

## **IV. Low-Density-Lipoprotein und Lipoprotein(a):**

### **IV.1 Gemeinsamkeiten und Unterschiede**

Low-Density-Lipoprotein (LDL) und Lipoprotein(a) Lp(a) sind zwei eigenständige Lipoproteine. Die physiologische Rolle der LDL ist bekannt (Transportform des Cholesterins). Für Lp(a) hingegen ist unser Verständnis der physiologischen Rolle noch gering und der pathophysiologischen Mechanismen nicht vollständig aufgeklärt.

Es liegen umfangreiche epidemiologische Untersuchungen über beide Lipoproteine vor. Auf molekularer Ebene handelt es sich beim Lp(a) um ein LDL, das über eine Disulfidbrücke mit Apolipoprotein(a) verbunden ist. Die Serumkonzentrationen des LDL-Cholesterin sind genetisch determiniert und werden zum anderen durch die Nahrungsaufnahme bestimmt. Bei der familiären Hypercholesterinämie liegt ein autosomal-dominanter Erbgang vor, bei der polygenen Hypercholesterinämie sind mehrere Gene an der LDL-Cholesterinerhöhung beteiligt (polygener Erbgang).

Ein Teil des gesamten im Körper befindlichen Cholesterins stammt aus der Nahrung (ca. 0,3 g/die), von dem im Darm etwa 40% resorbiert werden.

Die Serumkonzentrationen des Lp(a) sind in hohem Maße genetisch determiniert, variieren jedoch interindividuell sehr stark. Etwa 50% sind durch Polymorphismen des Apolipoprotein (a) (Apo(a)) am Genlocus auf Chromosom 6 determiniert [Frank, Klisak, Sparkes et al., 1988; Perombelon]. Bislang wurden mehr als 30 Allele an diesem Genort beschrieben, die zu einem Größenpolymorphismus des Apo(a) in allen untersuchten Populationen führen. Die Lp(a)-Serumkonzentrationen korrelieren invers mit der Größe der Apo(a) Isoform und weisen keine Normverteilung auf. So weist die Lp(a)-Serumkonzentration zumindest in europäischen Populationen eine deutliche Linksverschiebung hin zu niedrigen Werten auf. Die Lp(a)-Konzentrationen werden auch durch Apo(a)-Gen unabhängige Faktoren beeinflusst. Hierzu zählen der Hormonstatus und bestimmte Krankheiten, wie terminale Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom, LCAT- und LPL-Defizienz und Abetalipoproteinämie sowie die familiäre Hypercholesterinämie [Thiery, Ivandic, Bahlmann et al. 1996; Kronenberg, Utermann, Dieplinger. 1996; Perombelon, Soutar, Knight. 1994] .

Zahlreiche Kohorten- und Fallkontrollstudien aus den siebziger und frühen achtziger Jahren ergaben bereits Hinweise für eine Assoziation der Atherosklerose und hier insbesondere der koronaren Herzkrankheit mit erhöhtem LDL-C und erhöhten Lp(a) Werten [Berg, Dahlen & Frick, 1975; Kannel, Castelli, Gordon et al., 1971]. Heute gelten erhöhte LDL-Cholesterinspiegel als führender Risikofaktor für die Entstehung einer KHK. Vergleichende

Querschnittsstudien konnten aufzeigen, dass niedrige Gesamtcholesterinspiegel (160-180 mg/dl) mit einer niedrigen Inzidenz der KHK vergesellschaftet sind [Kannel 1983]. In der Framingham-Studie stieg das Risiko bei beiden Geschlechtern mit steigenden Gesamtcholesterinwerten an [Kannel 1983]. Ein Schwellenwert war nicht erkennbar. Eine Survivalanalyse der Framingham-Daten zeigte die geringste Sterberate in der Gruppe von Männern, deren Gesamtcholesterinwerte bei Beginn der Untersuchung unter 180 mg/dl lagen. Die höchste Sterberate wiesen Männer mit Gesamtcholesterinkonzentrationen über 260 mg/dl auf. Zu ähnlichen Ergebnisse kamen die Autoren der MrFit-Studie [Martin, Hulley, Browner et al., 1986]. Einen modifizierenden Einfluss übt das Vorhandensein weiterer Risikofaktoren (Hypertonus, Rauchen, Diabetes u.a.) und die Höhe anderer Lipidfraktionen aus. Als bester Einzelprädiktor der KHK gilt der Quotient von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin, der bis ins hohe Alter seine Gültigkeit besitzt [Steinhagen-Thiessen & Borchelt, 1996].

