

Aus der Lipidambulanz im Interdisziplinären Stoffwechsel-Centrum
des Campus Virchow-Klinikums
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Effekt der Lipid-Apherese auf den Verlauf kardiovaskulärer
Krankheiten bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a)

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Friederike Maria Weber, geb. Barz
aus Cottbus

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. E. Steinhagen-Thiessen
 2. Prof. Dr. med. J. Kreuzer
 3. Prof. Dr. med. S. Westphal

Datum der Promotion: 18.11.2011

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VIII
TABELLENVERZEICHNIS	X
FORMELVERZEICHNIS	XI
1 EINLEITUNG	1
1.1 THEORETISCHE GRUNDLAGEN.....	3
1.1.1 <i>Struktur des Lipoprotein(a)</i>	3
1.1.2 <i>Epidemiologie</i>	5
1.1.3 <i>Metabolismus</i>	7
1.1.4 <i>Messmethoden</i>	8
1.1.5 <i>Physiologische Rolle</i>	10
1.1.6 <i>Pathomechanismen</i>	10
1.1.7 <i>Klinische Auswirkungen</i>	11
1.1.8 <i>Referenzbereich</i>	15
1.1.9 <i>Therapeutische Optionen</i>	16
1.2 HERLEITUNG DES THEMAS	25
2 MATERIAL UND METHODEN	26
2.1 AUSWAHL DER UNTERSUCHUNGSEINHEIT	26
2.2 DATENERHEBUNG	27
2.3 VERFAHREN DER LIPID-APHERESE	29
2.4 MESSMETHODEN DER LABORPARAMETER.....	29
2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG	30
3 ERGEBNISSE	34
3.1 MERKMALE DER UNTERSUCHUNGSEINHEIT.....	34
3.1.1 <i>Geschlecht und Alter</i>	34
3.1.2 <i>Fettstoffwechseldiagnose</i>	35
3.1.3 <i>Arterieller Hypertonus</i>	36
3.1.4 <i>Familienanamnese</i>	36
3.1.5 <i>Gewicht</i>	36

3.1.6	<i>Lebensstil</i>	38
3.1.7	<i>Lipidsenkende medikamentöse Therapie</i>	39
3.1.8	<i>Manifestation der Atherosklerose</i>	41
3.1.9	<i>Biographische Daten</i>	43
3.1.10	<i>Auswertungszeiträume</i>	46
3.2	THERAPIEEFFEKTE AUF DIE LIPIDKONZENTRATIONEN.....	47
3.2.1	<i>Konzentrationsänderungen der Lipidwerte durch die konservative und medikamentöse Therapie</i>	47
3.2.2	<i>Konzentrationsänderungen der Lipidwerte durch eine einzelne Apheresesitzung</i>	49
3.2.3	<i>Konzentrationsänderungen der Prä-Apherese-Werte im Verlauf der Apheresetherapie</i>	53
3.3	THERAPIEEFFEKTE AUF DIE ANZAHL DER EREIGNISSE UND INTERVENTIONEN	54
3.3.1	<i>Ereignisse</i>	55
3.3.2	<i>Interventionen</i>	57
3.4	ÄNDERUNG DER SUBJEKTIVEN SYMPTOMATIK	63
3.5	NEBENWIRKUNGEN DER APHERESE THERAPIE.....	63
3.6	FALLBERICHTE.....	63
3.6.1	<i>Klinischer Verlauf unter 14-tägig durchgeführter Apheresetherapie</i>	63
3.6.2	<i>Klinischer Verlauf bei unterbrochener Apheresetherapie</i>	64
3.6.3	<i>Einzelfalldarstellung</i>	66
4	DISKUSSION	68
4.1	EFFEKTE DER KONSERVATIVEN UND MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE AUF DIE LIPIDWERTE 69	
4.1.1	<i>Nikotinkarenz</i>	69
4.1.2	<i>Ernährung</i>	70
4.1.3	<i>Sportliche Betätigung</i>	71
4.1.4	<i>Übergewicht</i>	72
4.1.5	<i>Medikamentöse Therapie</i>	73
4.2	EFFEKT DER APHERESE THERAPIE AUF DIE LIPIDWERTE	77
4.2.1	<i>Apheresesysteme</i>	78
4.2.2	<i>Aphereseintervall</i>	81
4.2.3	<i>Nebenwirkungen</i>	83
4.3	EFFEKT AUF DEN VERLAUF KARDIOVASKULÄRER KRANKHEITEN	84

4.3.1	<i>Anzahl von Ereignissen und Interventionen</i>	85
4.3.2	<i>Subjektive Symptomatik</i>	86
4.3.3	<i>Gefäßstatus</i>	87
4.3.4	<i>Einfluss des Aphereseintervalls</i>	88
4.3.5	<i>Einfluss der Aphereseunterbrechungen</i>	89
4.4	METHODISCHE GRENZEN UND EINFLUSSGRÖßEN	90
4.4.1	<i>Fallzahl</i>	90
4.4.2	<i>Biographische Zeiträume</i>	91
4.4.3	<i>Individuelle Risikoprofile</i>	91
4.5	SCHLUSSFOLGERUNG	95
5	ZUSAMMENFASSUNG	96
6	LITERATURVERZEICHNIS	99
7	PUBLIKATIONSLISTE	111
8	LEBENS LAUF	112
9	DANKSAGUNG	113
	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	114

Abkürzungsverzeichnis

4S.....	Scandinavian Simvastatin Survival Study
µg	Mikrogramm
AAA.....	abdominelles Aortenaneurysma
ACE-Hemmer	Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer
ACD-A.....	acid citrate dextrose-A
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
allg.	allgemein
AMORIS	Apolipoprotein-related Mortality Risk Study
Apo(a).....	Apolipoprotein(a)
ApoA-I.....	Apolipoprotein A-I
ApoB.....	Apolipoprotein B
ApoB-100	Apolipoprotein B-100
ApoE	Apolipoprotein E
AT1-Antagonist	Angiotensin-1-Rezeptorantagonist
ATP III.....	Adult Treatment Panel III
BMI.....	Body mass index
CAC.....	coronary artery calcium
C _{AVG}	mittlere Konzentration zwischen 2 Apheresesitzungen
CE	Cholesterinester
CLEAR-Kohorte	Carotid Lesion Epidemiology and Risk-Kohorte
C _{MAX}	maximale Konzentration vor Aphereseherapie
C _{MIN}	minimale Konzentration nach Aphereseherapie
CPPT.....	Coronary Primary Prevention Trial
CRP.....	C-reaktives Protein
CSE-Hemmer	Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer
C/T-Polymorphismus.....	Cytosin/Thymin-Polymorphismus

CVK	zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit
DALI.....	Direkte Adsorption von Lipoproteinen
DNA.....	Desoxyribonukleinsäure
EASE-Studie	Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness-Studie
EDTA.....	Ethylendiamintetraessigsäure
ESC-SCORE.....	European-Society-of-Cardiology-systematic coronary risk evaluation
et al.	et alia
FC	freies unverestertes Cholesterin
FHS.....	Framingham Heart Study
GBA.....	Gemeinsamer Bundesausschuss
g/d.....	Gramm je Deziliter
Ges.-Chol.	Gesamtcholesterin
GRIPS	Göttingen Risk, Incidence and Prevalence Study
HDL.....	high density lipoproteins
HDL-Chol.	HDL-Cholesterin
H.E.L.P.	Heparin induzierte extrakorporale LDL-Fibrinogen Präzipitation
HERS	Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
HGF	hepatic growth factor
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HMW-Apo(a).....	high molecular weight-Apolipoprotein(a)
IDL	intermediate density lipoproteins
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
KB.....	Karo Bio
kD	kiloDalton
KHK.....	koronare Herzkrankheit
kg/m ²	Kilogramm je Quadratmeter

