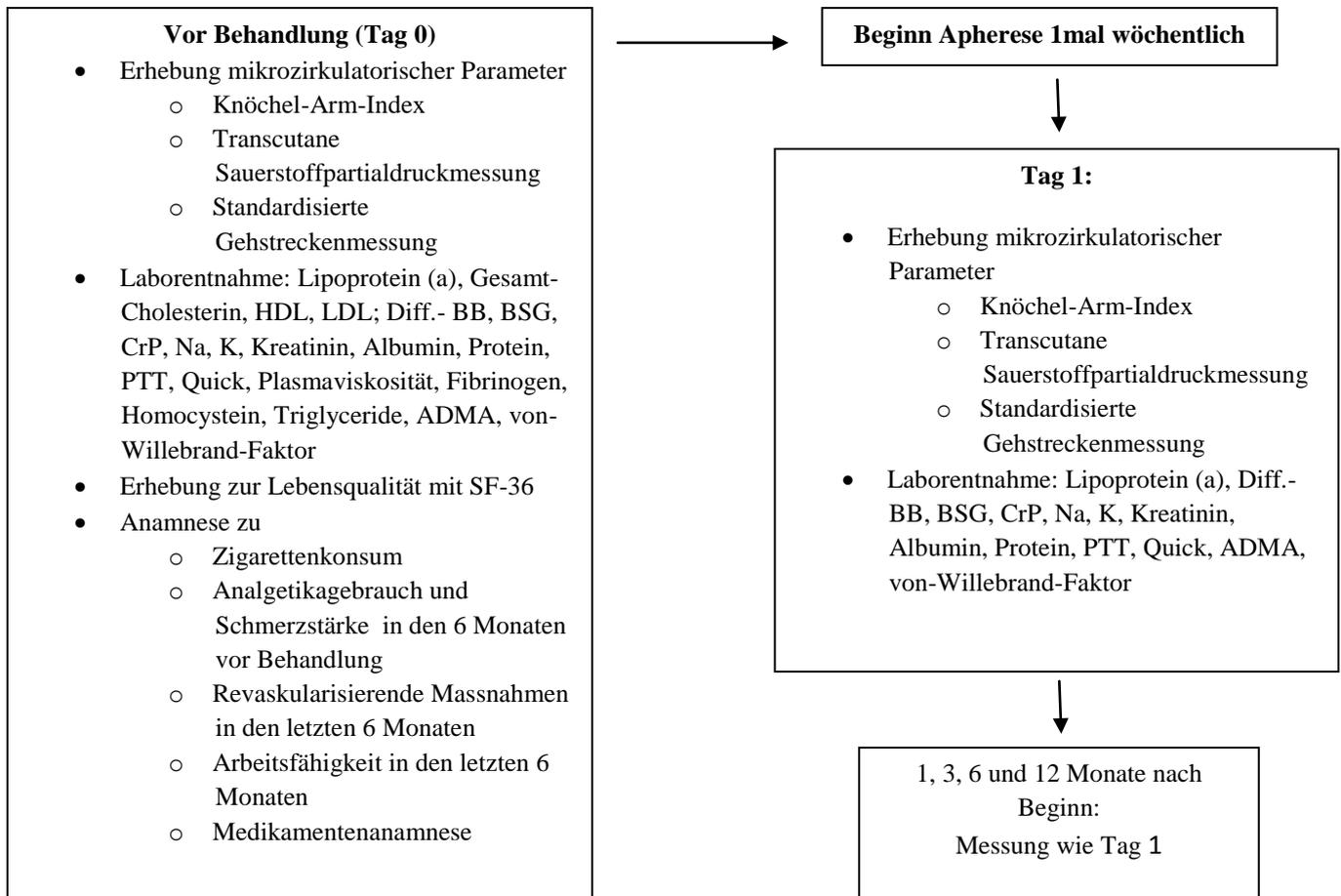


Abbildung 4: Schema des Studienprotokolls

5.4 Verlaufsparmeter

5.4.1 Laborparameter

Zur Bestimmung des Lp (a) –Levels wurde der Tinaquant- Lp (a)-Assay der Firma Roche verwendet [86]. Dabei werden Latex-gebundene Anti-Lp (a)-Antikörper mit der Probe inkubiert, es kommt zur Bildung von Antikörper-Antigen-Komplexen, welche die Probe trüben. Der Grad der Trübung ist ein gutes Maß für die Konzentration von Lp (a) und kann mittels adäquatem Analysetool (CobasC®) bestimmt werden.

Weitere Laborparameter waren: Differential-Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein, Natrium, Kalium, Kreatinin, aPTT, Quick, Gesamtprotein, Albumin, Plasmaviskosität, Fibrinogen, Homozystein, endotheliale Marker (ADMA, von Willebrandfaktor).

5.4.2 Knöchel-Arm-Index (KAI)

Nach 10 Minuten in liegender Ruheposition erfolgte die Messung des Blutdruckes mittels Riva-Rocci-Methode an den Oberarmen. Zum Ausschluss einer relevanten Seitendifferenz wurde initial beidseits unter Verwendung einer gängigen und dem Armumfang angepassten Manschette sowie eines gängigen Stethoskopes gemessen. Anschließend erfolgte die Blutdruckmessung am Fuß mit Anlage der Manschette direkt oberhalb des Knöchels und unter Zuhilfenahme einer Doppler-Stiftsonde. Der Quotient aus Fußblutdruck zu Armblutdruck ergibt den Knöchel-Arm-Index (=KAI oder Ankle-brachial-index=ABI).

Ein physiologischer KAI liegt zwischen 0,9 und 1,2. Werte unter 0,9 gelten als beweisend für das Vorliegen einer pAVK. Dabei werden Werte von 0,75 bis 0,9 als milde pAVK und Werte von 0,5 bis 0,75 als mittelschwere pAVK angesehen. Werte unter 0,5 kennzeichnen eine schwere pAVK und gelten als kritische Extremitätenischämie.

Werte über 1,3 sind ebenfalls als pathologisch anzusehen und treten in aller Regel im Rahmen einer Diabetes-induzierten Mediasklerosierung auf [87].

5.4.3 Transcutaner Sauerstoffpartialdruck (=TcPO₂)

Nach Anbringen von Sonden am Vorfuß der Patienten erfolgte kontinuierlich die Aufzeichnung des transcutanen Sauerstoffpartialdruckes unter Verwendung des TCM4 der Firma Radiometer, Berlin.

Bei Werten über 40 mmHg besteht eine ausreichende Gewebperfusion. Bei Werten unter 40 mmHg besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Komplikationen im Sinne von Wundheilungsstörungen und Amputationen. Werte unter 30 mmHg repräsentieren formal eine kritische Extremitätenischämie. Bei Werten unter 10 mmHg besteht ein sehr hohes Risiko für eine kurzfristige Amputationsnotwendigkeit der Extremität [87].



Abbildung 5: Messung der TcPO₂.

An den Vorfüßen wird in liegender Position eine Elektrode aufgebracht und mit dem Messmodul verbunden.

5.4.4 Bestimmung der schmerzf freien Gehstrecke

Dies erfolgte als Test auf einem Laufband unter standardisierten Bedingungen mit 3,2 km/h bei 12% Steigung. Die Untersuchung wurde bei nicht mehr tolerierbarem Wadenschmerz oder, wenn notwendig, bei alternativen, schwerwiegenden Gründen beendet (Dyspnoe, Angina pectoris, etc).

5.4.5 Schmerzniveau

Die Schmerzstärke wurde mittels visueller Analogstärke (VAS) klassifiziert. Dabei steht 0 für keinen Schmerz, 10 für größtmöglichen, vorstellbaren Schmerz. Abgefragt wurde das durchschnittliche Schmerzniveau in den vergangenen 6 Monaten bei Aktivitäten des täglichen Lebens.

5.5 Lipidapherese (LA)

Die Durchführung der Apherese erfolgte mit der „life 18“ Apherese-Einheit (Miltenyi Biotech, Bergisch Gladbach) unter Verwendung eines Patienten-spezifischen Adsorbers zur Elimination von LDL und Lp (a) (TheraSorb). Zur Realisierung der LA wurde ein peripher-venöser Zugang am Unterarm etabliert, idealerweise mit einer 18-Gauge-Venenverweilkanüle oder größer. Bei 5 Patienten war im Verlauf des Untersuchungszeitraumes die Anlage eines AV- Shuntes zur komplikationsfreien Punktion notwendig. Über den Gefäßzugang erfolgte die kontinuierliche Blutentnahme. Nach Filtration wurde das Plasma wechselseitig 2 patientenspezifischen Adsorbern zugeführt. Die Adsorber waren mit gegen LDL-Partikel gerichtete Schafs-Antikörpern beladen. Die Antikörper binden an eine spezifische Agarose-Matrix (Sephacrose™). Die Behandlung folgte einem Standardschema für alle TheraSorb Verfahren. In der Vorbereitungsphase wurden beide Adsorber mit Natriumchloridlösung gespült und gereinigt, in der anschließenden Behandlungsphase wurden beide Adsorber abwechselnd beladen und regeneriert. Das gereinigte Plasma wurde mit den korpuskulären Bestandteilen wieder zusammengeführt und reinfundiert. Die Antikoagulation erfolgte direkt nach Entnahme als Citrat-Antikoagulation.

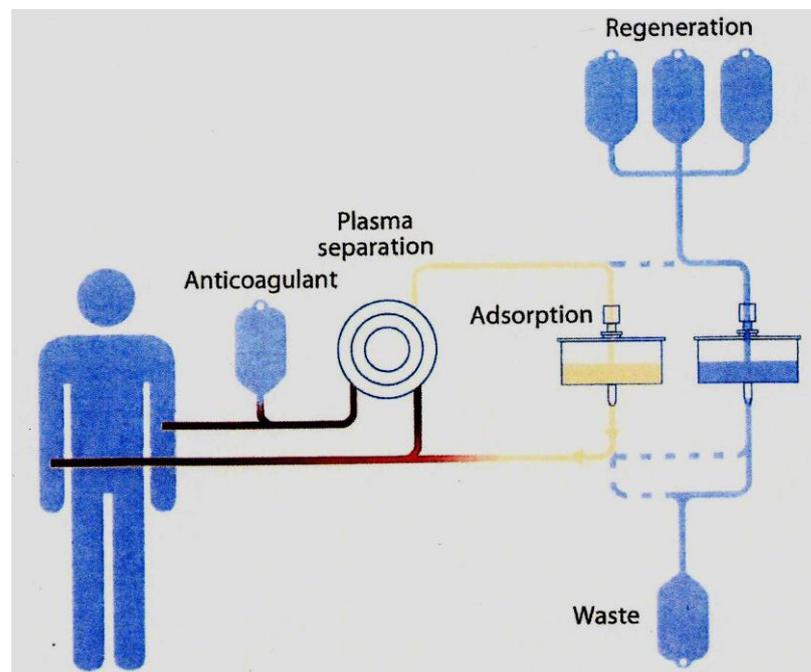


Abbildung 6: schematische Funktionsweise der life 18-Aphereseeinheit.

Nach Entnahme des Vollblutes über den venösen Zugang erfolgen die Zugabe des Antikoagulans und die Plasmaseparation. Das Plasma wird durch einen der beiden Adsorber geleitet und nach Auswaschung wieder mit den zellulären Bestandteilen zusammengeführt und reinfundiert. Anders als hier schematisch abgebildet erfolgte Blutentnahme und Rückführung über denselben Zugang [aus 88].



Abbildung 7: Aufbau der Aphereseeinheit

- A) life 18 vor Beginn der LA.
- B) Während der Apheresebehandlung: die Patientin liegt auf der Therapieliege; der peripher-venöse Zugang ist am linken Unterarm plaziert; die Antikoagulation erfolgt kontinuierlich mittels Perfusorspritze.
- C) Patientenspezifischer Adsorber

5.6 Statistische Analyse

Die statistischen Berechnungen zu Mittelwerten und Standardabweichungen wurde mit Microsoft Office Excel 2007 durchgeführt.