Die Bedeutung einer isolierten Lp(a)-Erhöhung für die Entstehung einer KHK wird in Studien kontrovers diskutiert. Das Problem liegt einerseits in der Art der Studien (mehrheitlich retrospektiv erhobene Daten oder Fallkontrollstudien) mit begrenzter Patientenzahl und unterschiedlichem Studiendesign, zum anderen in der unterschiedlichen Methodik zur Quantifizierung von Lp(a) [Dieplinger & Kronenberg 1999]. Mehrere große prospektive Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Lp(a) und einem erhöhten koronaren Risiko aufzeigen [Cremer, Nagel, Labrot et al, 1997; Bostom, Cupples, Jenner, 1996]. Die GRIPS-Studie (Göttingen Risk, Incidence and Prevalence Study), eine prospektive Kohortenstudie, bestätigte schließlich diese Beobachtungen in der 10-Jahresauswertung (Cremer, Nagel, Labrot et al, 1997). Ziel der Untersuchung war es, neben den etablierten Risikofaktoren den Einfluss weiterer Variablen wie z. B. der Lipoproteine und des Fibrinogens auf die Herzinfarkttrate zu untersuchen. Das Kollektiv umfasste 5790 Männer im Alter von 40-59,9 Jahren, bei denen keine KHK bestand. In der 10-Jahresauswertung konnte die Lp(a)-Plasmakonzentration direkt nach LDL-Cholesterin und positiver Familienanamnese als zweifellos wichtigster Prädiktor für den tödlichen und nichttödlichen Herzinfarkt identifiziert werden. Schließlich zeigten auch die Ergebnisse der Framingham Offspring-Kohorte bei 2191 Männern zwischen 20 und 55 Jahren und einem medianen Follow-up von 15,4 Jahren einen deutlichen Zusammenhang von KHK und erhöhten Lp(a)-Konzentrationen [Bostom, Cupples, Jenner, 1996]. Eine Studie ergibt zudem Hinweise auf eine erhöhte Restenoserate nach koronarer Ballon-Angioplastie (PTCA) bei erhöhten Lp(a)-Werten [Desmarais, Sarembock, Ayers, 1995]. Die Bewertung von Lp(a) als unabhängigem Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK wird allerdings in einigen Studien relativiert

[Cantin, Gagnon, Moorjani, et al., 1998). In der Quebec Cardiovascular Study, einer prospektiven 5-Jahresuntersuchung an 2156 Frankokanadiern konnte Lp(a) nicht als unabhängiger Risikofaktor ermittelt werden, schien aber die Folgen moderat erhöhter LDL-Cholesterinkonzentrationen für das Koronarsystem zu aggravierern. Zudem hob Lp(a) die positiven Effekte hoher HDL-Konzentrationen auf. Im Vergleich zur GRIPS-Studie lagen die durchschnittlichen LDL-Konzentrationen in diesem Kollektiv etwas niedriger, was die These unterstützt, dass Lp(a) vor allem in Verbindung mit erhöhten LDL-Werten seine fatalen Wirkungen auf die Gefäßwand ausübt.

Im Gegensatz zum LDL-Cholesterin, das vermutlich als Risikofaktor für die Entstehung der zerebrovaskulären Krankheit (ZVK) nur eine untergeordnete Rolle spielt [Kannel, 1983], scheint Lp(a) einen Einfluss auf die Entstehung der ZVK zu haben [Milionis, Winder & Mikhailidis, 2000]. Kronenberg konnte in einer prospektiven Untersuchung an 826 Personen den Zusammenhang zwischen Atheroskleroseentstehung der Carotiden und Lp(a)-Plasmaspiegeln bzw. Apo(a)-Isoformen aufzeigen [Kronenberg, Kronenberg, Kiechl, 1999]. Darüber hinaus übt Lp(a) auch thrombogene Aktivitäten aus, die zumindest im jüngeren Alter und in Kombination mit thrombophilen Risikofaktoren wie z.B. Faktor V Leiden deletäre Wirkungen (z.B. Schlaganfälle) hervorrufen können [Nowak-Göttl, Sträter, Heinecke et al., 1999].

## **IV.2 Therapieoptionen**

*Ernährungsempfehlungen:* Die erste Maßnahme zur Senkung erhöhter Cholesterinspiegel ist eine Ernährungsumstellung. Bedeutende Einflüsse bei der Hypercholesterinämie haben die folgenden Faktoren: Die Reduktion der Cholesterinaufnahme < 200mg pro Tag, eine erhebliche Reduktion von gesättigten Fettsäuren, die Substitution von gesättigten Fettsäuren durch einfach- und mehrfach ungesättigte Fettsäuren, der Verzehr von Fisch und die vermehrte Aufnahme von Gemüse, Obst und Vollkornprodukten. Die möglichen Mechanismen, durch welche eine Ernährungsumstellung das Risiko für koronare Herzerkrankungen senkt, sind unter anderem folgende: Eine günstige Beeinflussung des Serumlipidprofils (z.B. Senkung der LDL-Cholesterinkonzentrationen, gleichzeitiger Anstieg der HDL-Cholesterinkonzentration), eine verminderte Oxidation von Lipiden, eine Senkung des Risikos der Atherothrombose, eine Verbesserung endothelialer Funktionen, die Senkung der ventrikulären Reizbarkeit (Senkung des Risikos des plötzlichen Herztodes) und die Abnahme von Entzündungsmediatoren. Obwohl es eindeutig erwiesen ist, dass sich mit einer Ernährungsumstellung der Cholesterinspiegel senken lässt, muss angemerkt werden, dass sich

die in der Praxis erreichte Senkung des LDL-Cholesterin mit 8-15% moderat ausnimmt und kontrollierte Endpunktstudien zu einzelnen Ernährungsformen nicht vorliegen. Jedoch führen bereits geringe Verbesserungen des LDL-Wertes eine deutliche Risikoreduktion hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse mit sich [Tyroler, 1987]. Internationale Richtlinien empfehlen deshalb ebenfalls die tägliche Aufnahme des Nahrungscholesterins auf 300 mg und bei Hochrisikopopulationen auf 200 mg pro Tag zu begrenzen [Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001].