L-ART.....	Low Density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial
LDL	low density lipoproteins
LDL-Chol.....	LDL-Cholesterin
LIMA.....	left interna mammaria atery
LITE.....	Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology
LMW-Apo(a)	low molecular weight-Apolipoprotein(a)
LPA-Gen.....	Apolipoprotein(a)-Gen
Lp(a)	Lipoprotein(a)
LRCF	Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up
MACE.....	major adverse coronary events
Max.....	Maximum
MDF.....	Membran-Differential-Filtration
mg/dl	Milligramm je Deziliter
Min.	Minimum
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
mRNA.....	messenger-Ribonukleinsäure
MSP	Makrophagen stimulierendes Protein
N	Anzahl
NCEP	National Cholesterol Education Program
nmol/l.....	Nanomol je Liter
o.A.	ohne Angabe
oxPL/ApoB-100	oxidierte Phospholipide auf Apolipoprotein B-100 -Partikeln
P.....	Protease
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PL	Phospholipide
PRIME	Prospective Research In Memory Clinics

PROCAM-Risk-Score	Prospective Cardiovascular Münster-Risk-Score
PSVAHCS.....	Puget Sound Veterans Affairs Health Care System
PTA.....	perkutane transluminale Angioplastie
PTCA.....	perkutane transluminale coronare Ballonangioplastie
SHARP	Study of Heart and Renal Protection
SMC	smooth muscle cells
SNP.....	single nucleotide polymorphism
SPSS	Software Package for the Social Sciences
TAC.....	time-averaged concentration
TG.....	Triglyzeride
TGF- β	transforming growth factor- β
TVT	tiefe venöse Thrombose
VLDL.....	very low density lipoproteins
WHO.....	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1 Lipoprotein(a)-Partikel.....	4
Abbildung 1-2 Vergleich der biochemischen Struktur von Plasminogen und Apolipoprotein(a).	4
Abbildung 1-3 Schematische Darstellung von Lipoprotein(a) mit Domänen F1 und F2.	5
Abbildung 1-4 Das H.E.L.P.-System (Blessing 2004).....	20
Abbildung 1-5 Das DALI-System (Fresenius 2005).....	21
Abbildung 2-1 Boxplot-Diagramm	32
Abbildung 3-1 Altersverteilung der Untersuchungseinheit bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung	35
Abbildung 3-2 BMI-Verteilung zum Zeitpunkt der Erstantragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie und am Ende der Anwendungsbeobachtung	37
Abbildung 3-3 Individuelle BMI-Verläufe zwischen der Antragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie und dem Ende der Anwendungsbeobachtung unabhängig von der individuellen Zeitspanne zwischen den beiden Zeitpunkten	38
Abbildung 3-4 Medikamentöse Therapie bei Antrag auf Kostenübernahme der Apheresetherapie	40
Abbildung 3-5 Medikamentöse Therapie bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung	41
Abbildung 3-6 Alter bei Erstmanifestation der Atherosklerose	44
Abbildung 3-7 Alter bei Feststellung der Fettstoffwechselstörung	45
Abbildung 3-8 Individuelle Lebensabschnitte bezogen auf Erstmanifestation der Atherosklerose und Beginn der Apheresetherapie.....	46
Abbildung 3-9 Apheresebehandlungsdauer.....	47
Abbildung 3-10 Konzentrationsänderungen von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin durch maximale konservative und medikamentöse Therapie	49
Abbildung 3-11 Akutabsenkungen der Lipidwerte durch eine einzelne Apheresesitzung unabhängig von dem Apheresesystem, n=15.....	52
Abbildung 3-12 Konzentrationsänderungen der Prä-Apherese-Werte.....	54
Abbildung 3-13 Veränderung der Anzahl an Ereignissen pro Jahr, n=15.....	56
Abbildung 3-14 Veränderung der Anzahl an Interventionen pro Jahr, n=15.	58

Abbildung 3-15 Tendenzen der Häufigkeitsänderung der Ereignisse pro Patient und Jahr unter Apheresetherapie	59
Abbildung 3-16 Tendenzen der Häufigkeitsänderung der Interventionen pro Patient und Jahr unter Apheresetherapie	59
Abbildung 3-17 Zeitliche Abfolge von Ereignissen und Interventionen in der Biographie der 15 Patienten: Der Zeitpunkt Null steht für den Beginn der Apheresetherapie.	60
Abbildung 3-18 Dauer der Apheresetherapie mit Unterbrechungen	64
Abbildung 3-19 Zeitliche Einordnung der Ereignisse und Interventionen.....	66
Abbildung 4-1 Verbreitung von Übergewicht und Adipositas nach Alter und Geschlecht aus dem Gesundheitssurveybericht von 2003 (Mensink 2005).....	73
Abbildung 4-2 Wiederanstieg der Lipoprotein(a)-Serumkonzentration nach Apherese (Ullrich 1996)	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1 ApoE-Allelfrequenz in Abhängigkeit von der Fettstoffwechseldiagnose.....	36
Tabelle 3-2 Gefäßstatus vor Beginn der Apheresetherapie.....	42
Tabelle 3-3 Gefäßstatus unter Apheresetherapie.....	42
Tabelle 3-4 Lipidwerte bei Erstdiagnostik ohne lipidsenkende Therapie in mg/dl.....	48
Tabelle 3-5 Lipidwerte unter maximaler lipidsenkender Therapie	48
Tabelle 3-6 Konzentrationsänderungen der Lipidkonzentrationen durch maximale konservative und medikamentöse Therapie	49
Tabelle 3-7 Vergleich der Prä- und Post-Apheresewerte vom Gesamtcholesterin in mg/dl ...	50
Tabelle 3-8 Vergleich der Prä- und Post-Apheresewerte der Triglyzeride in mg/dl.....	50
Tabelle 3-9 Vergleich der Prä- und Post-Apheresewerte vom LDL-Cholesterin in mg/dl	51
Tabelle 3-10 Vergleich der Prä- und Post-Apheresewerte vom HDL-Cholesterin in mg/dl ...	51
Tabelle 3-11 Vergleich der Prä- und Post-Apheresewerte vom Lipoprotein(a) in mg/dl.....	51
Tabelle 3-12 durchschnittliche Akutabsenkungsraten nach Klassenbildung der Prä-Apherese-Konzentrationen von LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a).....	52
Tabelle 3-13 TAC von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) in mg/dl ...	53
Tabelle 3-14 Median der Konzentrationsveränderungen der Prä-Apherese-Werte bei kontinuierlich durchgeführter Apherese nach einem halben und nach einem Jahr bezogen auf die Prä-Apherese-Werte der ersten Apheresesitzung.....	54
Tabelle 3-15 Aufschlüsselung der Ereignisse der 13 Patienten vor Beginn der Apheresetherapie und unter Apheresetherapie.....	57
Tabelle 3-16 Interventionen vor Beginn der Apheresetherapie (n= 15) und unter Apheresetherapie (n=6).....	61
Tabelle 3-17 Detaillierte Aufschlüsselung der Intervention an den Coronarien, den aortocoronaren Bypassgefäßen, den Carotis-/Becken- und Bein-gefäßen vor Beginn der Apheresetherapie und unter Apheresetherapie.....	62
Tabelle 4-1 Mittlere Akutabsenkungsraten von Gesamtcholesterin, Triglyzeriden, LDL- Cholesterin, HDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) verschiedener Apheresesysteme im Vergleich	80