Die Berechnung der Signifikanzniveaus erfolgte als Students-T-Test mit QuickCalcs von GraphPad Software. Ein signifikanter Unterschied wurde bei $P < 0,05$ angenommen.

6 Ergebnisse

Alle 10 eingeschlossenen Patienten komplettierten das ursprünglich geplante Follow-up über 12 Monate. 1 Patient verstarb 13 Monate nach Initiierung der Apherese im Rahmen einer elektiven kardiochirurgischen Prozedur. LA wurde zunächst konsequent einmal wöchentlich durchgeführt. Bei persistierend hohen prä-Apherese Werten erfolgte nach Ablauf von 12 Monaten die Apherese zweimal wöchentlich. Es ergaben sich keinerlei Komplikationen.

6.1 Entwicklung des Lipoprotein (a) bei wöchentlicher Lipidapherese

Über den gesamten Untersuchungszeitraum konnte das Lp (a)-Niveau zum Teil deutlich gesenkt werden. Alle Patienten mit einer Ausnahme erreichten nach 12 Monaten ein Lp (a)-Niveau, welches deutlich unterhalb des Ausgangswertes lag, im Mittel auf 43,6% des Ausgangswertes. Nachdem im Vergleich zum Ausgangswert nach 1 Monat bereits ein Absinken um 34,6% erreicht wird, ist in den letzten 6 Monaten nur mehr eine Absenkung um weitere 6,8% zu verzeichnen. Im statistischen Mittel war das Ausgangs-Lp (a) $155,8 \text{ mg/dl} \pm 97,58$ ($101 \text{ mg/dl} - 430 \text{ mg/dl}$) nach 1 Monat bereits auf $102,58 \text{ mg/dl} \pm 17,22$ abgesenkt. Nach 3 Monaten betrug Lp (a) vor der Apherese-Sitzung noch $87,88 \text{ mg/dl} \pm 9,38$, nach 6 Monaten noch $74,88 \text{ mg/dl} \pm 9,94$ und nach 1 Jahr $76,01 \text{ mg/dl} \pm 16,46$. Nach 24 Monaten ergab sich eine weitere Absenkung auf $73,4 \text{ mg/dl} \pm 14,8$.

Die erreichte Lp (a)-Reduktion in den einzelnen Sitzungen war sehr konstant und betrug im Mittel $66,8\% \pm 6,0$. Relevante Schwankungen ergaben sich weder im Verlauf bei den einzelnen Probanden noch im interindividuellen Vergleich. Die absolute Lp (a)-Reduktionsrate verringerte sich je länger die Behandlung durchgeführt wurde, einerseits durch die kontinuierliche Reduktion des Lp (a) im Lauf der Zeit und auf andererseits durch das konstante Absenken des Lp (a) in einer singulären Apheresesitzung. Der Zeitpunkt (kurz nach Beginn der LA vs. nach einem Jahr) spielte ebenfalls keine Rolle, das prozentuale Absinken von Lp (a) blieb konstant, die absolute Menge des entfernten Lp (a) verringerte sich dementsprechend.

Die direkt nach den LA-Behandlungen erhobenen Lp (a)-Werte zu den gegebenen Follow-up-Zeitpunkten zeigen ein kontinuierliches Absinken im Verlauf eines Jahres. Allerdings waren hier die erreichten Reduktionen bei weitem nicht so markant. Während nach 1 Monat das Lp (a) nach Apherese $34,2 \text{ mg/dl} \pm 8,27$ betrug, ließ sich nach 6 Monaten Lp (a) auf $24,51 \text{ mg/dl} \pm 4,68$

absenken, nach 12 Monaten auf $24,89 \text{ mg/dl} \pm 3,44$. In den letzten 6 Monaten ergab sich also keine Änderung mehr.

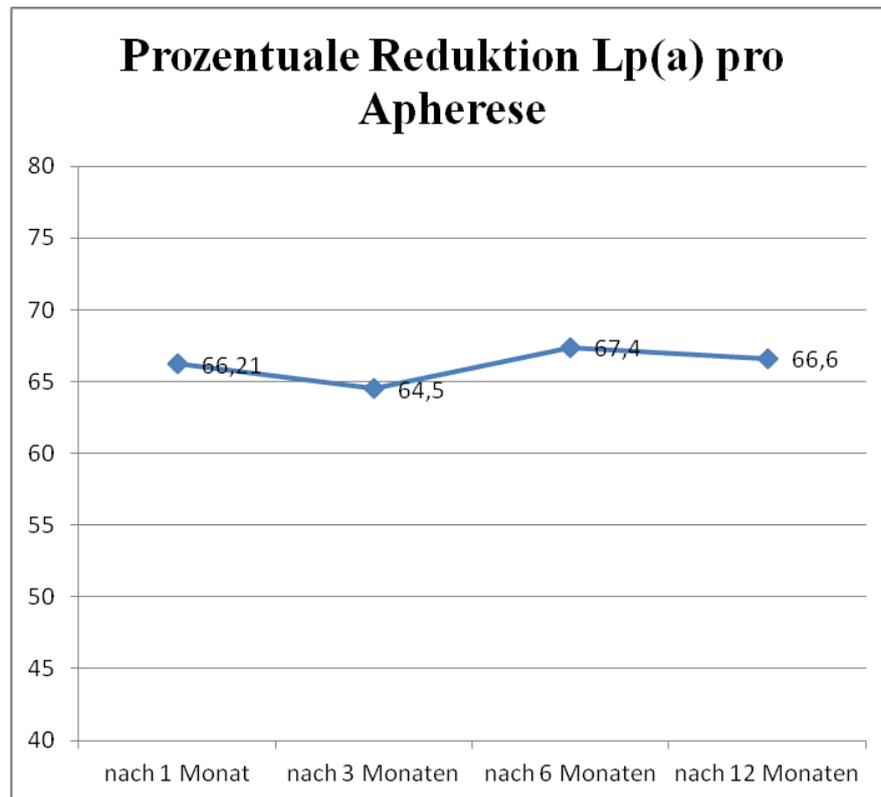
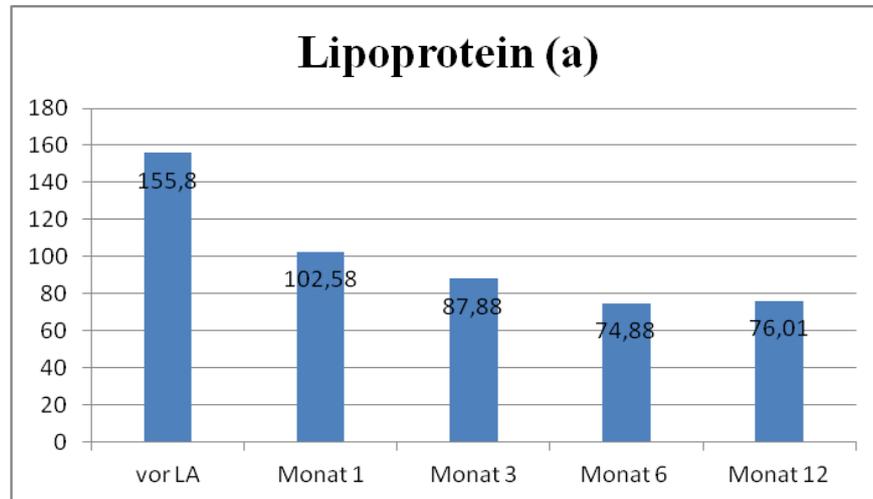


Abbildung 8: Graphische Darstellung des Verlaufes der mittleren Lp (a)-Werte vor Beginn und nach 1, 3, 6 und 12 Monaten nach Beginn der LA-Therapie, erhoben unmittelbar vor den Apheresesitzungen (oben). Durchschnittliche Reduktion von Lp (a) pro LA-Sitzung (unten).

6.2 Veränderung funktioneller Parameter bei wöchentlicher Lipidapherese

6.2.1 Knöchel-Arm-Index

Der Knöchel-Arm-Index (KAI) als Maß für die Makrozirkulation zeigt im Verlauf des Beobachtungszeitraumes eine deutlich ansteigende Tendenz. Alle Probanden präsentierten vor Behandlungsbeginn pathologische Werte, in 4 Fällen lag formal eine kritische Extremitätenischämie vor ($KAI < 0,5$). 6 Patienten erreichten nach 12 Monaten einen physiologischen KAI. Die übrigen Probanden blieben nur diskret unter 0,9, verbesserten sich aber im Vergleich zum Ausgangs-KAI um im Mittel $105,3\% \pm 68,44$. Die mittlere prozentuale Verbesserung aller Patienten betrug $67,9\%$, ausgehend von $0,53 \pm 0,16$ mit einer Steigerung nach 12 Monaten auf $0,89 \pm 0,06$. Nach 2 Jahren betrug der KAI $0,97 \pm 0,08$ ($P < 0,001$). Bereits nach 3 Monaten erreichten 3 Patienten normale KAI-Werte, nach 6 Monaten 1 weiterer, nach 12 Monaten insgesamt 6 Patienten.

6.2.2 Transcutaner Sauerstoffpartialdruck

Der transcutane Sauerstoffpartialdruck ($tcPO_2$) verbesserte sich ab Beginn der LA kontinuierlich. Hier konnte formal lediglich einmal vor Beginn der LA mit 39 mmHg ein pathologischer Wert erhoben werden. Dennoch waren die Ausgangswerte an der unteren Normgrenze verortet. Ausgehend von $42,9 \text{ mmHg} \pm 2,3$ im Mittel vor der LA steigerte sich der Mittelwert nach 12 Monaten auf $60,8 \text{ mmHg} \pm 6,1$ und nach 24 Monaten auf $61,0 \text{ mmHg} \pm 4,6$, entsprechend einer Steigerung um $42,19\%$ ($P < 0,001$). In den einzelnen Messperioden waren die Verbesserungen nicht sehr ausgeprägt, der größte Sprung stellte sich am Anfang nach 1 Monat mit $14,4\%$ ($50,1 \text{ mmHg} \pm 6,9$). Nach 3 Monaten wurden $54 \text{ mmHg} \pm 7,2$ erreicht, nach 6 Monaten $56,3 \text{ mmHg} \pm 4,1$.

6.2.3 Schmerzfreie Gehstrecke

Die schmerzfreie Gehstrecke war bei allen Probanden vor LA erheblich eingeschränkt, keiner der Patienten erreichte eine Strecke von mehr als 200 m, 5 Patienten erreichten 100 m oder weniger und 2 Patienten konnten gar nicht schmerzfrei gehen.