Für Lp(a) werden die Effekte einer Ernährungsumstellung teilweise kontrovers diskutiert. Unzweifelhaft ist die negative Wirkung von Transfettsäuren auf Lipoproteine und Lp(a) [Almendingen, Jordal, Kierulf et al., 1995]. Auch bei einer erhöhten Aufnahme von Stearinsäure werden negative Auswirkungen auf die Lp(a)-Spiegel diskutiert. In einer Untersuchung von Tholstrup wurde der unterschiedliche Einfluss von Stearin-, Palmin-, Laurin-, und Myristinsäure auf Lp(a) untersucht [Tholstrup, Marckmann, Vessby et al., 1995]. Eine hohe Aufnahme von Stearinsäure hatte deutlich erhöhte Lp(a)-Spiegel im Vergleich zu den anderen Diäten zur Folge. Besonders ausgeprägt waren diese Veränderungen bei Personen mit hohen Lp(a)-Ausgangswerten. Diese Ergebnisse sind in sofern von Bedeutung, als gerade für Stearinsäure eine günstige Beeinflussung von LDL beschrieben worden ist. Eine positive Wirkung speziell diätetischer Maßnahmen auf Lp(a) kann bisher nur für Eicosapentaensäure (EPS) angenommen werden [Shinozaki, Kambajyshi, Kawasaki et al., 1996]. Weitere Versuche, die Lp(a)-Plasmakonzentration durch definierte Diäten zu beeinflussen, blieben erfolglos und zeigten teilweise sogar einen Anstieg von Lp(a) [Ginsberg, Kris-Etherton, Dennis et al., 1998].

Eine signifikante Veränderung des LDL-Cholesterins wird mit Alkohol nicht erreicht. Eine umgekehrt proportionale Beziehung wird zwischen Alkoholkonsum und Lp(a) angenommen. Paasilta konnte in einer Studie mit 259 Männern zeigen, dass moderater Alkoholkonsum (<39 g/Woche) mit niedrigen Lp(a)-Konzentrationen im Serum einhergeht, während HDL und LDL unbeeinflusst bleiben. Mit zunehmendem Alkoholkonsum nahm die Lp(a)-Konzentration weiter ab. Die gleiche Arbeitsgruppe beschreibt einen signifikanten Anstieg von Lp(a) bei Alkoholikern bei Entzug [Paasilta, Kervinen, Linnaluoto et al., 1998].

### *Körperliche Aktivität*

Durch körperliche Aktivität kommt es zu einer direkten Beeinflussung von Lipidfraktionen. In Bezug auf den Cholesterinstoffwechsel bedeutet dies einen HDL-Anstieg mit Erhöhung des als protektiv angesehenen HDL<sub>2</sub>. VLDL- und IDL-Partikel können beschleunigt abgebaut

werden, das LDL-Subfraktionsprofil wird durch Verringerung der kleinen dichten LDL-Partikel positiv beeinflusst. Diese Veränderungen sind abhängig von Intensität und Häufigkeit der Aktivität [Berg, Halle, Franz et al., 1997].

Untersuchungen zum Einfluss körperlicher Aktivität auf Lp(a) konnten keine Lp(a) Senkung durch sportliche Aktivität nachweisen. Zeigen die meisten Studien nahezu keinen Effekt auch bei regelmäßiger sportlicher Betätigung, wurde in der Oslo Diet and Exercise Study (ODES) sogar über einen Anstieg von Lp(a) berichtet [Holme, Urdal, Anderssen et al., 1996]. In dieser Interventionsstudie wurden 219 gesunde Probanden (Alter 41-50 Jahre) in vier Gruppen randomisiert: Diät, Sport, Diät und Sport, Kontrollgruppe. Bei der longitudinalen Entwicklung der Lp(a)-Werte wurde ein geringer aber signifikanter Anstieg von 1,5 mg/dl in den Gruppen mit regelmäßiger körperlicher Aktivität festgestellt. Als Erklärung hierfür stellen die Autoren die Hypothese auf, dass es unter körperlicher Belastung zu kleinsten Gewebeverletzungen kommt und das Lp(a) in die natürlichen Reparaturmechanismen involviert ist. Gerade bei Ausdauersportlern wird eine Tendenz zu erhöhten Lp(a)-Spiegeln diskutiert [Mackinnon, Hubinger & Lepre, 1997].

Es macht jedoch wenig Sinn, die Wirkungen allein Cholesterin- oder Lp(a)-bezogen bewerten zu wollen, da multiple Effekte z. B. auf Blutdruck und rheologische Parameter zu berücksichtigen sind. Kardioprotektive Effekte konnten in vielen Studien belegt werden [Blair, Kampert, Kohl et al., 1996].

### *Medikamentöse Therapie*

Bei der medikamentösen Senkung des LDL-Cholesterins sind die HMG-CoA-Reduktasehemmer (CSE-Hemmer) die Medikamente der ersten Wahl. Die Senkung ist nicht proportional zum Dosisanstieg, sondern kurvilinear. Die maximal erreichbare Absenkung liegt zwischen 25 und 60 Prozent.

Diese auch als Statine bezeichneten Präparate beeinflussen neben der Senkung des LDL-Cholesterins eine Reihe von Mechanismen günstig, die im komplexen Geschehen der Atherosklerose von Bedeutung sind. So verbessern sie u. a. die endotheliale Dysfunktion und führen damit zu einer verbesserten Durchblutung des Myokards [O'Driscoll, Green & Taylor, 1997].