Formelverzeichnis

Formel 1 Berechnung des LDL-Cholesterin-Serumspiegels nach Friedewald.....	9
Formel 2 Berechnung des LDL-Cholesterin-Serumspiegels nach Kronenberg.....	9
Formel 3 Berechnung der TAC	32

1 Einleitung

In Deutschland zählen kardiovaskuläre Krankheiten immer noch zu den häufigsten Todesursachen im Erwachsenenalter (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011). Die koronare Herzkrankheit (KHK) steht hierbei im Mittelpunkt. Neben nicht beeinflussbaren Risikofaktoren, wie ansteigendem Alter, männlichem Geschlecht und positiver Familienanamnese sind 90 % der Herzinfarkte auf folgende modifizierbare Risikofaktoren zurückzuführen: Rauchen und Fettstoffwechselstörungen führen mit dem stärksten Einfluss, gefolgt von psychosozialen Faktoren, abdomineller Adipositas, Diabetes mellitus und Bluthochdruck. Aber auch die unzureichende Aufnahme von Obst und Gemüse, ein erhöhter Alkoholkonsum sowie körperliche Inaktivität sind als entscheidende Risikofaktoren identifiziert worden. Die Stärke der Assoziation variiert jedoch nach den geographischen Regionen, ethnischen Gruppen, Geschlecht und Alter (Yusuf 2004).

Zur Abschätzung des individuellen Gesamtrisikos für einen Herzinfarkt beziehungsweise kardiovaskulären Tod in den nächsten 10 Jahren und zur Ableitung der Notwendigkeit einer Risikofaktormodulation wurden verschiedene Risikostratifizierungsalgorithmen entwickelt (NCEP 2001; Assmann, Cullen et al. 2002). Erhöhte LDL-Cholesterin-, Gesamtcholesterin- und Triglyzeridspiegel sowie erniedrigtes HDL-Cholesterin sind anerkannte lipoproteinbezogene Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Krankheiten und gehen neben nicht lipoproteinbezogenen Risikofaktoren in die Risikokalkulationen ein. Dabei stellt der Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1-Quotient die beste lipoproteinbezogene Variable zur Berechnung des koronaren Risikos dar (Walldius 2004). Er schließt alle proatherogenen Apolipoprotein B enthaltende Lipidpartikel wie das non-HDL-Cholesterin und das Lipoprotein(a) (Lp(a)) ein.

Lange wurde die Rolle des Lipoprotein(a) als Risikofaktor für die Entwicklung frühzeitiger atherosklerotischer Krankheiten diskutiert. Neuere epidemiologische Daten zeigen, dass eine Hyperlipoproteinämie(a) nicht nur als Risikomarker sondern als eindeutiger kardiovaskulärer Risikofaktor einzustufen ist. In einem 36 prospektive Studien mit 126.634 Studienteilnehmern umfassenden Review wurde Lipoprotein(a) als unabhängiger, moderater Risikofaktor ohne Schwellenwert für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit bestätigt (Erqou 2009). Menschen mit einem erhöhten Lipoprotein(a) haben ein erhöhtes Risiko für frühzeitige atherosklerotische kardiovaskuläre Krankheiten (Bostom 1996; Kamstrup 2008). Auch ohne andere Risikofaktoren oder nach deren Ausschalten kann es zu einem Fortschreiten der Krankheit kommen. Befinden sich ohne jegliches therapeutisches Eingreifen alle Lipoproteine

bis auf das Lipoprotein(a) in den Zielbereichen, ist die Definition einer primär isolierten Hyperlipoproteinämie(a) in dieser Arbeit erfüllt. Eine isolierte Hyperlipoproteinämie(a) besteht hingegen, wenn erst nach konservativer und medikamentöser Therapie alle Lipoproteine bis auf das Lipoprotein(a) in Normbereiche gesenkt werden konnten.

Neben den traditionellen lipoproteinbezogenen Risikofaktoren wurden in letzter Zeit immer mehr genetische Sequenzvarianten identifiziert, die mit koronarer Herzkrankheit einhergehen und mit proatherogenen Lipidprofilen assoziiert sind. Auch auf dem Chromosom 6, auf dem sich unter anderem das Apolipoprotein(a)-Gen (LPA-Gen) befindet, welches zum großen Teil die Lipoprotein(a)-Konzentration bestimmt, konnten Sequenzvarianten gefunden werden (Clarke 2009; Ober 2009; Schunkert 2011; Utermann 1987).

Weitere Prädiktoren für kardiovaskuläre Krankheiten sind oxidierte Phospholipide, die über Apolipoprotein B-100 (ApoB-100)-Partikel (oxPL/ApoB-100) vorrangig an Lipoprotein(a) gebunden im Blut transportiert werden (Tsimikas 2006). Als proinflammatorische Faktoren spielen sie ebenfalls eine Rolle in der Atheroskleroseentstehung. So konnte eine Fall-Kontroll-Studie mit 763 Fällen und 1397 Kontrollen aus der European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk Kohorte die starke Assoziation von erhöhten oxPL/ApoB-100 und Lipoprotein(a) mit einem erhöhten Risiko für tödliche und nicht-tödliche KHK-Ereignisse belegen. Das Risiko wird zusätzlich durch erhöhte sekretorische Phospholipase A₂-Aktivität und -Menge potenziert (Tsimikas 2010).

Die European Atherosclerosis Society empfiehlt im Konsensuspapier 2010 allen Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko für eine kardiovaskuläre Krankheit ein Screening auf erhöhte Lipoprotein(a)-Werte. Um die Lipoprotein(a)-Spiegel möglichst unter 50 mg/dl zu senken und das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren sollte Niacin eingesetzt werden (Nordestgaard 2010). Bis auf Nikotinsäurepräparate stehen keine effektiven konservativ medikamentösen Therapieoptionen einer Hyperlipoproteinämie(a) zur Verfügung. Der Einsatz ist lange aufgrund massiver Nebenwirkungen nur sehr begrenzt möglich gewesen. Erst in neuester Zeit stehen gut verträgliche Nikotinsäurepräparate zur Verfügung. Eine weitere signifikante Absenkung ist nur mittels Lipid-Apherese möglich. Diese wird als ultima ratio-Therapie eingesetzt, wenn die kardiovaskuläre Krankheit bei Hyperlipoproteinämie(a) trotz optimaler Therapie aller modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren progredient ist (GBA 2008). Prospektive kontrollierte Studien zum Verlauf kardiovaskulärer Krankheiten bei Patienten mit isolierter Hyperlipoproteinämie(a) unter Apheresetherapie fehlen.