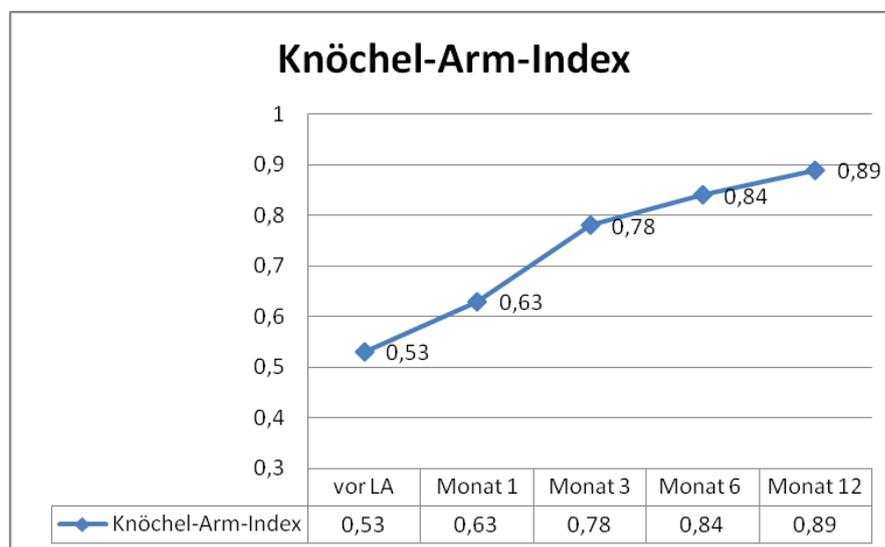
Nach 12 Monaten waren alle Probanden in der Lage, Strecken von mehr als 200 Metern zurückzulegen. Ausgehend von $87 \text{ m} \pm 59,8$ steigerte sich die Gehstrecke nach 1 Monat auf $165 \pm 75,5$, nach 3 Monaten auf $242 \text{ m} \pm 131,2$, nach 6 Monaten auf $326 \text{ m} \pm 123,8$, nach 12

Monaten auf $384 \text{ m} \pm 119,9$ und auf $402 \text{ m} \pm 119$ ($P < 0,0001$). Der größte Gehstreckenzugewinn ergab sich nach 1 Monat mit einer annähernden Verdoppelung des Ausgangswertes, der absolute Gehstreckenzugewinn in Metern blieb bis nach 6 Monaten gleich. In der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraumes war der Zugewinn am schwächsten ausgeprägt.

6.2.4 Schmerzniveau

Beginnend mit $7 \pm 1,5$ im Mittel sank im Verlauf der LA das erhobene Schmerzniveau im Alltag deutlich ab. Bereits nach einem Monat ergab sich ein drastisches und interindividuell homogenes Absinken der Schmerzen im Alltag auf $4 \pm 1,2$, nach 3 Monaten auf $3,1 \pm 1,19$, nach 6 Monaten auf $2 \pm 1,15$ und nach 12 Monaten auf $1,6 \pm 0,7$. Am Ende des Untersuchungszeitraumes bestand im Mittel ein Schmerzniveau von $1,1 \pm 0,4$ ($P < 0,001$). Wiederum zeigt sich ein erheblicher Teil des therapeutischen Effektes sehr rasch nach Beginn der LA, d.h. spätestens nach 3 Monaten.

Alle Teilnehmer haben im Lauf des Untersuchungszeitraumes kontinuierlich weniger Schmerzen bzw. bleiben auf niedrigem Niveau stabil.



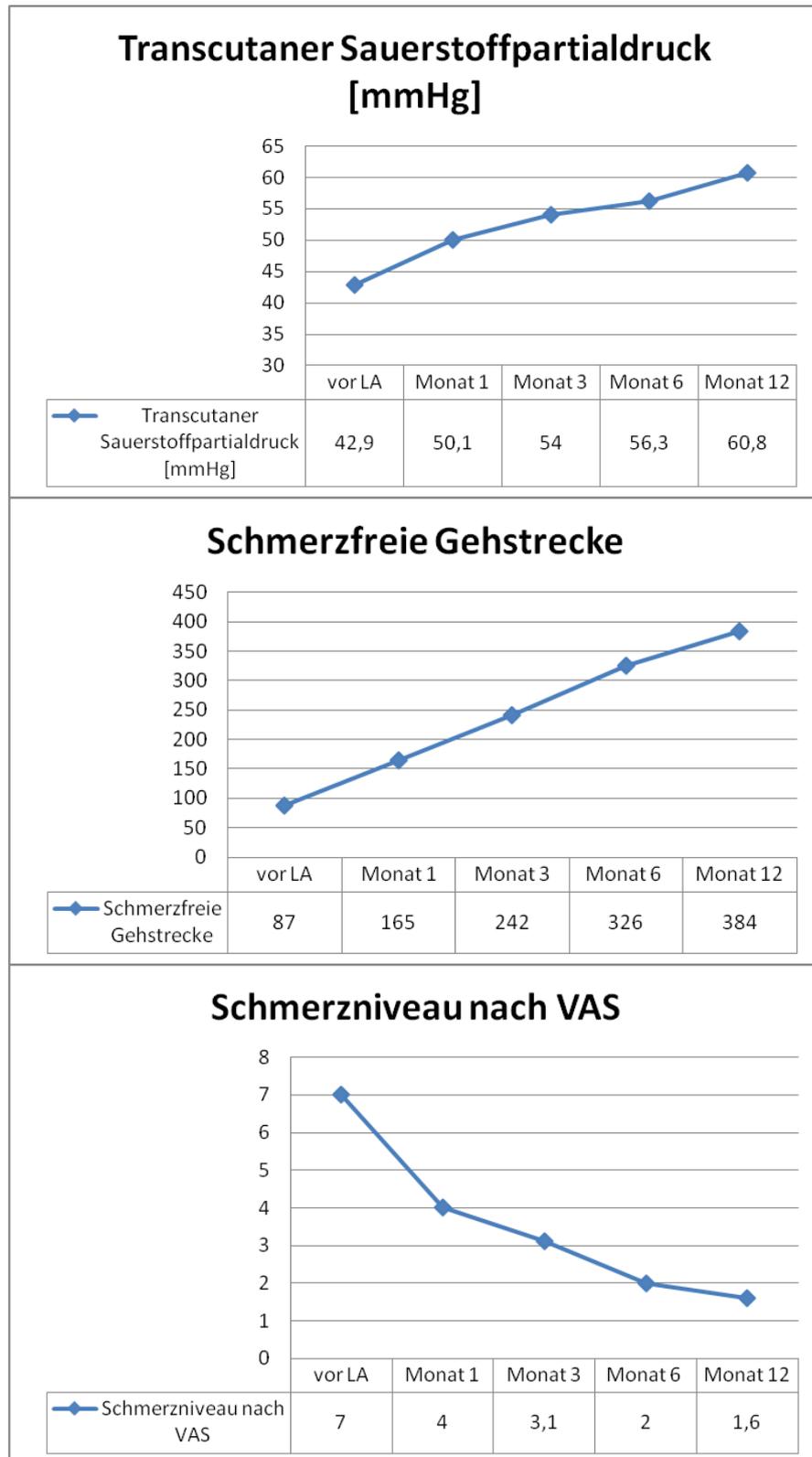


Abbildung 9: Graphische Darstellung der Mittelwerte von KAI, tPO₂, Gehstrecke und Schmerzniveau

6.3 Reduktion vaskulärer Interventionen

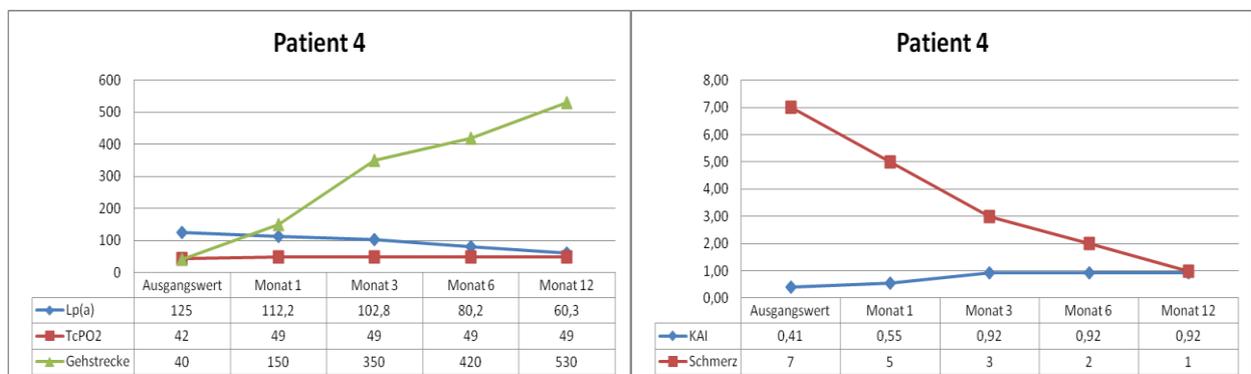
Zentrales Ergebnis ist die massive Reduktion notwendiger revaskularisierender Maßnahmen. In den 12 Monaten vor Beginn der Apherese mussten in Summe 35 Prozeduren (offene Verfahren wie lokale Desobliterationen und Bypassanlagen sowie endovaskuläre Revaskularisationen wie Angioplastien mit und ohne Stentimplantation) vorgenommen werden. Dies entspricht einem Zeitraum von 104,3 Tagen zwischen 2 Interventionen (35 in 120 Patientenmonaten).

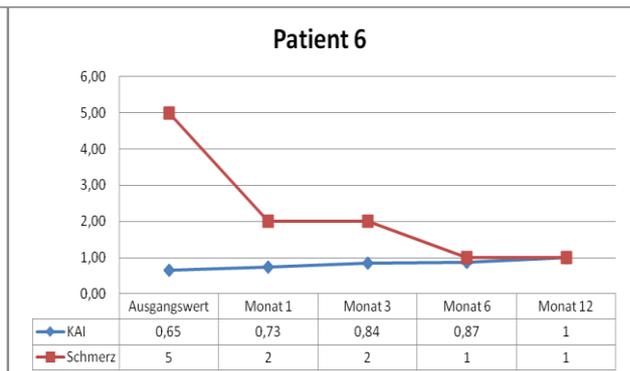
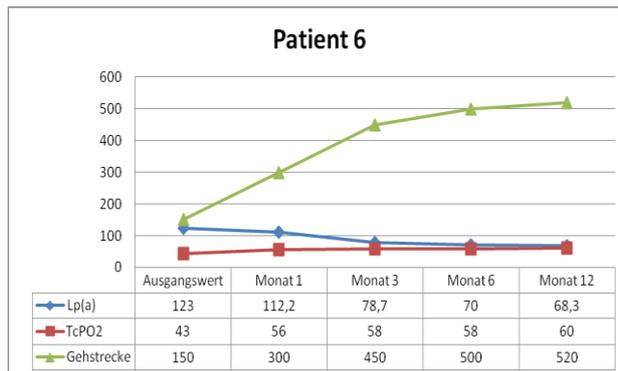
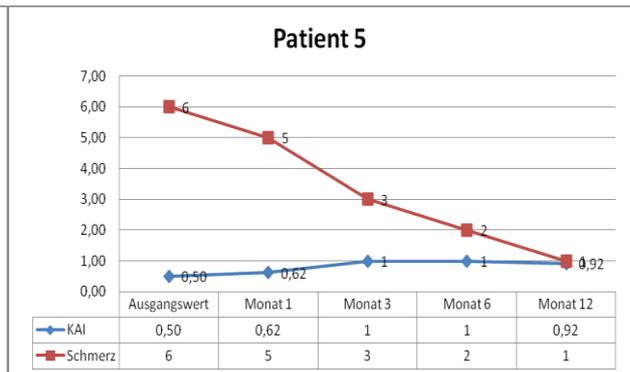
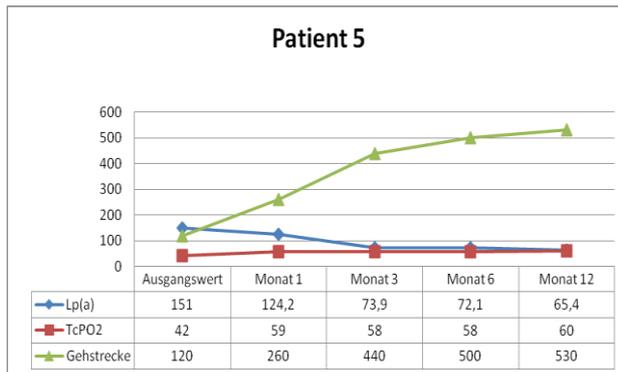
Nach Beginn der wöchentlichen Apherese war noch 1 Intervention im gesamten Kollektiv und im gesamten Untersuchungszeitraum notwendig, entsprechend 3650 Tagen zwischen 2 Prozeduren (1 in 120 Patientenmonaten; $P < 0,0001$).