Statine reduzieren bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit signifikant die Gesamtsterblichkeit. Dies konnte in den Studien [Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994; Sacks, Pfeiffer, Moye et al., 1996], die mit dieser Fragestellung durchgeführt wurden, gezeigt werden. So erhielten z. B. in der Scandinavian Simvastatin Survival Study

(4 S) 2221 Patienten Simvastatin. Nach 5,4 Jahren waren 256 Todesfälle unter Placebo und 183 unter Simvastatin (- 73 Todesfälle) dokumentiert, nach weiteren zwei Jahren 353 versus 256 (- 97 Todesfälle). Dies entspricht nach 7,4 Jahren einer statistisch hochsignifikanten Verringerung der Gesamtsterblichkeit um 30 % ( $P = 0,00002$ ). Die Behandlung von 2221 Patienten mit Simvastatin verhinderte daher 97 Todesfälle. In der 5,4 Jahre dauernden 4 S-Studie profitierte nahezu jeder fünfte Patient (u. a. kein weiterer Herzinfarkt, keine Bypass-Operation oder PTCA erforderlich), in Untergruppen wie bei Patienten mit Diabetes mellitus nahezu jeder Dritte. In allen Studien mit klinischen kardialen Endpunkten zeigte sich, dass die Therapie mit Statinen neue oder erneute kardiale Ereignisse verhindern kann. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Statine ist auch in Primärpräventionsstudien gut untersucht [Shepherd, Cobbe, Ford et al, 1995; Downs, Clearfield, Weis et al., 1998].

Andere cholesterinsenkende Präparate wie Colestyramin, Sitosterin, Fibrate oder Ezetrol senken ebenfalls signifikant das Cholesterin, jedoch nicht so effizient wie die Cholesterinsynthesehemmer.

Zunächst sind die Gallensäureaustauscherharze (Colestyramin, Colestipol) als Substanzgruppe zur Cholesterinsenkung zu nennen. Diese Substanzen binden Gallensäuren, und unterbrechen den entero-hepatischen Kreislauf. Die LDL-Cholesterinsenkung beträgt je nach Dosis bis zu 32%, wobei erhebliche Dosen für einen signifikanten Effekt benötigt werden [Levy & Langer, 1972]. Mehrere Studien belegen einen Effekt auf den Verlauf der koronaren Herzkrankheit. In einer plazebokontrollierten, randomisierten Studie wurden 2278 Patienten mit Hypercholesterinämie mit Colestipol behandelt [Dorr, Gundersen, Schneider et al., 1978]. Die Dosis betrug 15 g/die womit das Gesamtcholesterin von initial 313 mg/dl um durchschnittlich 37 mg/dl gesenkt werden konnte. Im Untersuchungszeitraum von 3 Jahren erlitten in der Placebogruppe 4%, in der Behandlungsgruppe 2,5% ein koronares Ereignis. Die LRC-Study verglich die maximal tolerable Dosis von Colestyramin mit Placebo. Die Behandlungsgruppe hatte eine um 19% reduzierte Wahrscheinlichkeit eines koronaren Ereignisses (bei durchschnittlich 19% LDL-Cholesterinsenkung).

Als weitere Substanz zur Cholesterinsenkung steht das  $\beta$ -Sitosterin zur Verfügung, es hemmt kompetitiv die Adsorption von Cholesterin aus dem Darm. Das Gesamtcholesterin lässt sich um bis zu 10% senken. Kontrollierte Untersuchungen auf den Einfluss der koronaren Herzkrankheit liegen nicht vor.

Ähnlich verhält es sich mit der Substanz Ezetimib, die ebenfalls die Cholesterinaufnahme aus dem Darm hemmt. Ezetimib blockiert selektiv die intestinale Cholesterinaufnahme, indem es an einen Rezeptor auf der apikalen Oberfläche der Enterozyten bindet. Bei diesem Rezeptor

handelt es sich um den „Niemann-Pick C1 like 1“ (NPC1L1) Rezeptor, über den selektiv Nahrungscholesterin aus den Micellen im Lumen des Dünndarms aufgenommen wird [Klett & Patel, 2004]. Die Absenkung des LDL-Cholesterins beträgt bei 10 mg durchschnittlich 18%. Endpunktsudien liegen noch nicht vor.

Die Nikotinsäurepräparate sind bei der Beeinflussung verschiedener Lipidfraktionen ebenfalls effektiv. Nikotinsäure ist ein Vitamin der B-Reihe. Es ist Stammsubstanz einer Gruppe von Lipidsenkern, in reiner Wirkform in Deutschland jedoch nicht mehr im Handel. Durch chemische Modifikation entstanden die Derivate Acipimox, Inositolnicotinat, Xantinolnicotinat und Niceritrol. Auf den Lipidstoffwechsel haben Nikotinsäurederivate verschiedene Wirkungen. Durch Hemmung der Adenylcyclase in Adipozyten werden weniger freie Fettsäuren ins Plasma abgegeben. Dies hat eine Drosselung der intrahepatischen Synthese triglyzeridreicher VLDL zur Folge. Aufgrund der VLDL-Reduktion werden im Plasma auch weniger cholesterinreiche LDL gebildet. Für den durch Nikotinsäure induzierten Anstieg des HDL-Cholesterin wird eine Hemmung der Aktivität des Cholesterinester-Transfer-Proteins (CETP) postuliert. In mehreren Studien bei Patienten mit Hypercholesterinämie kann ein Einfluss auf koronare Ereignisse aufgezeigt werden. Im Coronary Drug Project [Canner, Berge, Wenger et al., 1986] z.B. wurden 1119 Männer über 6 Jahre mit Nikotinsäure behandelt. Nach 15 Jahren Beobachtungsdauer zeigt sich ein signifikanter Effekt auf die Gesamtmortalität und koronare Ereignisse.