1.1 Theoretische Grundlagen

Berg beschrieb erstmals 1963 eine modifizierte Form des LDL-Cholesterins, die er als Lipoprotein(a) bezeichnete (Berg 1963). Lipoprotein(a) gehört zu der Klasse der Lipoproteine, die dem Transport von Lipiden im Blut dienen. Lipoproteine bestehen im Kern aus Cholesterinestern und Triglyzeriden und sind von einer Hülle aus Phospholipiden, freien unveresterten Cholesterinen und Proteinen umgeben. Die Proteinkomponenten der Lipoproteine werden als Apolipoproteine bezeichnet, sind spezifisch auf die verschiedenen Lipoproteinklassen verteilt und bestimmen durch ihre unterschiedlichen Funktionen die Rolle der Lipoproteine im Stoffwechsel.

Anhand ihrer Dichte können Lipoproteine wie folgt unterteilt werden (Schwandt 2007):

- Chylomikronen,
- Lipoproteine mit sehr niedriger Dichte (VLDL, very low density lipoproteins),
- Lipoproteine mit niedriger Dichte (LDL, low density lipoproteins),
- Lipoproteine mit intermediärer Dichte (IDL, intermediate density lipoproteins),
- Lipoproteine mit hoher Dichte (HDL, high density lipoproteins) und
- Lipoprotein(a).

1.1.1 Struktur des Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) ist ein LDL-ähnliches Lipoprotein-Partikel (siehe Abbildung 1-1). Das definierende Merkmal des Lipoprotein(a) ist eine Polypeptidkette, die kovalent über eine Disulfidbrücke mit dem ApoB-100 verbunden ist und die als Apolipoprotein(a) (Apo(a)) bezeichnet wird (Lawn 1992; Marcovina and Morrisett 1995).

Apolipoprotein(a) besitzt eine hohe Strukturhomologie zum Plasminogen. 80 % der Aminosäuren des Apolipoprotein(a) stimmen mit denen des Plasminogens überein (siehe Abbildung 1-2). Beide Moleküle bestehen unter anderem aus Modulen, die aufgrund ihrer üblichen bildlichen Darstellung nach dänischen Backwaren, den Kringeln, benannt werden (Lawn 1992). Diese Kringelstruktur ist außer im Lipoprotein(a) und im Plasminogen auch in anderen Proteinen der Blutgerinnung und des fibrinolytischen Systems zu finden (Lippi 2007).

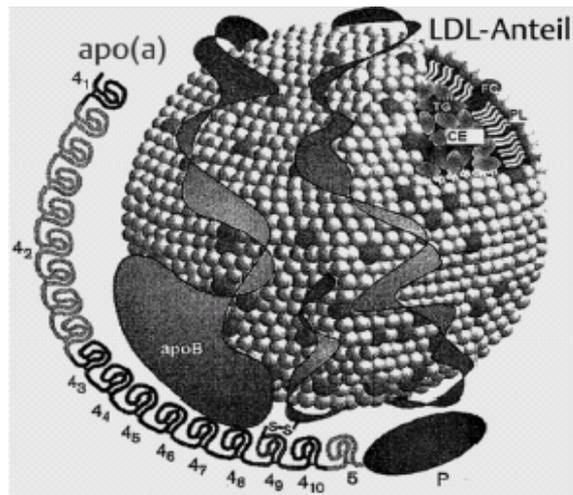


Abbildung 1-1 Lipoprotein(a)-Partikel: Der LDL-ähnliche Anteil besteht wie LDL im Kern aus Cholesterinestern (CE) und Triglyzeriden (TG) und besitzt eine Hülle aus Phospholipiden (PL) und freiem unverestertem Cholesterin (FC). Apolipoprotein B (ApoB) ist paketschnurartig um das Lipidpartikel gewickelt und mit Apolipoprotein(a) ((Apo(a), Protease (P)) kovalent verbunden (Leischik 2005).

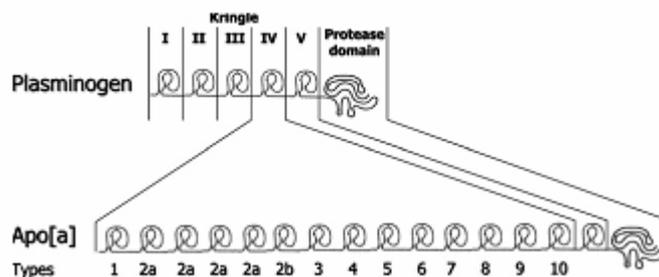


Abbildung 1-2 Vergleich der biochemischen Struktur von Plasminogen und Apolipoprotein(a): Apolipoprotein(a) besteht aus 11 unterschiedlichen Kringeltypen. Der Kringel-XI-Typ und die Proteasen-Domäne haben eine 85 %ige Aminosäure-Homologie zu dem Kringel Nummer V und der Protease des Plasminogens. Die übrigen 10 Typen sind untereinander sehr ähnlich und besitzen eine 78 - 88 %ige Homologie zum Plasminogenkringel Nummer IV. Deshalb werden diese 10 Plasminogenkringel-IV-ähnlichen Einheiten von Apolipoprotein(a) als Kringel-IV-Typen 1-10 bezeichnet. Kringel-IV-Typ 1 und Kringel-IV-Typ 3-10 sind als einzelne Kopien im Apolipoprotein(a) präsent und Kringel-IV-Typ-2 in vielfachen individuellen Kopien, variierend von 3 bis zu 40 Wiederholungen (Lippi 2007; Marcovina, Albers 1995).

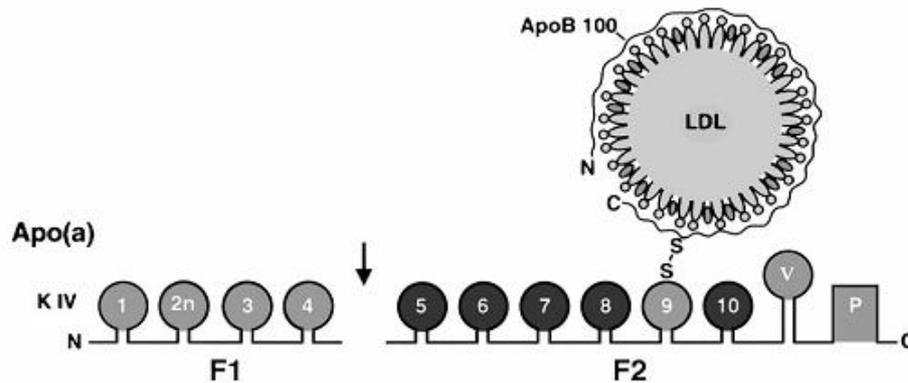


Abbildung 1-3 Schematische Darstellung von Lipoprotein(a) mit Domänen F1 und F2: Die Längenvariabilität der F1-Domäne beruht auf der Anzahl der repetitiven Kringel-IV-Typ-2-Einheiten. Die Funktion von F1 ist unklar. Wahrscheinlich trägt sie zur Stabilität von Apo(a) bei. Die Kringel von F2 haben bestimmte Funktionen. So ist in dem Kringel-IV-Typ-9 ungepaartes Zystein enthalten, welches die kovalente Bindung von Apolipoprotein(a) an Apolipoprotein B-100 erleichtert (Utermann 1989). Kringel-IV-Typ 10 enthält eine Lysin-Bindungsstelle und Kringel-V ist bei der Adduktbildung mit oxidierten Phospholipiden involviert. Die Proteasen-Domäne von F2 spielt eine Rolle in der Bindung von Apolipoprotein(a) an Fibrinogen (Scanu 2005).