6.4 Individuelle Patientendaten

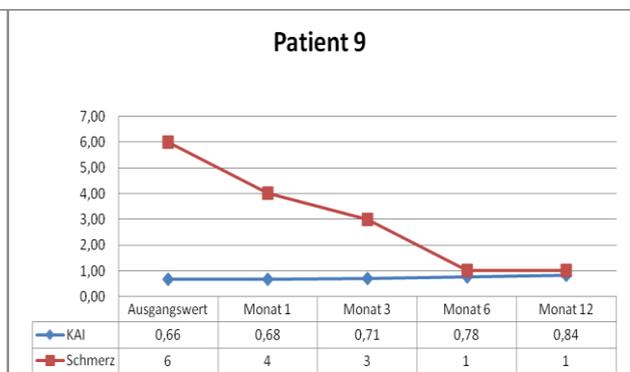
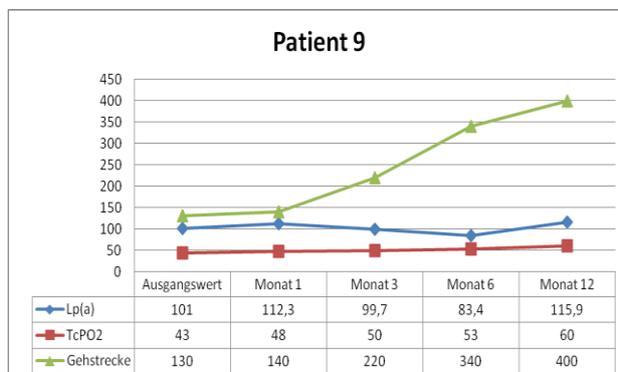
Insgesamt zeigten alle Patienten in allen gemessenen Parametern im Laufe eines Jahres unter LA eine Entwicklung zum Positiven. Allerdings zeigten sich in den unterschiedlichen Messintervallen bisweilen Schwankungen, die nicht ohne Weiteres erklärlich sind. Die Parameter „schmerzfremde Gehstrecke“ und „Schmerz“ verbesserten sich kontinuierlich, ohne dass zwischenzeitlich ein schlechterer Wert im Vergleich zum Vorbefund gemessen wurde.

Die **Patienten 4, 5 und 6** boten einen annähernd idealtypischen Verlauf mit kontinuierlicher Reduktion von Lp (a) und Verbesserung aller weiteren Parameter. Lediglich Patient 5 bot nach 12 Monaten einen Abfall des KAI, jedoch blieb der KAI stabil im physiologischen Bereich (0,92), der bereits nach 3 Monaten erreicht war.

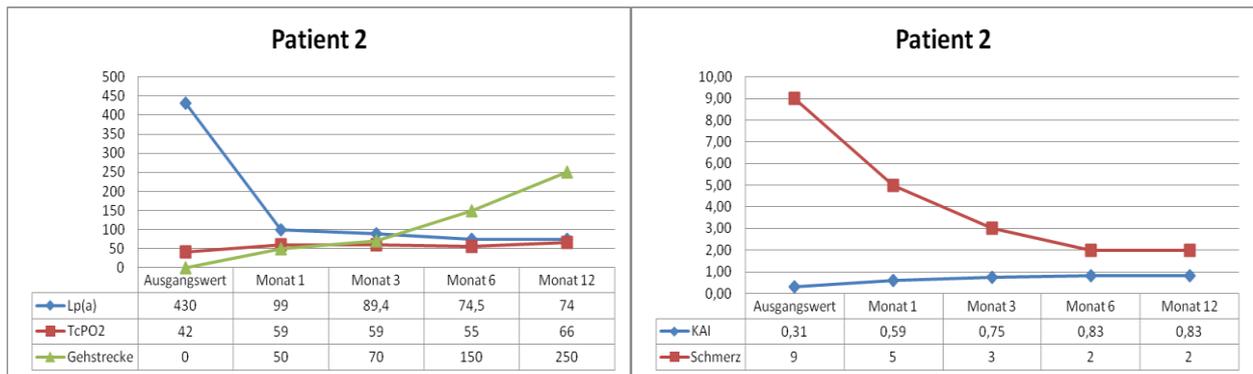




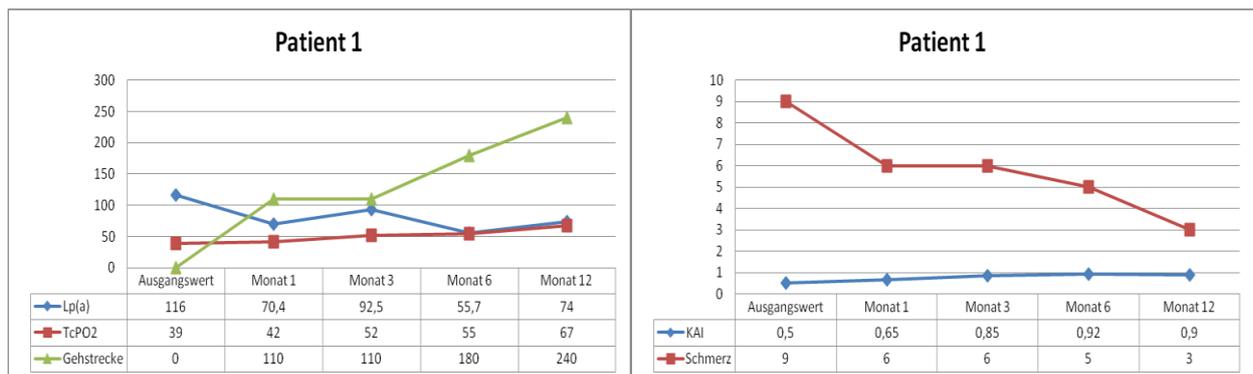
Der einzige Patient, der nach 12 Monaten mit kontinuierlicher LA seinen Präapheresewert (Lp (a)) nicht unter den Ausgangswert senken konnte, war **Patient 9**. Erstaunlicherweise waren alle anderen Parameter insgesamt äußerst günstig im Verlauf. Offensichtlich besteht ein sehr rascher und ausgeprägter Rebound, der hier im Gegensatz zu allen anderen Probanden für eine sehr schnelle Regeneration von Lp (a) sorgt. Dies beeinflusst offensichtlich aber nicht die insgesamt positiven Aspekte der LA.



Patient 2 startete mit der höchsten Lp (a)-Konzentration. Dementsprechend schlecht war die klinische Ausgangssituation mit ischämischen Ruheschmerzen und kritischem KAI. Bereits nach 1 Monat kommt es zu einer erheblichen klinischen Verbesserung, korrelierend mit der starken Reduktion von Lp (a). Abgesehen von einem minderen Absinken der TcPO₂ nach 6 Monaten (im Vergleich zur Vormessung nur diskret gesunken und deutlich besser als zu Beginn), zeigen alle Parameter eine kontinuierliche Besserung.

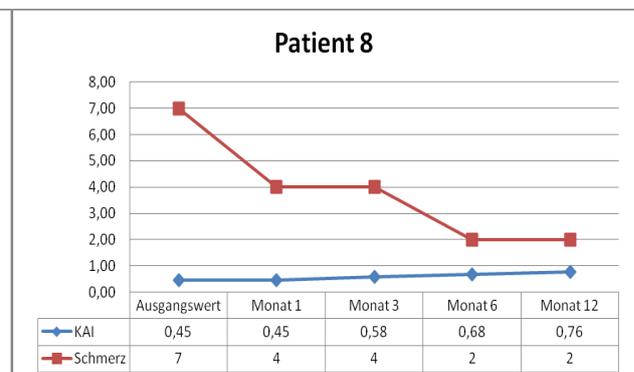
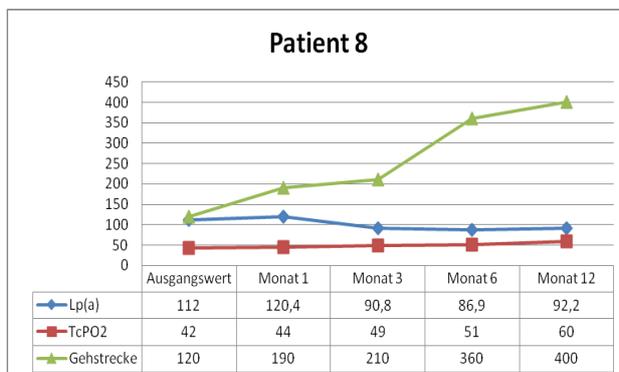
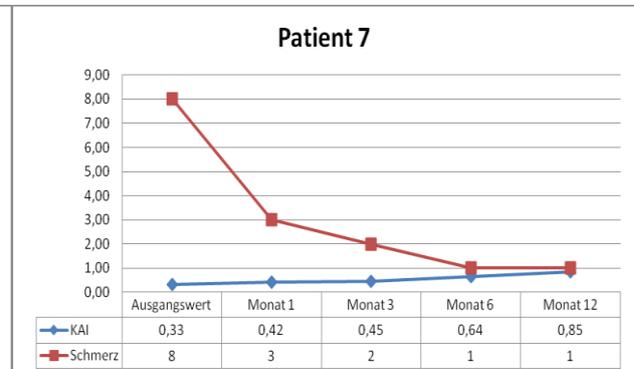
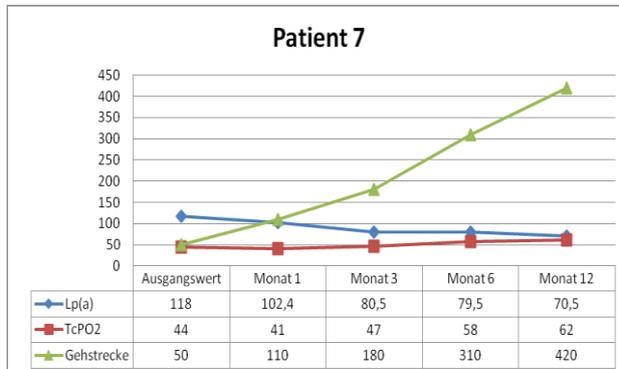


Auch **Patient 1** zeigt im Verlauf Schwankungen in der Lp (a)-Konzentration. Dennoch bleibt Lp (a) nach 12 Monaten deutlich unter dem Ausgangswert. Auffallend ist der sehr rasche Abfall von Lp (a) bereits 1 Monat nach LA-Beginn.