Als weitere lipidsenkende Substanzgruppe sind die Fibrate zu nennen.

Fibrate erhöhen die Oxidation freier Fettsäuren in Leber und Muskel. Dadurch werden weniger triglyzeridreiche Lipoproteine in der Leber produziert. Im Muskel bewirken sie eine Aktivierung der Lipoproteinlipase (via Oxidation freier Fettsäuren).

Alle Fibrate senken v.a. die Triglyzeride, erhöhen das kardioprotektive HDL-Cholesterin und senken in unterschiedlichem Ausmaß das LDL-Cholesterin. Die LDL-Cholesterin Absenkung liegt bei 10-20% in einzelnen Studien bei bis zu 33%. Fibrate sind vor allem bei Lipidstoffwechselstörungen indiziert, die mit erhöhten Triglyzeridwerten einhergehen. Bei isolierter Hypertriglyzeridämie gelten sie als Mittel der Wahl. Bei gemischten Hyperlipidämien, die mit einem drastisch erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen, ist die Möglichkeit einer Kombination mit einem Statin von großer Bedeutung. Der Nachweis einer positiven Beeinflussung der Atherosklerose durch klinische Langzeit-Interventionsstudien ist zumindest für Bezafibrat und Fenofibrat ebenso gegeben wie für Gemfibrozil. Zu nennen sind hier v. a. die Helsinki-Studie und die VA-HIT-Studie für

Gemfibrozil, die BECAIT- und die BIP-Studie mit Bezafibrat sowie die DAIS- und die FIELD-Studie mit Fenofibrat.

Diese Studien dokumentieren die Wirksamkeit im Hinblick auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse sowie die Langzeitunbedenklichkeit [ Wierzbicki, 2006].

Für Patienten mit Lipoprotein(a)-Erhöhung ist keine etablierte medikamentöse Therapie verfügbar. Es gibt Hinweise darauf, dass die Plasmakonzentration von Lp(a) von einer erhöhten Synthese abhängig ist [White & Lanford, 1995]. In geringerem Ausmaß kann Lp(a) auch via LDL-Rezeptor in die Leber aufgenommen werden. Allerdings verläuft dieser Prozess sehr langsam und lässt das Paradoxon ungeklärt, warum bei gesteigerter LDL-Rezeptorzahl – beispielsweise unter der Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern - die Lp(a)-Konzentration im Plasma konstant bleibt oder sogar ansteigt [Thiery, Armstrong, Schleef et al., 1988]. Dies unterstützt die Annahme, dass der Abbauweg des Lp(a) nicht primär über den Apo-B/E-Rezeptor gesteuert wird. Eine neuere Arbeit beschreibt einen moderaten Lp(a)-senkenden Effekt Personen mit familiärer Hypercholesterinämie [Wissen, Smilde, Trip et al., 2003]. Eine wissenschaftliche Erklärung dieser divergenten Phänomene steht noch aus. Da sich über die Lp(a)-Elimination keine definierte Aussage treffen lässt, bleibt derzeit theoretisch nur der Weg, Substanzen zu testen, die die Synthese dieses Lipoproteins beeinflussen können.

Für Colestyramin wurde eine fehlende Wirkung auf Lp(a) von Vessby beschrieben [Vessby, Kostner, Lithell et al., 1982].

Für Nikotinsäurederivate wird auf Lp(a) ein moderater senkender Effekt beschrieben. 1989 zeigten Carlson und Mitarbeiter, dass sich Lp(a) durch eine Behandlung mit Nikotinsäure in hoher Dosierung beeinflussen lässt [Carlson, Hamsten, Asplund et al., 1989]. Die durchschnittliche Absenkung von Lp(a) betrug 38% bei Gabe von 4 g/Tag. Jedoch ist der klinische Einsatz der Nikotinsäure durch unerwünschte Nebenwirkungen wie Flush oder gastrointestinale Symptome begrenzt. Morgan und Mitarbeiter führten 1996 an 122 Pat. mit Hypercholesterinämie eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von 1000 mg Niaspan mit 2000 mg Niaspan durch. Erst in einer Dosierung von 2000 mg/d zeigte sich eine signifikante Absenkung von Lp(a) um 27% [Morgan, Capuzzi, Guyton, 1996 ]. Auf ähnliche Ergebnisse kamen 2000 auch Goldberg und Mitarbeiter in einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (87 Pat. in Verumgruppe) zur Überprüfung der Effektivität und Sicherheit von Niaspan.. Erst eine Dosierung von 2000 und 3000 mg/d führte zu einer signifikanten Reduktion von Lp(a) um 24

bzw. 26% [Goldberg A, Alagona P, Capuzzi DM et al., 2000]. Eine Schwäche der bisher vorliegenden Therapiestudien ist jedoch die niedrige Fallzahl der untersuchten Kollektive über eine relativ kurze Zeitspanne.