Trotz der starken Ähnlichkeiten existieren einige Unterschiede in den Sequenzen zu dem Plasminogenmolekül. So ist das Arginin, an dem das Plasminogen in die aktive Form Plasmin gespalten wird, bei Apolipoprotein(a) durch Serin ersetzt, so dass angenommen wird, dass Lipoprotein(a) keine plasminogenartige Proteasenaktivität besitzt (Utermann 1989).

Wie in Abbildung 1-3 dargestellt, wird Apolipoprotein(a) in zwei große Domänen unterteilt. Die N-terminale F1-Domäne bestimmt mit ihrer Längenvariabilität hauptsächlich das Molekulargewicht. Die Kringel der C-terminalen längenstabilen F2-Domäne sind an der Bindung anderer Partikel beteiligt (Scanu 2005).

1.1.2 Epidemiologie

Die Lipoprotein(a)-Serumkonzentration variiert stark (von unterhalb der Nachweisgrenze bis tausendfach erhöht) unter den Individuen und weist in den meisten Populationen eine linksschiefe Verteilung hin zu Normalwerten auf (Utermann 2001). So haben die meisten Individuen niedrige Lipoprotein(a)-Plasmakonzentrationen von < 10 mg/dl (Utermann 1987). Zwischen den verschiedenen Ethnien gibt es jedoch bedeutende Unterschiede. Afrikaner weisen zwei- bis vierfach höhere Plasmakonzentrationen auf als Europäer, die Gauß-ähnlicher verteilt

sind (Pati 2000). Bei Asiaten werden niedrigere Medianwerte beobachtet (Dieplinger 1999). Die Lipoprotein(a)-Plasmakonzentrationen sind im Laufe des Lebens konstant.

In der Berliner Altersstudie BASE, einer Untersuchung einer deutschen Großstadtbevölkerung an 70 bis 103-Jährigen, wurden bei den Hochbetagten kaum noch Personen mit erhöhten Lipoprotein(a)-Serumspiegeln gefunden, was als Folge selektiver Mortalität gewertet wurde (Steinhagen-Thiessen 1996).

Die Lipoprotein(a)-Konzentration wird zum großen Teil durch das hochpolymorphe Apolipoprotein(a)-Gen bestimmt, welches auf dem langen Arm des Chromosoms 6 (6q26-q27) nahe der Telomer-Region neben dem hochgradig homologen Plasminogen-Gen liegt (Frank 1988). Uterman et al. haben 1987 die genetische Kontrolle der Lipoprotein(a)-Plasmakonzentrationen durch den Apolipoprotein(a)-Größenpolymorphismus aufgezeigt, der durch die variable Anzahl der Kringel-IV-Typ-2-Wiederholungen (12 bis 51) entsteht. Mittlerweile gibt es mehr als 30 Isoformen mit einem Molekulargewicht zwischen 300 und 800 kD. Es besteht eine inverse Korrelation zwischen der Apolipoprotein(a)-Isoformengröße und der Lipoprotein(a)-Serumkonzentration (Utermann 1987), die auf der verlängerten Transit- und Sekretionszeit hochmolekularer Isoformen im Endoplasmatischen Retikulum beruht (Brunner 1996). Neben dem Apolipoprotein(a)-Größenpolymorphismus im Codierteil des Gens beeinflusst unabhängig davon auch ein repetitives Pentanukleotid (TTTTAⁿ) in der 5' untranslatierten Promoterregion die Lipoprotein(a)-Serumkonzentration (Trommsdorff 1995). Weitere genetische Einflusskomponenten sind der +93 C/T-Polymorphismus, bei dem in-vitro-Untersuchungen darauf hinweisen, dass ein T-Allel in der Promoterregion zu einer 60 %igen Reduktion der Translation des Apolipoprotein(a) führt (Zysow 1995). In vivo konnten jedoch nur signifikante Reduktionen in 2 untersuchten afrikanischen Populationen und nicht bei 2 untersuchten kaukasischen Populationen nachgewiesen werden (Kraft 1998). Valenti und Aveyrier (Valenti 1999) schlussfolgerten nach Messungen an 399 kaukasischen Europäern, dass hauptsächlich die Anzahl der Kringel-IV-Wiederholungen den Lipoprotein(a)-Serumspiegel beeinflusst. So kommt es zu Lipoprotein(a)-Konzentrationen bis zu 400 mg/dl, wenn die Anzahl der Wiederholungen > 25 beträgt. Bei weniger Wiederholungen liegen die Werte zwischen 0 und 100 mg/dl. Einen Effekt des C/T-Polymorphismus konnte Valenti nicht bestätigen. Dagegen beeinflusst der Pentanukleotidpolymorphismus die Lipoprotein(a)-Expression unabhängig vom Apolipoprotein(a)-Größenpolymorphismus.

Weiterhin wurden in jüngerer Zeit zahlreiche Einzelnukleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphism, SNP) identifiziert, die, überwiegend auf dem Chromosom 6q26-q27

(LPA-Gen) gelegen, ebenfalls zur Variation der Lipoprotein(a)-Serumspiegel beitragen und zu einem erhöhten Risiko für eine koronare Herzkrankheit führen (Clarke 2009; Ober 2009; Schunkert 2011). Die Wirkungsmechanismen sind jedoch noch weitestgehend unklar. Ober et al. berichteten über 6 SNP's auf dem Chromosom 6q26-q27, die unabhängig voneinander und von den Kringel-IV-Wiederholungen im LPA-Gen die Lipoprotein(a)-Konzentrationen beeinflussen. Weiterhin identifizierten sie einen neuen SNP im Intron des LPA-Gens (rs6919346), das bei den Hutterern und der kaukasischen CLEAR- (Carotid Lesion Epidemiology and Risk) Kohorte aus dem Puget Sound Veterans Affairs Health Care System (PSVAHCS) mit hohen Lipoprotein(a)-Spiegeln und bei letzteren auch mit einer Atherosklerose der Carotiden assoziiert ist (Ober 2009).

Geringfügig werden die Lipoprotein(a)-Konzentrationen durch vom Apolipoprotein(a)-Gen unabhängige Faktoren beeinflusst. Dazu gehören Ernährung, Hormonstatus sowie Krankheiten, wie die terminale Niereninsuffizienz (Dieplinger 1999).

In den untersuchten Populationen gibt es bisher keinen signifikanten Unterschied zwischen den Lipoprotein(a)-Spiegeln von Männern und Frauen. Die einzige Ausnahme ist die postmenopausale Frau, bei der die Lipoprotein(a)-Konzentration um durchschnittlich 15 % erhöht ist (Pati 2000).