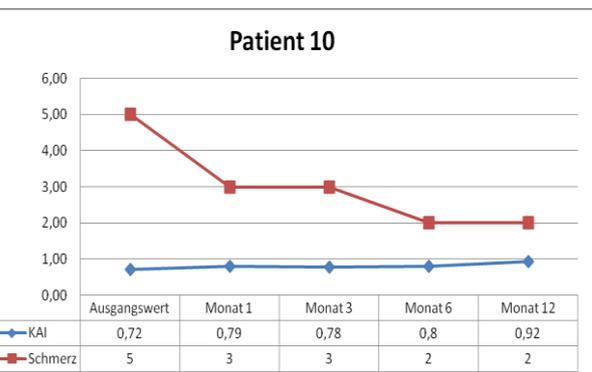
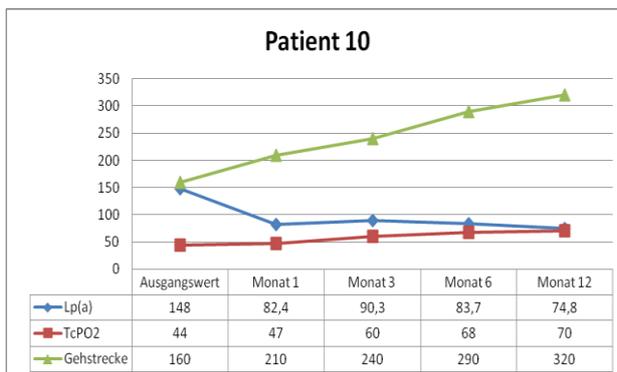
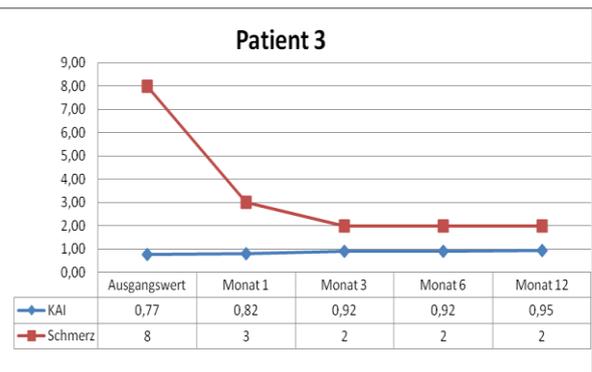
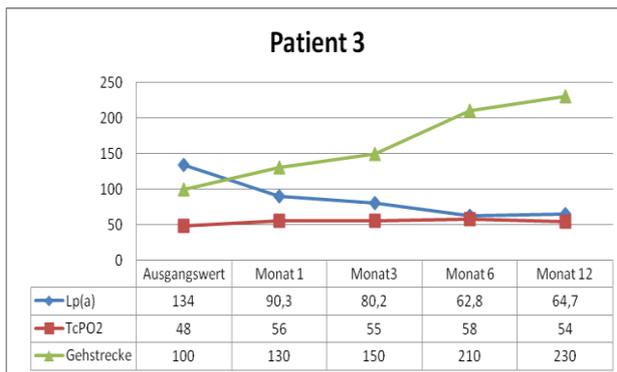


Zusammen mit den Patienten 2 und 9 erreichen die **Patienten 7 und 8** trotz kontinuierlicher Verbesserung keinen physiologischen KAI nach 12 Monaten. Allerdings boten beide Probanden

bei Therapiebeginn mit 0,33 und 0,45 einen kritischen Ausgangswert. Bei beiden Probanden war der initiale Effekt nicht so ausgeprägt wie bei den übrigen Probanden, erst nach 6 Monaten zeigten sich deutliche Besserungstendenzen der funktionellen Parameter. Lp (a) dagegen konnte bereits nach 3 Monaten gut reduziert werden.



Die **Patienten 3 und 10** zeigten letztendlich in allen Dimensionen sehr positive Verläufe. Dennoch waren einige wenige Schwankungen zu verzeichnen, bei Patient 3 kam es nach 1 Jahr zu einer Stagnation des Lp (a), allerdings auf einem im Vergleich niedrigen Niveau. Bei Patient 10 war dies bereits nach 3 Monaten der Fall. Beide Patienten erreichten bereits nach 1 Monat eine drastische Reduktion ihrer Ausgangswerte und scheinen dann sehr bald ein Plateau zu erreichen, worunter eine dauerhafte Senkung nicht erreicht wird (s. Diskussion).



7 Diskussion

Die vorliegenden Daten beschreiben den Verlauf nach Initialisierung wöchentlicher LA bei therapieresistenter Hyperlipoproteinämie (a) bei prämaturer und progredienter pAVK nach Optimierung aller weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren. Nach derzeitigem Stand der Literatur ist dies die erste prospektive Beobachtungsstudie, die den Einfluß einer LA bei pAVK auf die Eventrate adressiert [89]. Auf der Grundlage dieses Projektes wurden bisher zwei Veröffentlichungen generiert [89,90].

7.1 LA senkt Lp (a) effektiv und verhindert Interventionen

Die beschriebenen Daten zeigen eine erhebliche die Reduktion des Lp (a)-Spiegels nach Initiierung der LA. Bei allen behandelten Patienten ergibt sich eine signifikante Reduktion. Die Reduktionsrate per Apherese ist dabei sehr konstant und im Ausmaß konsistent mit anderen Arbeiten, die den Effekt einer Lipidapherese untersucht haben [51].

Bereits nach 1 Monat stellt sich eine deutliche Reduktion von Lp (a) ein, sechs Monate nach Beginn der LA ist der Effekt am größten ausgebildet. Im zweiten untersuchten Halbjahr stellte sich eine Konsolidierung ein, d.h. die Prä-Apherese-Werte erreichen Werte, die nicht weiter unterschritten werden können. Nachfolgende Follow-up-Daten in den kommenden Jahren werden zeigen, ob dies tatsächlich der Fall ist oder ob niedrigere Lp (a) erreicht werden können.

Diese Beobachtung ist konsistent mit anderen Arbeiten, die suggerieren, dass sich Lp (a) nach einer unbestimmten Zeit mit LA auf ein Plateau einpendelt, das auch mit Fortsetzen der LA nicht gesenkt werden kann [80]. In der vorliegenden Studie beträgt die mittlere Lp (a)-Konzentration vor Apherese nach 12 Monaten 76 mg/dl und ist damit weiterhin in einem Bereich, der als Hochrisikobereich für kardiovaskuläre Ereignisse eingestuft wird. Auch in den erwähnten Arbeiten ist dies der Fall [80,91-93]. Interessanterweise reduzieren sich dennoch in allen Arbeiten die Raten der (kardialen) Interventionen. Dies entspricht der Beobachtung, dass die Rate kardiovaskulärer Ereignisse in Abhängigkeit von der Lp (a)-Konzentration steigt oder fällt und einige Autoren keine „Sicherheitsschwelle“ benennen, unter welcher Lp (a) nicht mehr gefährlich ist [94].

Mit der Reduktion von Lp (a) geht der dramatische Rückgang an notwendigen Interventionen einher. Es bleibt abzuwarten, ob sich dieser Trend weiter bestätigt. Allerdings zeigen andere Arbeiten, welche einen deutlich längeren Nachbeobachtungszeitraum aufweisen können, eine ebenfalls ausgeprägte Reduktion interventionspflichtiger Ereignisse [95]. Das hier vorgestellte Patientenkollektiv wurde ebenfalls weiterverfolgt. Nach 2 Jahren Nachbeobachtung verstetigten und stabilisierten sich auch hier die positiven Resultate [90].

Es scheint sich also unter konsequent fortgeführter LA das Lp (a)-Niveau zu stabilisieren, was darüber hinaus mit einer Stabilisierung der klinischen Situation einhergeht.

7.2 LA verbessert funktionelle Parameter signifikant.

Wie oben ausgeführt kommt es in Übereinstimmung mit dem dramatischen Absinken von Lp (a) durch LA zu einer deutlichen Besserung der klinischen Symptome, repräsentiert durch die deutliche Reduktion nötiger peripherer Interventionen. Diese Feststellung bietet zunächst keine Aussage über die globale klinische Situation, sondern beschreibt lediglich das „Nicht-Voranschreiten“ der Erkrankung. Zusätzlich zur Beurteilung der Grundhypothese über die Reduktion peripher-vaskulärer Ereignisse wurden deshalb Parameter erhoben, mit deren Hilfe zusätzlich die globale Perfusionssituation der Extremitäten eingeschätzt werden können.

Die transcutane Sauerstoffpartialdruckmessung ($tcPO_2$) ist ein Parameter zur Beurteilung der Mikrozirkulation [96]. Im klinischen Alltag wird er zur Komplementierung der pAVK-Diagnostik und zur Einschätzung der Prognose von Wundheilungsstörungen nach Majoramputationen sowie zur Festlegung deren Höhe verwendet. Auch wenn die Methode durchaus Schwächen hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität bietet, so sagt sie doch bei sehr schlechter Perfusionssituation mit guter Zuverlässigkeit mögliche Probleme wie beispielsweise Wundheilungsstörungen in suboptimal versorgten, abhängigen Gewebsanteilen voraus [97]. In unserer Studie waren die Ausgangswerte oberhalb der Grenze angesiedelt, unter welcher per Definition eine kritische Extremitätendurchblutung vorliegt (< 30 mmHg). Dennoch waren die Ausgangswerte mit $42,2 \pm 2,2$ mmHg nur wenig über der Grenze, welche ein erhöhtes Risiko für minderperusionsbedingte Wundheilungsstörung darstellt (< 40 mmHg) [87]. Auch die $tcPO_2$ steigt vor allem im ersten Halbjahr nach LA-Beginn erheblich an und stabilisierte sich zum Ende des Beobachtungszeitraumes auf einem hohen Niveau. Das rasche Anheben des $tcPO_2$ repräsentiert sehr gut die Stabilisierung der Durchblutungssituation in den ersten Monaten nach

Beginn der LA und die Konsolidierung der verbesserten Sauerstoffversorgung in der Kapillarstrombahn und in den peripheren Geweben.

Zusätzlich zur Verbesserung der Mikrozirkulation wurde als Marker für die makrozirkulatorische Situation der Knöchel-Arm-Index erhoben. Der KAI ist ein einfach zu erhebender Parameter, jedoch mit einer hohen Aussage hinsichtlich des kardiovaskulären Gesamtrisikos eines Patienten. In mehreren Arbeiten konnte die klare Korrelation zwischen sowohl erniedrigtem als auch erhöhtem KAI und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt werden [98]. In unserem Patientenkollektiv ergab sich im Verlauf eines Jahres eine massive Verbesserung des KAI, sodass annähernd alle Studienteilnehmer in der Norm bzw. nur unwesentlich unter der unteren Referenzgrenze lagen, ausgehend von teilweise sehr niedrigen Werten. Die ausgeprägteste Verbesserung ließ sich auch hier in den ersten 6 Monaten beobachten.

Der KAI ist ein gutes Maß für die makrozirkulatorische Situation, trotzdem kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Steigerung des KAI allein durch eine Reduktion des Plaquesvolumen bedingt war, da eine relevante Steigerung des KAI bereits nach einer sehr kurzen Zeitspanne auftrat. In früheren Studien wird eine relevante Plaquesvolumenreduktion durch LA frühestens nach 6 bis 12 Monaten postuliert [99,100]. Ursächlich für die Besserung müssen dementsprechend zusätzliche Effekte sein, die unabhängig von der Lp (a)-Senkung auftreten, aber direkte Folge der LA sind und die Gefäßhomöostase sehr günstig beeinflussen. Auch im Kontext anderer Grunderkrankungen konnten für unspezifische Blutreinigungsverfahren, in diesem Falle die Immunadsorption, überraschend positive Effekte gezeigt werden [101]. Diese Effekte wurden als pleiotrophe Effekte der LA beschrieben [100]. Dabei spielen für die klinische Verbesserung mehrere Mechanismen eine Rolle.

Die Endothelzellfunktion ist im Prozess der Atheroskleroseentstehung sehr zentral. In früheren Studien wurde neben der Elimination von LDL-C im Rahmen der LA auch über geringere Plasmaspiegel von Adhäsionsmolekülen berichtet, insbesondere sVCAM-1 und sE-Selektin. Diese Adhäsionsmoleküle sind dazu geeignet, die Permeabilität des Endothels für Leukozyten und andere Zellen zu senken, was in der Plaquesbildung ein wichtiger Schritt ist [102,103]. Das „Auswaschen“ dieser Faktoren könnte also dazu führen, die Endothelfunktion zu verbessern.

Ein weiterer proatheromathöser Prozess ist die Oxidation von Lipoproteinen. LDL-C stellt in seiner oxidierten Form (oxLDL-C) ein sehr aggressives Agens der Atheroskleroseinduktion dar

[47]. oxLDL-C bindet sehr affin an Lp (a) und bildet einen stabilen und hoch atheromatösen Komplex, der durch den Beginn einer inflammatorischen Kaskade den Prozess der Plaquesformation triggert. Weiterhin können oxLDL-C durch Makrophagen rasch über den „Scavenger-Signaltransduktionsweg“ in großer Zahl aufgenommen werden und lösen dort die Transformation zu Schaumzellen aus, welche die Ausbildung von Fatty Streaks und von atherosklerotischen Plaques initiiert [104].