Auch mit Niceritrol, einem neueren Nikotinsäurederivat, konnten positive Effekte dieser Substanz nachgewiesen werden [Tanaka, Hayashi, Shingu et al., 1997]. Acipimox hingegen scheint eine weniger potente Wirkung auf Lp(a) zu haben [Davoren, Kelly, Gries et al., 1998]. Eine Schwäche der bisher vorliegenden Therapiestudien ist jedoch die niedrige Fallzahl der untersuchten Kollektive. Trotzdem ist diese Substanzgruppe bisher die einzige, für die eine reproduzierbare Lp(a)-Absenkung beschrieben wurde. Leider ist wie bei Nikotinsäure die hohe Rate an unerwünschten Nebenwirkungen (Flush und Parästhesien) gravierend (bis zu 30% Therapieabbrüche) und deshalb therapiebegrenzend.

Bei Anwendung von Fibraten gibt es keinen durchgreifenden Erfolg in bezug auf die Absenkung von Lp(a). Lediglich für Fenofibrat und Gemfibrozil, einem Lipidsenker aus der Gruppe der Clofibratanaloga, wird ein moderat senkender Effekt auf Lp(a) diskutiert [Jones, Powell, Patsch et al., 1996].

#### *Weitere medikamentöse Ansätze*

Auch für Isotretionin, einem Vitamin A-Präparat zur Aknetherapie, konnte eine absenkende Wirkung (ca. 25%) auf die Lp(a)-Konzentration beschrieben werden [Georgala, Schulpis, Potouridou et al., 1997]. Eine zweite Studie untersuchte die Wirksamkeit von Metformin u.a. auf die Lp(a)-Spiegel bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien (ca. 46%ige Absenkung des Lp(a)) [Velazquez, Mendoza, Wang et al., 1997]. Untersuchungen von Ramharack zur Wirksamkeit des Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase (ACAT)-Inhibitors CI-1011 führten bei Primaten sowohl zur Senkung der Lp(a)-Spiegel (68-73%) als auch LDL-Konzentrationen im Serum [Ramharack, Spahr, Sekerke et al., 1998]. Für die drei Substanzen fehlen bisher Untersuchungen, die den Effekt hätten bestätigen können.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass sich Lp(a)-Spiegel durch Östrogengabe zwischen 10 und 50% zu reduzieren lassen [Tuck, Holleran & Berglund, 1997; Espeland, Marcovina, Miller et al., 1998]. Der Effekt hing dabei von der Art des Östrogens, der Dosierung und Applikationsform ab. Auf welcher pathophysiologischen Grundlage dieser Einfluss geschieht ist unklar. In der Columbia-Studie [Tuck, Holleran & Berglund, 1997] wurden 15 Frauen in der Postmenopause für vier Wochen entweder mit Östrogen oder Placebo randomisiert doppelblind behandelt. Nach dem ersten Zyklus erhielten Frauen, die vorher Östrogene einnahmen, Placebo und umgekehrt. Bereits nach einer Woche zeigte sich bei 14 von 15

Frauen unter Östrogensubstitution eine signifikante Lp(a)-Reduktion, die bei Untersuchungsende durchschnittlich 23% betrug. In der PEPI-Studie (Espeland, Marcovina, Miller et al., 1998), der bisher größten randomisierten Untersuchung der Effekte einer Hormonersatztherapie auf Lp(a)-Spiegel bei Frauen in der Postmenopause, wurden 342 Probandinnen über drei Jahre plazebokontrolliert, randomisiert mit Östrogenen oder verschiedenen Östrogen/Progesteron-Kombinationen behandelt. Es wurde in allen Gruppen eine 17-23%ige Absenkung von Lp(a) beobachtet, die über den Behandlungszeitraum konstant blieb. Hierbei war es unerheblich, ob zusätzlich Progesteronpräparate verordnet wurden. Prospektive Studien haben jedoch gezeigt, dass das Risiko für koronare und zerebrovaskuläre Ereignisse unter der Therapie mit Östrogenen und Progesteron ansteigt [Furberg, Vittinghoff, Davidson et. al., 2002].