1.1.3 Metabolismus

Der Großteil des zirkulierenden Lipoprotein(a) wird von der Leber gebildet (Dieplinger 1999). Die Lipoprotein(a)-Plasmakonzentration wird durch die Syntheserate von Apolipoprotein(a) in der Leber bestimmt, wo es mit neu synthetisiertem Apolipoprotein B-100 auf der Zelloberfläche von Hepatozyten verbunden wird. Die Sekretion von Apolipoprotein(a) aus den Hepatozyten wird mehrfach reguliert. Dazu gehört der posttranslationale Regulationsmechanismus einer Apolipoprotein(a)-Isoform-abhängigen Retention des neu gebildeten Apolipoprotein(a) Moleküls im Endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten. Dieser Mechanismus kann zumindest zum Teil die inverse Korrelation zwischen Apolipoprotein(a)-Größe und Plasmakonzentration erklären.

Die menschliche Niere scheint ein wichtiges kataboles Organ für Lipoprotein(a) zu sein. So sind die Lipoprotein(a)-Plasmakonzentrationen bei nephrotischem Syndrom (Wanner 1993) und terminaler Niereninsuffizienz signifikant erhöht. Diese Erhöhung wurde jedoch nur bei Patienten

mit Apolipoprotein(a)-Phänotypen mit einem hohen Molekulargewicht (HMW-Apo(a)) beobachtet. Das Serum von Patienten mit Apolipoprotein(a)-Phänotypen mit niedrigem Molekulargewicht (LMW-Apo(a)) zeigte im Vergleich unveränderte Lipoprotein(a)-Spiegel (Dieplinger 1993). Übereinstimmend zeigte eine prospektive longitudinale Studie von 154 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, dass nach erfolgreicher Nierentransplantation die Lipoprotein(a)-Serumspiegel bei Patienten mit HMW-Apo(a)-Phänotypen wieder sinken. Drei Wochen nach der Transplantation befanden sich die Lipoprotein(a)-Werte aller Apo(a)-Phänotypen in den gleichen Bereichen (Kronenberg 1994). Der Grund für diese Apo(a)-Phänotyp spezifischen Veränderungen ist noch unklar.

Erniedrigte Lipoprotein(a)-Werte wurden bei seltenen Krankheiten wie Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase- und Lipoproteinlipase-Defizit beziehungsweise Abetalipoproteinämie oder Lebererkrankungen gefunden (Dieplinger 1999; Kronenberg, Steinmetz 1996).

1.1.4 Messmethoden

Die Lipoprotein(a)-Konzentration wird mit Hilfe von immunologischen Verfahren aus dem Serum oder Plasma bestimmt. Zur Verfügung stehen Radial- und Elektroimmunodiffusion, dissociation-enhanced lanthanide fluorescence immunoassay, Radioimmunoassay, enzyme-linked immunosorbent assay, Laurell Elektrophorese, Immunturbidimetrie und Immunnephelometrie. Bisher gibt es keine vorgegebenen Standards zur Quantifizierung. Hauptprobleme der Messung sind die Instabilität, strukturelle Komplexität und Heterogenität von Lipoprotein(a), die Homologie zu Plasminogen, die fehlende Methodenstandardisierung und die unterschiedliche Maßeinheitenangabe (Albers 1990; Kostner 1997). Eine längere Lagerungszeit oder das Einfrieren von Proben kann zu einem Abbau gerade der kleinen Lipoprotein(a)-Isoformen führen (Kronenberg, Trenkwalder 1996). Dadurch sind Werte, die in unterschiedlichen Laboratorien erhoben worden sind, schwer miteinander zu vergleichen.

Bestimmte Immunoassays, bei denen sich die Antikörper gegen sich wiederholende Antigene wie den Kringel-IV-Typ-2 richten, reagieren somit sensitiv auf die Lipoprotein(a)-Isoformengröße und tendieren zu einer Unterschätzung der Lipoprotein(a)-Konzentrationen in Proben mit Apo(a)-Größen, die kleiner als die Apo(a)-Größen des Assay-Kalibrators sind. Dagegen kommt es zu einer Überschätzung bei größeren Apo(a)-Isoformen. Die akkurate Messung von Lipoprotein(a), unabhängig von der Apo(a)-Isoformengröße, erfordert einen

Antikörper, der nur eine Kopie von Apo(a), ApoB-100 oder einer anderen Proteinkomponente von Lipoprotein(a) pro Partikel erkennt (Dati 2004). Zwei Maßeinheiten sind gebräuchlich: die Angabe in Masse des Lipoprotein(a)-Proteins/Volumeneinheit und die Angabe der Anzahl der Lipoprotein(a)-Partikel/Volumeneinheit. Wird die Partikelanzahl über eine gegebene Molekülmasse ermittelt, kann diese abhängig von der Isoformengröße differieren. So ist es wichtig, dass Assays, die in solch einer Form kalibriert sind, die Lipoprotein(a)-Konzentrationen in nmol/l angeben (Boffa 2004). Die International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Working Group for Lipoprotein(a) Assay Standardization hat ein Referenzmaterial (IFCC SRM 2B) entwickelt, das vom WHO Expert Committee on Biological Standardization als „First WHO/IFCC International Reference Reagent for Lp(a) for Immunoassay“ anerkannt wurde. Damit können weltweit die verschiedenen Lipoprotein(a)-Assay-Systeme kalibriert und die Lipoprotein(a)-Messungen vergleichbar gemacht werden (Dati 2004).

Die Tatsache, dass Lipoprotein(a) zu 45 % aus Cholesterin besteht, zieht auch neue Aspekte in der LDL-Cholesterin-Berechnung nach sich. Die übliche Methode, die LDL-Cholesterin-Serumkonzentration mit der Friedewald-Formel (siehe Formel 1, (Friedewald 1972)) zu bestimmen, unterscheidet nicht zwischen dem Cholesterin, welches zum LDL-Cholesterin gehört, und dem vom Lipoprotein(a) stammenden Cholesterin. Hohe Lipoprotein(a)-Plasmakonzentrationen beeinflussen damit die LDL-Cholesterin-Messungen. Die Bestimmung der LDL-Cholesterin-Serumspiegel nach der Friedewald-Formel wurde deshalb von Kronenberg, wie in der Formel 2 beschrieben, modifiziert (Kronenberg 2004).

$$\text{LDL - Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL - Cholesterin} - \frac{\text{Triglyzeride}}{5}$$

Formel 1 Berechnung des LDL-Cholesterin-Serumspiegels nach Friedewald

$$\text{LDL - Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL - Cholesterin} - \frac{\text{Triglyzeride}}{5} - \text{Lipoprotein(a)} \times 0,45$$

Formel 2 Berechnung des LDL-Cholesterin-Serumspiegels nach Kronenberg

1.1.5 Physiologische Rolle

Die genaue physiologische Rolle von Lipoprotein(a) ist noch nicht endgültig geklärt. Es gibt Hinweise auf einen anti-neoplastischen Effekt und eine nicht näher untersuchte Rolle des Lipoprotein(a) bei der Wundheilung durch Hemmung von überschießender externer Fibrinolyse und Angiogenese (Yano 1997).

1.1.6 Pathomechanismen

Lipoprotein(a) wirkt sowohl atherogen als auch thrombogen (Boffa 2004). Oxidiertes Lipoprotein(a) greift mit potenziertem Wirkung über die gleichen Pathomechanismen wie natives Lipoprotein(a) in die Atheroskleroseentstehung ein (Komai 2002).