In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass LA eine signifikante Reduktion von oxLDL-C [103] bzw. eine deutlich geringere Anfälligkeit von LDL-C für Oxidation bedingt [102, 104, 105]. Die erwähnten Arbeiten rekrutieren ihre Ergebnisse aus LA mit der HELP-Methode. Ähnliche Mechanismen sollten aber auch in der vorliegenden Immunadsorption zum Tragen kommen.

Ebenfalls positiv für das klinische Outcome wird die LA-induzierte Reduktion von prothrombotischen und proinflammatorischen Molekülen wie Fibrinogen und hs-CrP gesehen [102,103]. Beide Moleküle werden durch LA eliminiert. Insbesondere Fibrinogen trägt zur Erhöhung der Blutviskosität bei und fungiert im letzten Abschnitt der Gerinnungskaskade als Thrombus-formierende Substanz.

7.3 Verbesserung von Lebensqualitätsindikatoren

Als weitere funktionelle Parameter wurden die schmerzfreie Gehstrecke als standardisierter Test sowie das allgemeine Schmerzniveau im Alltag erhoben. Die Analyse der schmerzfreien Gehstrecke komplettiert die Diagnostik der pAVK [87]. Obwohl die Lebensqualität nicht dezidiert mit einem Fragebogen untersucht und ausgewertet wurde, lässt die Entwicklung sowohl des Schmerzniveaus als auch der schmerzfreien Gehstrecke eine Besserung des subjektiven Empfindens vermuten. Zudem sind beide Parameter, Schmerz in unterschiedlichen Lebensbereichen und Vitalität bzw. Mobilität, zentrale Bestandteile vieler Analysetools zur Lebensqualität [106]. Beide Parameter symbolisieren einen erheblichen Teil persönlicher Autarkie im Alltagsleben. Beide Parameter zeigen bereits nach 1 Monat günstigere Werte, die sich bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes weiter deutlich optimieren. Alle Patienten verbessern ihre Einstufung in die Fontaine-Klassifikation um mindestens eine Stufe. Zusammengefasst lassen die beschriebenen Daten auf eine erheblich gesteigerte Mobilität und ein geringeres Schmerzniveau und damit auf eine Steigerung der Lebensqualität schließen.

Die Entwicklung der funktionellen Parameter Knöchel-Arm-Index, transcutane Sauerstoffpartialdruck, Schmerzniveau und schmerzfreie Gehstrecke lassen insgesamt sowohl auf eine Besserung der makrozirkulatorischen wie auch der mikrozirkulatorischen Situation und einer Besserung der individuellen Befindlichkeit und damit der Lebensqualität schließen.

7.4 Ökonomische und ethische Aspekte der Lipidapherese

LA ist ein aufwendiges und teures Verfahren. Neben den hohen logistischen Anforderungen fallen hohe Materialkosten an. In den vertragsärztlichen Vereinbarungen der Kassenärztlichen Vereinigung Thüringen wird die Sachkosten-Vergütungspauschale für eine LDL- Apherese-Sitzung im Jahr 2016 mit 1022,58 € beziffert [107]. Dieser Betrag ist repräsentativ für die Sachkostenvergütung in Deutschland, zudem fallen weitere Kosten (z.B. für Personal, Transport, Honorare etc.) an. Insgesamt werden die jährlichen Apheresekosten für einen Patienten auf ca. 50000 € beziffert [108]. Die jährliche finanzielle Belastung für die Leistungserbringer und damit für die Solidargemeinschaft ist bei einer wöchentlich durchzuführenden Apherese sehr hoch. Das Verfahren ist jedoch geeignet, ein hoch selektioniertes Patienten Klientel mit einer spezifischen Symptomenkonstellation sehr effektiv zu therapieren.

Selbst unter Berücksichtigung der mutmaßlich vermiedenen Hospitalisationen und die Möglichkeit der überwiegend jungen Patienten, die durch LA in den Arbeitsprozess zurückzukehren können, ist die jährliche finanzielle Belastung erheblich. Zudem besteht durch die genetische Determinierung der Erkrankung die Notwendigkeit, LA langfristig fortzuführen. Durch den globalen positiven Effekt auf das Gefäßsystem verlängern sich die ereignisfreien Intervalle. Begrenzende, schwerwiegende Ereignisse wie letale Myokardinfarkte oder Extremitätenamputation könnten voraussichtlich vermieden werden, was die finanzielle Belastung zusätzlich verschärft. Es besteht also ein klassischer Konflikt zwischen Ökonomie und ethisch-medizinischem Handeln. In Zeiten knapper werdender Ressourcen und steigender finanzieller Belastungen für das Gesundheitssystem stehen solche Fragen der Rationierung und Priorisierung zunehmend im Zentrum der öffentlichen Auseinandersetzung und des fachpolitischen Diskurses [109-111].

In der Medizinethik wurden in der Entscheidungsfindung über Entscheidungsmaßstäbe die Kriterien medizinische Bedürftigkeit, nachgewiesener Nutzen und Kosten-Nutzeneffektivität als

„gerechte Priorisierungskriterien identifiziert“ [112]. Dabei wird der medizinischen Bedürftigkeit immer Vorrang vor ökonomischen Erwägungen eingeräumt.

Der gemeinsame Bundesausschuß (G-BA) ist in Deutschland das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung von Ärzten, Zahnärzten, Psychotherapeuten, Krankenhäusern und Krankenkassen und legt fest, welche medizinischen Leistungen in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen werden [113]. Der G-BA hat im Jahr 2013 die Richtlinie zur Bewilligung der LA bei Lp (a)-HLP angepasst und klare und transparente Parameter benannt, welche für eine Kostenübernahme der LA in der Indikation „therapieresistente Hyperlipoproteinämie (a)“ erfüllt sein müssen. Bereits 2008 hat der g-BA die defizitäre Studienlage bemängelt. Im Zuge dessen hat der g-BA zum einen den Aufbau eines bundesweiten Lipidaphereseregisters angeordnet, zum anderen die Planung und Durchführung einer prospektiv randomisierten Studie angeregt, welche den Nutzen der LA bei Lp (a)-HLP klären sollte. Eine an der Charité Berlin geplante, prospektiv-randomisierte Studie wurde aus ethischen Gründen von der zuständigen Ethikkommission abgelehnt. Die initiiierende Studiengruppe hat daraufhin das Projekt eingestellt [114].

Die Gründung des Aphereseregisters wurde 2012 abgeschlossen [108], sodass der g-BA 2013 zu seinem Beschluss zur Aufnahme der LA bei Lp (a)-HLP in den GKV-Leistungskatalog verbindliche Dokumentationsvorgaben zur Indikationsstellung der Lp (a)-Apherese erlassen hat. Im Einzelnen wird gefordert:

- Je ein lipidologisches und ein angiologisches oder kardiologisches Gutachten
- Bildgebende und klinische Progression einer kardiovaskulären Erkrankung
- Lp (a) grösser 60 mg/dl und LDL-C im Normbereich
- Optimierung der übrigen kardiovaskulären Risikofaktoren.

Es bestehen also hohe Hürden, einen Patienten der LA zuzuführen, die angesichts des aufwendigen Verfahrens jedoch gerechtfertigt erscheinen. Insgesamt besteht jedoch grundsätzlich für jeden Betroffenen die grundsätzliche Möglichkeit, LA in Anspruch zu nehmen, wenn der ausreichende Nachweis der medizinischen Bedürftigkeit vorliegt, trotz der hohen Kosten.

7.5 Limitationen der Studie

Größtes Defizit der vorliegenden Daten ist sicherlich die geringe Patientenzahl. Wenngleich die beschriebenen Verbesserungen unter LA beeindruckend sind und sich in der Tendenz mit den Ergebnissen anderer Arbeiten decken, hätte eine größere Anzahl an Probanden mehr Aussagekraft und größere statistische Power.

Weiterhin ist der Beobachtungszeitraum mit 12 Monaten sicherlich nicht ausreichend, um auf Langzeiteffekte zu schließen. Studien mit längeren Laufzeiten haben allerdings bereits die positiven Veränderungen auch nach längeren Beobachtungsperioden bestätigt [95].

Wie auch bereits in anderen Arbeiten fehlt eine adäquate Kontrollgruppe. Dies wurde von mehreren Autoren kritisch kommentiert. Aufgrund der aktuellen Literatur scheint es sehr wahrscheinlich, dass LA geeignet ist kardiovaskuläre Interventionen zu verhindern. Eine wissenschaftlich saubere Klärung bedürfte einer Kontrollgruppe, idealerweise im Rahmen eines randomisierten prospektiven Studiendesigns. Waldmann und Parhofer schlagen hierzu eine dreiarmlige Studie vor mit einer Kontrollgruppe, in welcher die Probanden die Standardtherapie (konsequente Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren und Statingabe) erhalten. In der ersten Interventionsgruppe sollte zusätzlich LA einmal wöchentlich erfolgen, in der zweiten Interventionsgruppe sollte eine Antisense-Therapie gegen apo (a) verabreicht werden [51]. Möglicherweise wäre eine weitere Interventionsgruppe mit einer Kombination aus LA mit Gabe eines PCSK-9-Inhibitors günstig.

Demgegenüber steht das ethische Dilemma, einem Teil der Probanden eine Therapie vorzuenthalten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit hilft, schwere Komplikationen zu verhindern [89]. In den vorliegenden Apherese-Studien konnte neben dem Lp (a)-senkenden Effekt eine teilweise beeindruckende Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen gezeigt werden [80,81,84,85,91,93]. Aus ethischer Sicht ist ein solches Studiendesign daher problematisch und hat bereits, wie oben beschrieben, zur Ablehnung durch eine zuständige Ethikkommission geführt [100]. Um diese Problematik zu umgehen, wurde von der Arbeitsgruppe der TU Dresden eine internationale Multicenterstudie initiiert, in welcher die Kontrollgruppe durch Probanden gestellt wird, welche in Ländern beheimatet sind, wo ein LA-Therapie nicht zur Verfügung steht [115]. Die Studie wurde im September 2016 begonnen und befindet sich im Stadium der Rekrutierung. Geplanter Studienabschluss ist im Jahr 2021.

7.6 Offene Fragen und Ausblick

Zusammenfassend eliminiert LA wie oben beschrieben Lp (a) effektiv und sicher aus der Blutbahn. Im Zuge dessen ergeben sich objektivierbare Verbesserungen in Makrozirkulation und Mikrozirkulation.

Neben der ausgeprägten Senkung des Lp (a)-Levels bedingt LA weitere Effekte, die sehr wahrscheinlich in hohem Maße zur Verbesserung des Gesamtstoffwechsels und der Gesamtprognose beitragen. Weiterhin kommt es zu einer Verbesserung von Parametern, die direkten Einfluss auf die Lebensqualität haben, und letztlich ist zu verzeichnen, dass die Rate an notwendigen Interventionen massiv absinkt.

Ob die beschriebenen Effekte allein auf die Elimination von Lp (a) zurückzuführen sind, ist aufgrund der vorliegenden Daten nicht zweifelsfrei zu klären. Eine Senkung von Lp (a) durch Niacin führte nicht zur erhofften Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse [52,54].

Heute ist noch nicht abzusehen, welchen Stellenwert in der kardiovaskulären Medizin die LA einnehmen wird. Das Verfahren wird sich in den kommenden Jahren mit neuen medikamentösen Strategien messen lassen müssen. Dabei scheint es sinnvoll, unterschiedliche Therapiemodalitäten nicht als konkurrierende, sondern im Sinne einer optimalen Patientenversorgung als komplementäre Verfahren zu betrachten. Innovative Therapiekonzepte, die mehrere Verfahren kombinieren und im Verlauf die Gewichtung der Therapieansätze beim einzelnen Patienten verändern (z.B. Änderung der LA-Frequenz, Beenden oder zusätzliche Gabe neuerer Präparate), könnten eine Optimierung in der Therapie der Lp (a)-HLP bedeuten.