Das Interesse an Somatotropin (STH) hat aufgrund seiner inversen Beziehung mit der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität in den letzten Jahren zugenommen [Rosén & Bengtsson, 1990]. In dieser retrospektiven Studie an 333 Patienten mit Hypopituitarismus beschrieben die Autoren gegenüber gesunden Personen eine zweifach erhöhte Todesrate mit kardiovaskulärer Beteiligung. Es wurde postuliert, dass neben anderen Faktoren, die mit Hypopituitarismus assoziierte Dyslipidämie eine entscheidende Rolle spielen könnte. Bekannt ist, dass STH LDL-Plasmaspiegel durch eine hepatische LDL-Rezeptor-Induktion zu senken vermag. Therapiestudien mit STH haben positive Effekte auf den Lipidstoffwechsel gezeigt [Garry, Collins & Devlin, 1996]. Eine Arbeitsgruppe berichtet über eine im Mittel 5%ige Absenkung von Lp(a) bei Applikation des Somatomedins IGF-1 (Insulin-like growth factor I, 40 µg/kg/die) bei neun gesunden Männern [Oscarsson, Lundstam & Gustaffson, 1995]. Dieses Ergebnis war unerwartet, denn IGF-1 gilt als Mediator der Lp(a)-Erhöhung, da es unter Östrogentherapie im Gegensatz zu STH supprimiert wird. Auch Olivecrona beobachtete eine Abnahme von 11,2% von Lp(a) nach Gabe von IGF-1 und einen 10%igen Anstieg nach siebentägiger Behandlung mit STH bei 11 Patienten mit ideopathischer Osteoporose [Olivecrona, Ericsson, Berglund et al., 1993]. Laron führte als erster eine Untersuchung zur Langzeitwirkung von STH und dem Somatomedin IGF-1 auf die Lp(a)-Spiegel bei Kindern und Erwachsenen durch [Laron, Wang, Klinger et al., 1997]. In dieser Studie wurden Jungen mit ideopathischem Minderwuchs und Mädchen mit Turner-Syndrom eingeschlossen. Erstere wurden mit einem potenten GHRP (Growth Hormone Releasing Peptide) behandelt, die Mädchen direkt mit STH. Eine dritte Gruppe mit Laron-Syndrom (hypophysärer Zwergwuchs) erhielt IGF-1. Obwohl das Serum-IGF-1 in allen Gruppen anstieg, wurden bei Patienten, die mit STH behandelt wurden, ebenfalls erhöhte Lp(a)-Werte gefunden.

Diejenigen Patienten jedoch, die IGF-1 erhielten, zeigten eine Abnahme der Lp(a)-Spiegel. Diese Effekte von STH und IGF-1 sprechen gegen einen direkten Hormoneinfluss auf Lp(a), und lassen vermuten, dass die Wirkung auf Lp(a) über einen weiteren Faktor initiiert wird. Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass Insulin das „missing link“ in dieser Kaskade sein könnte, da Insulin parallel zum Lp(a) durch STH erhöht und durch IGF-1 supprimiert wird. Alle diese Untersuchungen haben experimentellen Charakter. Keine Substanz hat es in der Zwischenzeit in die klinische Anwendung geschafft.

Als weitere potentielle therapeutische Intervention konnte L-Carnitin in einer kleineren Erhebung an Typ II-Diabetikern einen Lp(a)-senkenden Effekt zeigen [Derosa, Cicero, Gaddi et al. 2003]. Hier fehlen noch weitere Untersuchungen, die diese Aussage stützen.

Im Gegensatz zur Hypercholesterinämie, für die es verschiedene gut etablierte und insbesondere bei den Statinen große Untersuchungen zur Effektivität gegeben hat, steht für Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a) keine etablierte medikamentöse Therapie zur Verfügung. Auch Lebensstiländerungen, die positive Effekte auf den Cholesterinspiegel haben, hatten kaum positive Wirkungen auf Lp(a). Dies mag ein Grund für das bisher nur mäßige Interesse der Medizin am Themenkomplex Lp(a) sein.

### *Lipidapherese*

Die LDL-Apherese stellt derzeit die einzige Methode zur effektiven Senkung von Lp(a) dar. Dieses Verfahren wurde primär für die Behandlung von Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und Patienten mit schweren therapierefraktären Formen der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie entwickelt. Die auf der Reaktion mit Apo B basierenden Aphereseverfahren sowie die Membran-Differential-Filtration führen alle zu einer effektiven Senkung des LDL und des Lp(a) [Thiery & Seidel, 1998]. Die akute Absenkung sowohl von LDL wie auch Lp(a) liegt je nach Verfahren und Behandlungsparametern zwischen 60% und 75%. Untersuchungsdaten bezüglich der Plasma Lp(a) Turnover Raten unter den Non-Steady-State Bedingungen der LDL-Apherese bestätigen, dass die Produktionsrate des Lp(a) mit dem Plasmaspiegel korreliert [Parhofer, Demant, Ritter et al. 1999].

Seit dem Einsatz des Plasmaaustauschs 1974 wurden fünf verschiedene Methoden der extrakorporalen Lipidapherese entwickelt.

1. Bei dem **HELP**-(**H**eparininduzierte **E**xtrakorporale **L**DL **P**räzipitation) Verfahren werden nach Plasmaseparation LDL und Lp(a) durch eine hohe Konzentration von Heparin im

sauren Milieu bei einem pH von 5.2 im Plasma präzipitiert und herausgefiltert bevor das Plasma dem Patienten zurückgegeben wird [Armstrong, Schuff-Werner, Eisenhauer et al.1994].

2. Die Dextransulfat- Apherese arbeitet mit der LA-15 Säule die an Zellulosekügelchen gebundenes Dextransulfat enthält. Das positiv geladene ApoB 100 des Lp(a) und des LDL bindet sich an die negative geladene Oberfläche der Zellulosekügelchen.

3. Das Wirkprinzip des DALI-Systems beruht ebenfalls auf der Bindung von LDL und Lp(a) an negativ geladene Membranen, in diesem Fall an Polyacrylsäure, die auf Polyacrylamid Kügelchen aufgeschichtet ist. Das DALI-System ist ein Vollblutverfahren. Die DALI Studiengruppe konnte bei Behandlung des 1,5 fachen Plasmavolumens beim einzelnen Patienten eine zufriedenstellende Reduktion der Lp(a) Konzentrationen um 64% nachweisen. Gleichzeitig wurde das LDL um 69% gesenkt. [Bosch, Lennertz, Schenzle et al. 2002]

4. Das Immunadsorptionsverfahren zur Elimination von LDL and Lp(a) aus dem Plasma erfolgt über Anti Apo B100 Schafsantikörper, die an Sepharose gebunden sind. Speziell für die Elimination von Lp(a) wurde eine spezifische Säule ("Lipopak"), die Antikörper gegen Apo (a) enthält, entwickelt [Pokrovsky, Adamova, Afanasieva et al, 1991].