Für die atherogene und thrombogene Wirkung werden unter anderem folgende Pathomechanismen verantwortlich gemacht:

1. Akkumulation in atherosklerotischen Läsionen

Lipoprotein(a) akkumuliert in atherosklerotischen Läsionen mit endothelialer Schädigung und Dysfunktion (Lawn 1996), ist jedoch nicht in gesundem Gewebe zu finden. Die Aufnahme erfolgt über Scavenger-Rezeptoren von Macrophagen. Möglich ist aber auch eine VLDL-rezeptorvermittelte Endozytose durch Fibrozyten (Allen 1998; Argraves 1997). Die akkumulierte Menge ist proportional zur Lipoprotein(a)-Konzentration (Boffa 2004). Obwohl es ubiquitär in menschlichen koronaren Atheromen zu finden ist, wird es in höherer Anzahl in Gewebe mit relevanter Läsion bei Patienten mit instabiler Angina pectoris als bei Patienten mit stabiler Angina pectoris gefunden (Dangas 1998). Durch die Verhinderung der Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin (Grainger 1994; Scanu 2005) wird die proteolytische Aktivierung des transforming growth factor- β (TGF- β) blockiert. Dadurch wird TGF- β in der atherosklerotischen Läsion lokal gesenkt und der protektive Effekt von TGF- β reduziert, was zu vermehrter Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen (smooth muscle cells, SMC) und einem inflammatorischen Schaden des Endothels mit erhöhter Permeabilität der Endothelbarriere für zirkulierende Lipoproteine führt (Lawn 1996). Werden Mäuse mit Tamoxifen, einem Antiöstrogen, behandelt, wird die Aktivität von TGF- β stimuliert und die SMC-Aktivität gesenkt, was die Rückkopplungsschleife des endothelialen Schadens durchbricht (Lawn 1996).

2. Hemmung der Fibrinolyse

Lipoprotein(a) konkurriert mit Plasminogen um Bindungsstellen an Fibrin und an Zelloberflächenrezeptoren wie Annexin II von Endothelzellen und an Thrombozyten. Dies sind Orte der Plasminogenaktivierung. Die Hemmung der Plasminogenaktivierung führt durch die gestörte Fibrin Clearance in verletzten Gefäßen zu einer Fibrinakkumulation in atherosklerotischen Plaques (Hajjar 1996). Zusammengefasst bewirkt die Beeinflussung des Plasminogen-Plasmin-Konversionsprozesses (Scanu 2005) eine Hemmung der Fibrinolyse, eine thrombogene Oberfläche der Gefäße (Allen 1998), eine gesteigerte Thromboseaktivität und die oben beschriebene verminderte TGF- β -Aktivierung (Marcovina and Morrisett 1995). Die Störung der Plasminogenaktivierung führt so zur Entstehung und Progression von Atherosklerose und Persistenz von Thromben in den Gefäßen (Boffa 2004).

3. Lipoprotein(a) als Induktor der vaskulären Zellproliferation

Wie oben beschrieben hemmt Lipoprotein(a) in dosisabhängiger Form die Aktivierung von TGF- β und führt somit zu einer vermehrten Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen. Als akute-Phase-Protein kann Lipoprotein(a) in der Inflammation die Gefäßfunktion durch Syntheseinduktion von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), durch Expression von intercellular adhesion molecule-1 und durch verminderte Freisetzung von endothelium-derived relaxing factor modulieren und zu vermehrtem Zelleinstrom in die Gefäßintima führen (Hajjar 1996). Weiterhin beeinflusst es die Sekretion chemotaktischer Peptide durch Endothelzellen und führt so zum Einstrom von Monozyten in die Gefäßwand (Poon 1997).

Apolipoprotein(a) weist auch eine Strukturhomologie zum hepatic growth factor (HGF) und dem Makrophagen stimulierenden Protein (MSP) auf. HGF stimuliert die epitheliale Zellmigration und -proliferation. MSP kann die Domain-Struktur von HGF imitieren. Es wird ein Einfluss der Plasminogen/Apo(a)-Gen-Familie auf die Gefäßneubildung und somit auf die Plaqueentstehung vermutet. Eine Neovaskularisation der atherosklerotischen Plaque könnte mit seiner Destabilisierung und möglichen Ruptur assoziiert sein (Hajjar 1996).

1.1.7 Klinische Auswirkungen

Wie eine Fall-Kontroll-Studie an 1255 Fällen und 230 gesunden Kontrollen aus Neuseeland belegte, ist erhöhtes Serum-Lipoprotein(a) ein Risikofaktor mit gleich großem Effekt für vier Formen der Gefäßkrankheiten (Jones 2007):

- die koronare Herzkrankheit,
- die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK),
- den ischämischen Schlaganfall und
- das abdominelle Aortenaneurysma (AAA).

Es existieren Hinweise für den Zusammenhang zwischen thrombembolischen Ereignissen und erhöhten Lipoprotein(a)-Serumkonzentrationen.

1.1.7.1 Lipoprotein(a) und koronare Herzkrankheit

Lipoprotein(a) ist in mehreren Fall-Kontroll-Studien als Risikofaktor für eine KHK untersucht worden. Die Quebec Cardiovascular Study (2156 Franco-Kanadier mit einem follow-up von 5 Jahren) untersuchte prospektiv die Rolle des Lipoprotein(a) als unabhängigen Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung und kam zu dem Schluss, dass Lipoprotein(a) zwar kein unabhängiger Risikofaktor ist, jedoch das Risiko, welches mit anderen Fettstoffwechselfparametern assoziiert ist, erhöht (Cantin 1998). Mehrere prospektive Studien, wie die Copenhagen City Heart Study, eine Kohortenstudie mit 9330 Teilnehmern und einer 10 Jahre langen Nachbeobachtung, beschrieben Lipoprotein(a) als einen wichtigen Risikofaktor ohne Schwellengrenze für eine koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt (Kamstrup 2008).

Diese Rolle des Lipoprotein(a) wurde in einer 36 prospektive Studien umfassenden, statistisch überzeugenden Metaanalyse der Emerging Risk Factor Collaboration bestätigt (Erqou 2009).

In der 10-Jahres-Nachbeobachtung der prospektiven GRIPS-Kohortenstudie (Göttingen Risk, Incidence and Prevalence Study, n= 5790 Männer zwischen 40 und 59,9 Jahren) erfolgte eine Rangaufstellung der Prädiktoren für das Auftreten eines Myokardinfarktes. Dabei wurde LDL-Cholesterin als wichtigster Prädiktor definiert. An dritter Stelle folgte nach positiver Familienanamnese für Myokardinfarkt das Lipoprotein(a). Weitere unabhängige Prädiktoren waren Alter, Rauchen, systolischer Blutdruck, HDL-Cholesterin (inverse Korrelation) und Plasmaglukose (Cremer 1997).

Bei Patienten mit Hypercholesterinämie aggraviert Lipoprotein(a) als wichtiger und unabhängiger Faktor das Risiko für die Entwicklung einer frühzeitigen koronaren Herzkrankheit (Bostom 1996; Dirisamer 2008; von Eckardstein 2001). Dieser synergistische Effekt wird von Rifai (Rifai 2004) bestätigt. Die frühzeitige KHK wird als Auftreten einer koronaren Herzkrankheit bei Männern vor dem 55. Lebensjahr und bei Frauen vor dem 65. Lebensjahr

definiert. Die positive Familienanamnese bezieht sich dabei auf Verwandte 1. Grades (Grundy 2004).