8 Abkürzungsverzeichnis

ABI	ankle-brachial-index
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
Apo (a)	Apolipoprotein (a)
CD-24	Cluster of Differentiation -24
CrP	C-reaktives Protein
CSE	Cholesterinsyntheseenzym
CVI	Cerebro-vaskuläre Insuffizienz
DALI	Direct Absorption of Lipoproteins
FDA	Food and Drug Administration
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	gemeinsamer Bundesausschuß
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HDL	High-Density Lipoprotein
HDL-C	High-Density Lipoprotein-Cholesterin
HELP	Heparin- induced Extracorporal LDL-Precepetations
HLP	Hyperlipoproteinämie
HMG-CoA-Reduktase	Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A-Reduktase
Hs-CrP	high- sensitive C-reaktives Protein
IDL	Intermediate density lipoprotein
KAI	Knöchel-Arm-Index
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Lipidapherese
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterin

LDLR	LDL-Rezeptor
Lp (a)	Lipoprotein (a)
oxLDL-C	oxidiertes low density lipoprotein-Cholesterin
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PAD	peripheral arterial disease
PCSK	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin
sVCAM	soluble vascular cell adhesion molecule
tcPO ₂	transcutaner Sauerstoffpartialdruck
VAS	Visuelle Analogskala

9 Quellenverzeichnis

- 1 <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>; Zuletzt aufgerufen am 11.03.2019, 00:24 Uhr.
- 2 Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2016. Kapitel 4: Gesundheit.
- 3 Statistisches Bundesamt. 2017: Fachserie 12: Gesundheit, Reihe 4: Todesursachen in Deutschland 2015.
- 4 Statistisches Bundesamt. 2010: Fachserie 12: Gesundheit, Reihe 7.2: Krankheitskosten 2000, 2002, 2006, 2008.
- 5 Debus ES, Torsello G, Schmitz-Rixen T, Flessenkämper I, Storck M, Wenk H, Grundmann RT. Ursachen und Risikofaktoren der Arteriosklerose. Gefäßchirurgie, 2013; 18:544-550.
- 6 Erbel R, Möhlenkamp S, Lehmann N, Schermund A, Moebus S, Stang A, Dragano N, Hoffmann B, Grönemeyer D, Seibel R, Mann K, Kröger K, Bröcker-Preuss M, Volbracht L, Siegrist J, Jöckel KH. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Zeichen subklinischer Atherosklerose. Daten der bevölkerungsbezogenen Heinz Nixdorf Recall Studie. Dtsch Arztebl, 2008; 105(1–2): 1–8.
- 7 Bild DE, Detrano R, Peterson D, Guerci A, Liu K, Shahar E, Ouyang P, Jackson S, Saad MF. Ethnic Differences in Coronary Calcification. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation, 2008; 111:1313-1320.
- 8 Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Arterioscler Thromb. 1994; 14:840–856.
- 9 Sary HC, Chandler EB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Rosenfeld MI, Schwartz CJ, Wagner .WD, Wissler RW. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. A Report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Arterioscl Thromb Vasc Biol. 1995; 15 (9): 1512 – 1531.
- 10 Sary H. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. Am J Clin Nutr. 2000; 72(suppl):1297S–1306S.

- 11 Stary H. Natural History and Histological Classification of Atherosclerotic Lesions. An Update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:1177-1178.
- 12 Bühling KJ, Lepenies J, Witt K (2000) Intensivkurs Pathologie, 2. Auflage, Urban & Fischer in Elsevier. Kapitel 9: Grundlagen zur Pathologie des Kreislaufes, S. 103.
- 13 Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-Reactive Protein, and Atherothrombosis. *J Periodontol.* 2008; 79:1544-1551.
- 14 Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000; 101:2149-2153.
- 15 Schonbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation.* 2001; 104:2266-2268.
- 16 Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997; 336:973-979.
- 17 Little PJ, Chait A, Bibik A. Cellular and cytokine-based inflammatory process as novel therapeutic targets for the prevention and treatment of atherosclerosis. *J Pharmthera.* 2011; 131: 255-268.
- 18 Nakahara T, Strauss HW. From Inflammation to calcification in atherosclerosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 44: 858 – 860.
- 19 Thomas MR, Lip GY. Novel Risk Markers and Risk Assessments for Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2017; 120 (1): 133-149.
- 20 Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø study. *Stroke.* 2012; 43:1818–1823.
- 21 Meer IM van der, Iglesias del Sol A, Hak AE, Bots ML, Hofman A, Witteman JCM. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: the Rotterdam study. *Stroke.* 2013; 34:2374–2379.
- 22 Cheezum MK, Kim A, Bittencourt MS, Kassop D, Nissen A, Thomas DM, Nguyen B, Glynn RJ, Shah NR, Villines TC. Association of tobacco use and cessation with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2016; 16: 31484-8.
- 23 Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, Jousilahti P, Niemelä M, Broda G, Cesana G, Dallongeville J, Ducimetriere P, Evans A, Ferrières J, Haas B, Jorgensen T, Tamosiunas A, Vanuzzo D, Wiklund PG, Yarnell J, Kuulasmaa K, Kulathinal S;

- MORGAM Project. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. *Stroke*. 2009; 40: 2319– 2326.
- 24 Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest*. 2007; 37:925–932.
- 25 Weikert C, Berger K, Heidemann C, Bergmann MM, Hoffmann K, Klipstein-Grobusch K, Boeing H. Joint effects of risk factors for stroke and transient ischemic attack in a German population: the EPIC Potsdam Study. *J Neurol*. 2007; 254:315–321.
- 26 Shah RS, Cole JW. Smoking and Stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev. Cardiovasc ther*. 2010; 8(7): 917-932.
- 27 Muniyappa R, Sowers JR. Role of Insulin Resistance in Endothelial Dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013; 14(1): 5-12.
- 28 Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2012; 7: e42551s.
- 29 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34: 2159-2219.
- 30 MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A Mhurchu CN, Clark T et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. *Prevention of atherosclerosis with Ramipril. J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:438–443.
- 31 Parhofer KG. Update Fettstoffwechselstörungen. *Internist*. 2013; 54:1089–1103.
- 32 Bucci M, Tana C, Giamberardino MA, Cipollone F. Lp (a) and vascular risk: Investigating the hidden side of the moon. *Nut Met Card Dis*. 2016; 26:980-986.
- 33 Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familiäre Hypercholesterinämie: Entwicklungen in Diagnostik und Behandlung. *Dtsch Arztebl*. 2014; 111:523-529.
- 34 Mutschler E, Geisslinger G, Hroemer HK, Schäfer-Korting. *Arzneimittelwirkungen*, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S. 520.

- 35 Ridker PM. Lipids and cardiovascular disease. 1. LDL-Cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet*. 2014; 384: 607-617.
- 36 Rader DJ, Hovingh GK. Lipids and cardiovascular disease. 2. HDL and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384: 618-625.
- 37 Nordestgaard BG, Varbo A. Lipids and cardiovascular disease. 3. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384: 626-635.
- 38 Lippi G, Targher G. Optimal Treatment for reduction of lipoprotein (a). *J Clin Pharm Ther*. 2012; 37:1-3.
- 39 Berg K. A new serum type lipoprotein in man - the Lp system. *Acta Path. Microbiol. Scand*. 1963; 59: 369-382.
- 40 Dahlén G: The pre-beta1 lipoprotein phenomenon in relation to serum cholesterol and triglyceride levels, the lp (a) lipoprotein and coronary heart disease. *Acta Medica Scand. Suppl*. 1974; 570: 5-45.
- 41 Dahlén G, Berg K, Gillnäs T, Ericson C. Lp (a) Lipoprotein/pre-beta-1 lipoprotein in Swedish middle-aged males and in patients with coronary heart disease. *Clin. Genet*. 1975; 7(4): 334-41.
- 42 Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein (a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1993; 10; 270(18):2195-9.
- 43 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Panel. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010; 31:2844-2853.
- 44 Julius U, Tselmin S, Schatz U, Fischer S, Bornstein SR. Lipoprotein and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2019; 14(Suppl 1):20-27.
- 45 Kostner KM, März W, Kostner GM. When should we measure Lipoprotein (a)? *Eur Heart J*. 2013; 34: 3268-3276.
- 46 Kurt B, Soufi M, Sattler A, Schaefer JR. Lipoprotein (a): clinical aspects and future challenges. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2015; 10:26-32.
- 47 Kostner K, Kostner W. 2016: Lipoprotein (a): A historical appraisal. *J Lip Res*. 2017; 58(1): 1-14.

- 48 Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoprotein (a): Structure, Pathophysiology and Clinical Implications. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 103(1):76-84.
- 49 McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, Lawn RM. cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature.* 1987; 330(6144):132-7.
- 50 Kamstrup PR, Tybjaerg-Hanson A, Steffensen R, Nordestgaard BG. 2009: Genetically elevated lipoprotein (a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2009; 301: 2331-2339.
- 51 Waldmann E, Parhofer KG. Lipidapheresis to treat elevated lipoprotein (a). *J. lipid Res.* 2016; 57:(10) 1751-1757.
- 52 The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2014; 371:203-12.
- 53 MSD Sharp und Dohme GmbH, Haar. 2013: Die Behandlung von Tredaptive (Niacin/Lapipropant, MSD) muss beendet werden. Rote-Hand-Brief des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).
- 54 The AIM-HIGH- Investigators. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365:2255-67.
- 55 Bell DA, Hooper AJ, Watts GF, Burnett JF. Mipomersen and other therapies for the treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Man.* 2012; 8: 651–659.
- 56 Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, Lachmann RH, Gaudet D, Tan JL, Chasan-Taber S, Tribble DL, Flaim JD, Crooke ST. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010; 375:998-1006.
- 57 Norata GD, Ballantyne CM, Catapano AL. New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp (a) lowering drugs. *Eur Heart J.* 2013; 34: 1783–1789.
- 58 Gouni-Berthold I, Descamps OS, Fraass U, Hartfield E, Allcott K, Dent R, März W. Systematic review of published Phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 82: 1412–1443.
- 59 Tibolla G, Norata GD, Artali R, Meneghetti F, Catapano AL. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from structure-function relation to therapeutic inhibition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011; 21:835–843.