5. Die Doppelmembranfiltrations-Plasmapherese (DFPP) erfolgt durch einen Filter mit entsprechender Porengröße durch den LDL und Lp(a) herausgefiltert werden können.

Die Porengröße ist so angepasst, dass HDL, Immunglobuline und andere Plasmabestandteile den Filter passieren können [Julius, Siegert & Gromeier et al. 2000].

Durch alle obengenannten Aphereseverfahren lässt sich eine signifikante Absenkung des Lp(a) >60 % erreichen.

Die Möglichkeit der zusätzlichen Absenkung des Lp(a) mittels LDL-Apherese-Verfahren eröffnet die Chance, den klinischen Effekt und Nutzen für kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu einer alleinigen LDL-Reduktion, wie sie durch eine medikamentöse Lipidsenkung erreicht wird, zu betrachten [Thompson, Maher, Matthews et al. 1995; Kroon, Aengevaeren, van der Werf et al. 1996]. Hierbei ist zu diskutieren, ob die mittels LDL-Apherese in Kombination mit medikamentöser lipidsenkender Therapie erreichte aggressive Absenkung des LDL-Cholesterins und des Lp(a) zusätzliche Effekte hat. Bis heute fehlen größere prospektive randomisierte Interventionsstudien, um die klinischen Folgen einer Lp(a)-Reduktion, auch für Langzeiteffekte, zu beurteilen. Einige Beobachtungsstudien weisen ebenfalls auf den potentiellen Nutzen hin. Es existieren jedoch einige gut dokumentierte Falldarstellungen, die eine klinische Besserung durch die LDL-Apherese beschreiben [Straube & Kingreen, 1998]. Es gibt Fallbeispiele von Patienten mit fortgeschrittener KHK,

die mit Anti-Lp(a)-Säulen behandelt wurden und bei denen eine angiographische Verbesserung bzw. Stillstand der koronaren Progression gezeigt werden konnte [Ullrich, Lackner & Schmitz. 1996]. Daida und Mitarbeiter untersuchten die Hypothese, ob erhöhte Lp(a)-Plasmaspiegel mit einer erhöhten Restenoserate nach PTCA assoziiert sind [Daida, Lee, Kanoh et al. 1994]. Bei 66 Patienten wurde eine Apherese mit Dextransulfatsäulen jeweils zwei Tage vor und fünf Tage nach PTCA durchgeführt. 39 dieser Patienten erhielten zusätzlich 10 mg Pravastatin und 1500 mg Niacin. Die Kontrollgruppe umfasste 137 Patienten, die keine lipidsenkende Therapie erhielt. Die Studie zeigte, dass eine akute Reduktion des Lp(a) die Restenoserate nach PTCA reduzierte. Insbesondere bei Patienten, bei denen eine akute Reduktion des Lp(a) > 50% erreicht wurde, lag die Restenoserate signifikant niedriger. Dieses Ergebnis war besonders deutlich innerhalb der Gruppe von Patienten, die gleichzeitig Lipidsenker erhielten.

Die LDL-Apherese Therapie ist sicher und von eindeutig erwiesenem Nutzen bei Patienten mit KHK in der Langzeitanwendung [Thiery & Seidel, 1998]. Jaeger konnte nachweisen, dass die gleichzeitige Entfernung atherogener Plasmabestandteile wie Lp(a) und Fibrinogen sowohl einen sofortigen als auch einen langfristigen Einfluss auf die myokardiale und periphere Perfusion durch Zunahme des myokardialen Blutflusses, der koronaren Flussreserve und der cerebralen CO<sub>2</sub>-Reaktivität hat [Jaeger BR. 2001].

Wie angeführt, steht bisher keine etablierte medikamentöse Therapie zur Verfügung, um erhöhte Lp(a)-Spiegel günstig zu beeinflussen. Damit sind Aphereseverfahren zur Zeit die einzige Option, eine effiziente Lp(a)-Absenkung zu erreichen.

Die durch die Apheresebehandlung verbesserten rheologischen Eigenschaften des Blutes dürften auch für das rasche Nachlassen akuter Symptome bei Patienten mit schwerer KHK und Hyperlipoproteinämie verantwortlich sein [Koenig & Ernst. 1992]. Zusammengefasst bewirkt eine Apheresebehandlung eine quantitativ nachweisbare bedeutsame Verbesserung der Hämorheologie. Dies ist auf die deutliche Reduktion der Plasmaviskosität durch die erhebliche LDL- und Fibrinogensenkung zurückzuführen. Eine Verbesserung der Endothelfunktion und der damit assoziierte antiischämische, antithrombotische und antiproliferative Effekt dürften ein Schlüssel für das Verständnis der geringeren Rate kardiovaskulärer Ereignisse unter Apheresebehandlung bei Pat. mit KHK und Hypercholesterinämie sein.