- 60 Chapman MJ, Stock JK, Ginsberg HN. PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: heralding a new therapeutic era. *Curr Opin Lipidol*. 2015; 26:511–520.
- 61 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegmann A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34:3478–3490a.
- 62 Saavedra YGL, Zhang J, Seidah NG. PCSK9 Prosegment Chimera as Novel Inhibitors of LDLR Degradation. 2013; *PLoS ONE* 8(8): e72113.
- 63 Berthold HK, Seidah NG., Benjannet S, Gouni-Berthold J. Evidence from a Randomized Trial That Simvastatin, but not Ezetimibe, Upregulates Circulating PCSK9 Levels. 2013; *PLoS ONE* 8(3): e60095.
- 64 Chapman MJ, Stock JK, Ginsberg HN. PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: heralding a new therapeutic era. *Curr Opin Lipidol*. 2015; 26:511–520.
- 65 Desai NR, Kohli P, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somaratne R, Zhou J, Hoffman EB, Huang F, Rogers WJ, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS. 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(9):962– 969.
- 66 Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Somaratne R, Nelson P, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS, OSLER Investigators. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation*. 2014; 129:234–243.
- 67 Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Colhoun HM. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor

- alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J.* 2015; 169:906–915.
- 68 Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 311:1870–1882.
- 69 Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Bertholt I, Somaratne R, Briges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D; RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385:331–340.
- 70 Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, Blom D, Civeira F, Krempf M, Lorenzato C, Zhao J, Pordy R, Baccarat-Dinet MT, Gipe DA, Geiger MJ, Farnier M. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2015; 14; 36(43): 2996–3003.
- 71 Julius U. Lipoprotein apheresis in the management of severe hypercholesterolemia and of elevation of lipoprotein (a): current perspectives and patient selection. *Med Devices (Auckl).* 2016; 9: 349–360.
- 72 Kereiakes DJ, Lepor NE, Gerber R, Lee IV, Ellassal J, Thompson D, Gibson CM. Efficacy and safety of Alirocumab in patients with or without prior coronary revascularisation: Pooled analysis of eight ODYSSEY phase 3 trials. *Atheroscl.* 2018; 277: 211-218.
- 73 Sabatine M, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcome in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 376:1713-1722.
- 74 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; 59:2344–2353.
- 75 Romagnuolo R, Scipione C, Boffa MB, Marcovina S, Seidah NG, Koschinsky ML. Lipoprotein (a) catabolism is regulated by proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 through the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem.* 2015; 290:11640-11662.
- 76 Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, Lisbon E, Gutierrez M, Webb C, Wu R, Du Y, Kranz T, Gasparino E, Swergold GD. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2012; 366:1108–1118.
- 77 Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, Marcovina SM, Hughes SG, Graham MJ, Crooke RM, Crooke ST, Witztum JL, Stroes ES, Tsimikas S. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein (a) in people with raised lipoprotein (a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet.* 2016; 388(10057):2239-2253.
- 78 Graham MJ, Viney N, Crooke RM, Tsimikas S. Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein (a) levels in humans. *J Lipid Res.* 2016; 57(3):340-51.
- 79 Parhofer KG. Lipoprotein (a): medical treatment options for an elusive molecule. *Curr Pharm Des.* 2011;17(9):871-6.
- 80 Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spitthoever R, Heutling D, Breitenberger P, März W, Lehmacher W, Heibges A, Klingel R, Pro(a) LiFe Study Group. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein (a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation.* 2013; 128:2567-76.
- 81 Schettler VJJ, Neumann CL, Peter C, Zimmermann T, Julius U, Roeseler E, Grützmacher P; German Society of Nephrology (DGfN) and the Foundation of German Centers of Nephrology (DN). Current Insights into the German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR) – Almost 5 years on. *Atheroscl Suppl.* 2017; 30: 50-55.
- 82 Mickiewicz A, Borowic-Wolna J, Bachorsky W, Gilis-Malinoska N, Galask R, Raczak G, Chmara M, Wasag B, Jaguszewski MJ, Fijalkowski M, Gruchala M. Long term lipoprotein apheresis in the treatment of severe familial hypercholesterinaemia refractory to high intensity statin therapy: three year experience at a lipoprotein apheresis center. *Cardiol J.* 2018; Epub ahead of print. Published online am 07.09.2018, download am 06.02.2019 von www.journals.viamedica.pl

- 83 Dittrich-Riediger J, Schatz U, Hohenstein B, Julius U. Adverse events of lipoprotein apheresis and immunoabsorption at the Apheresis Center at the University Hospital Dresden. *Atheroscl. Suppl.* 2015; 18:45-52.
- 84 Schatz U, Tselmin S, Müller G, Julius U, Hohenstein B, Fischer S, Bornstein SR. Most significant reduction of cardiovascular events in patients undergoing lipoproteinapheresis due to raised Lp (a) levels – A multicenter observational study. *Atheroscl. Suppl.* 2017; 30: 246-252.
- 85 Khan TZ. Can Lipoprotein apheresis offer a therapeutic role in the management of patients with refractory Angina and raised Lipoprotein (a)? *Ther Apher Dial.* 2018; 22: 5-7.
- 86 Roche diagnostics International ltd. Tina-quant® Lipoprotein (a) Gen. 2. Turbidimetric in vitro test for the quantitative determination of lipoprotein (a) in human serum and plasma. 2013.
- 87 Lawall H, Huppert , Rümenapf G, Espinola-Klein C, Trampisch HJ, Tacke J, Stiegler H, Creutzig A, Dohmen A, Schule KL, Falk J, Lüdemann C, Schmidt-Trucksäss A, Ploenes C. S3-Leitlinie zur Diagnostik, und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. 2015: Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften.
- 88 Gebrauchsanweisung LIFE 18™ mit TheraSorb™-Ig/LDL/LDL100; Stand Mai 2010.
- 89 Poller WS, Dreger H, Morgera S, Berger A, Flessenkämper I, Enke-Melzer K. Lipoproteinapheresis in patients with peripheral arterial disease and hyperlipoproteinemia (a). *Atheroscler Suppl.* 2015; 18: 187-193.
- 90 Poller WC, Berger A, Dreger H, Morgera S, Enke-Melzer K. Lipoprotein apheresis in patients with peripheral arterial disease and lipoprotein (a)-hyperlipoproteinemia: 2 year follow-up of a prospective single center study. *Atheroscler Suppl.* 2017; 30:174-179.
- 91 Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, Roeseler E, Parhofer K, Ramlow W, Koch M, Utermann G, Labarrere CA, Seidel D; Group of Clinical Investigators. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein (a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009; 6: 229-239.
- 92 Safarova M, Ezhov M, Afanasieva O, Matchin YG, Atanesyan RV, Adamova IY, Utkina EA, Konovalov GA, Pokrovsky SN. Effect of specific lipoprotein (a) apheresis on

- coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscler Suppl.* 2013; 14: 93-9.
- 93 Rosada, A., U. Kassner, A. Vogt, M. Willhauck, K. Parhofer, E. Steinhagen-Thiessen. Does regular lipid apheresis in patients with isolated elevated lipoprotein (a) levels reduce the incidence of cardiovascular events? *Artif Organs.* 2014; 38: 135-141.
- 94 Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J; The Emerging Risk Factor Group. Lipoprotein (a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality. *Jama.* 2009; 302(4): 214-423.
- 95 Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spitthoever R, Heutling D, Breitenberger P. Lipoprotein Apheresis for Lipoprotein (a)-Associated Cardiovascular Disease: Propective 5 Years of Follow-up and Apolipoprotein (a) Characterization. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36(9): 2019-2027.
- 96 Zwicky S, Mahler F, Baumgartner I. Evaluation of clinical tests to assess perfusion in chronic critical limb ischemia. *VASA.* 2002; 31:173-178.
- 97 Arsenault KA, McDonald J, Devereaux PJ, Thorlund K, Tittley JG, Whitlock RP. The use of transcutaneous oximetry to predict complications of chronic wound healing: a systematic review and meta-analysis. *Wound Repair Regen.* 2011; 19:657-663.
- 98 Diehm C. German epidemiological trial on ankle brachial index for elderly patients in family practice to detect peripheral arterial disease, significant marker for high mortality. *VASA.* 2002; 31:241–248.
- 99 Kitabatake A, Sato H, Hori M, Kamada T, Kubori S, Hoki N, Minamino T, Yamada M, Kato T. Coronary atherosclerosis reduced in patients with familial hypercholesterolemia after intensive cholesterol lowering with low-density lipoprotein-apheresis: 1-year follow-up study. The Osaka LDL Apheresis Multicenter Trial Group. *Clin Ther.* 1994; 16:416-428.
- 100 Stefanutti C, Julius U: Lipidapheresis, state of the art and novelties. *Artheroscl. Suppl.* 2013; 14:19-24.
- 101 Baumann G, Stangl V, Klein-Weigel P, Stangl K, Laule M, Enke-Melzer K. Successful treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) with immunoadsorption: results of a pilot study. *Clin. Res. Cardiol.* 2011;100(8):683-690.

- 102 Leitinger N, Pirich C, Blazek I, Endler G, Sinzinger H. Decreased susceptibility of low-density lipoproteins to in-vitro oxidation after dextran-sulfate LDL-apheresis treatment.. *Atherosclerosis*. 1996; 126: 305-312.
- 103 Mellwig KP, Pulawski E, Horstkotte D, van Buuren F. Lipid apheresis: oxidative stress, rheology, and vasodilatation. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2012; 7:45-49.
- 104 Steffanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Isacchi GC, Masella R, Caprari C. Acute and long-term effects of low-density lipoprotein (LDL)-apheresis on oxidative damage to LDL and reducing capacity of erythrocytes in patients with severe familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)*. 2001; 100: 191–198.
- 105 Wang Y, Blessing F, Walli AK, Überfuhr P, Fraunberger P, Seidel D. Effects of heparin-mediated extracorporeal low-density lipoprotein precipitation beyond lowering proatherogenic lipoproteins-reduction of circulating proinflammatory and procoagulatory markers. *Atherosclerosis*. 175 (2004) 145–150.
- 106 Mazari FAK, Carradice D, Norhisham M, Rahman A, Khan JA, Mockford K, Mehta T, McCollum PT, Chetter IC. An analysis of relationship between quality of life indices and clinical improvement following intervention in patients with intermittent claudication due to femoropopliteal disease. *J Vasc Surg*. 2010; 52:77-84.
- 107 „Vereinbarung zur vertragsärztlichen Vergütung in Thüringen mit Wirkung für das Jahr 2016“. Download vom 21.12.2016 unter http://www.kv-thueringen.de/mitglieder/vertraege/h/honorarvereinbg_nv/092_hv_2016/index.html
- 108 Schettler V, Neumann CL, Hulpke-Wette M, Hagenah GC, Schulz EG, Wieland E. The German Apheresis Working Group. Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2012; 7:15–19.
- 109 Fuchs C, Nagel E, Raspe H. Rationalisierung, Rationierung und Priorisierung – was ist gemeint? *Dtsch Arztebl* 2009; 106(12): A-554 / B-474 / C-458.
- 110 Fuchs C. Prioritäten setzen: Gerechte Leistungsverteilung muss offen diskutiert werden. *Dtsch Arztebl* 2011; 108(24): A-1356 / B-1139 / C-1139.
- 111 Brockow T, Freese E, Schulze J. Prioritäten setzen: Gerechte Leistungsverteilung muss offen diskutiert werden. *Dtsch Arztebl* 2011; 108(24): A-1356 / B-1139 / C-1139.

- 112 Oduncu FS. Verteilungsgerechtigkeit, Rationierung und Priorisierung-das Gesundheitswesen im Spannungsfeld zwischen Medizin, Ökonomie, Ethik und Recht. MedR. 2012; 30:359-367.
- 113 Gemeinsamer Bundesausschuß. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Dokumentationsvorgaben zur Indikationsstellung der Lp (a)-Apherese. BAnz AT 08.04.2013 B7. Download von g-ba.de am 13.11.2016.
- 114 Gemeinsamer Bundesausschuß. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung MVV-RL: Dokumentationsvorgaben zur Indikationsstellung der Lp (a)-Apherese. Download von g-ba.de am 04.01.2017
- 115 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02791802?term=NCT02791802&rank=1>; Aufgerufen zuletzt am 10.03.2019.

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Amadou Daniel Oumar Ba-Bondy, geb. Ba, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss der Apherese von Lipoprotein (a) bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie (a) und peripherer arterieller Verschlusskrankheit auf den Kreislauf“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Amadou Ba-Bondy

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12 Publikationsliste

Ba-Bondy A, Flessenkämper I; Potenzial der Arbeitsachsenfehlplatzierung bei multimodularen fenestrierten Stentgraftsystemen. Gefäßchirurgie 2013; 18: 568-571

13 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Morgera danke ich sehr herzlich für sein persönliches Engagement im Fertigstellen der Arbeit trotz aller Widrigkeiten.

Außerdem danke ich aus tiefem Herzen Frau Dr. Kathrin Enke-Melzer für die Betreuung während der gesamten Zeit.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, meinen Kindern Ella, Levi und Pina und ganz herausragend meiner geliebten und wunderbaren Frau Jessica.