Weiterhin ist Lipoprotein(a) das einzige Lipoprotein, das als Risikofaktor für Venenbypassstenosen nach koronarer Bypasschirurgie (Hoff 1988; Pokrovsky 2003) und für Restenosierungen nach perkutaner transluminaler coronarer Ballonangioplastie (PTCA) identifiziert wurde (Desmarais 1995).

1.1.7.2 Lipoprotein(a) und zerebrovaskuläre Krankheit

Die Metaanalyse der Emerging Risk Faktor Collaboration bestätigte nicht nur die Assoziation von Lipoprotein(a) mit koronarer Herzkrankheit sondern auch den Zusammenhang mit dem Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls (Erqou 2009). Patienten mit kleinen Apo(a)-Isoformen haben ein fast doppelt so hohes Risiko für eine KHK oder einen ischämischen Schlaganfall wie Patienten mit großen Apo(a)-Isoformen (Erqou 2010).

Smolders et al. fassten in einer Metaanalyse 23 Fall-Kontroll-Studien, 3 nested-case-control-studies und 5 Kohortenstudien mit insgesamt 56010 Teilnehmern und 4609 Ereignissen zusammen und kamen ebenso zu dem Schluss, dass erhöhtes Lipoprotein(a) ein Risikofaktor für das Auftreten eines Schlaganfalles ist (Smolders 2007). Dies trifft ebenfalls für spontane (Nowak-Göttl, Strater 1999) und rezidivierende (Strater 2002) ischämische Schlaganfälle in der Kindheit zu. Die Kombination aus erhöhtem Lipoprotein(a) und einer heterozygoten Faktor V G1691A Mutation wurde signifikant häufiger bei Kindern mit ischämischem Schlaganfall als bei ihren Kontrollen festgestellt (Nowak-Göttl, Strater 1999).

In der prospektiven Bruneck-Studie gelang es, an 826 Personen den Zusammenhang zwischen Atheroskleroseentstehung der Karotiden und Lipoprotein(a)-Plasmaspiegeln beziehungsweise Apo(a)-Isoformen aufzuzeigen (Kronenberg 1999). Das Risiko für eine Frühatherosklerose stieg konzentrationsabhängig mit den Lipoprotein(a)-Serumspiegeln in Kombination mit LDL-Cholesterin-Werten > 128 mg/dl. Die verschiedenen Apo(a)-Phänotypen modifizierten das Risiko nicht. Für die fortgeschrittene stenosierende Atherosklerose wurde hingegen eine LDL-unabhängige Assoziation mit Lipoprotein(a) und LMW-Apo(a)-Phänotypen festgestellt.

1.1.7.3 Lipoprotein(a) und periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die Ergebnisse in Bezug auf die Entwicklung der PAVK sind uneinheitlich. Eine Fall-Kontroll-

Studie aus der Physicians' Health Study-Population konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Lipoprotein(a) und PAVK darstellen (Ridker 2001). Dagegen wurden in anderen Fall-Kontroll-Studien Lipoprotein(a) und Apolipoprotein(a)-Isoformen mit niedermolekularem Gewicht als signifikante unabhängige Prädiktoren für eine symptomatische PAVK (Dieplinger 2007) und Lipoprotein(a)-Plasmaspiegel > 30 mg/dl als signifikant mit der Entstehung einer frühzeitigen PAVK korrelierend beschrieben (Valentine 1996). Weiterhin besteht eine Assoziation zwischen Lipoprotein(a) und bekannter PAVK, Symptomen einer PAVK (Cheng 1997; Sofi, Lari 2005) und PAVK in der älteren Bevölkerung (> 60 Jahre, (Volpato 2010)). Ebenso scheint Lipoprotein(a) ein unabhängiger Prädiktor für die Progression einer PAVK zu sein (Aboyans 2006).

1.1.7.4 Lipoprotein(a) und abdominelles Aortenaneurysma

Fall-Kontroll-Studien belegen die signifikante Assoziation zwischen erhöhten Lipoprotein(a)-Serumspiegeln und abdominellem Aortenaneurysma (Jones 2007; Sofi, Marcucci 2005).

1.1.7.5 Lipoprotein(a) und thrombembolische Ereignisse

Zur Assoziation von erhöhten Lipoprotein(a)-Konzentrationen mit venösen Thrombembolien gibt es unterschiedliche Angaben, die eine endgültige Bewertung erschweren.

Vormittag, Vukovich et al. (Vormittag 2007) fanden in ihrer Fall-Kontroll-Studie (128 Patienten mit spontaner tiefer venöser Thrombose (TVT)), 105 Patienten mit spontaner symptomatischer Lungenarterienembolie mit oder ohne TVT und 122 gesunde Kontrollen) keine Assoziation zwischen Lipoprotein(a) und TVT, unabhängig davon, ob die TVT mit oder ohne Lungenarterienembolie aufgetreten ist. Die große Kohortenstudie "Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology" (LITE, (Tsai 2002)) untersuchte 19921 Teilnehmer und fand ebenso keine Assoziation zwischen Lipoprotein(a)-Konzentrationen > 30 mg/dl und thrombembolischen Ereignissen.

Dagegen hält eine deutsche multizentrische Fall-Kontroll-Studie von 685 Patienten und 266 Kontrollen (von Depka 2000) Lipoprotein(a)-Serumkonzentrationen über 30 mg/dl für einen unabhängigen Risikofaktor für venöse Thrombembolien. So wurden bei 20 % der Patienten erhöhte Lipoprotein(a)-Spiegel über 30 mg/dl im Vergleich zu 7 % unter den gesunden Kontrollen gefunden. Aber nicht nur Erwachsene sind betroffen: erhöhtes Lipoprotein(a) > 30

mg/dl ist ebenfalls in der Kindheit ein unabhängiger Risikofaktor, der bei Kindern mit venösen thrombembolischen Ereignissen unbedingt bestimmt werden sollte. Insbesondere erhöht die Kombination von 2 oder mehr angeborenen prothrombotischen Risikofaktoren (wie homo- oder heterozygote Faktor V-Leiden-Mutation, Protein C-, Protein S-, Antithrombin-Mangel, Prothrombinmutation, erhöhtes Lipoprotein(a)) nicht nur die frühe Manifestation thrombembolischer Ereignisse sondern auch das Risiko für rezidivierende venöse Thrombembolien. Die Kombination aus einer Hyperlipoproteinämie(a) > 30 mg/dl und einer Faktor V-Leiden-Mutation trat bei 301 Kindern mit einem stattgehabten thrombembolischen Ereignis am häufigsten (n=16) auf. 10 von 16 dieser Kinder mit einer Faktor V-Leiden-Mutation und einem erhöhten Lipoprotein(a) erlitten ein wiederholtes venöses thrombembolisches Ereignis (Nowak-Göttl, Junker 1999).

Schließlich fasste Sofi in einer Metaanalyse sechs Fall-Kontroll-Studien, unter anderem die Studie von Depka et al., zusammen (1826 Fälle, 1074 Kontrollen) und kam zu dem Schluss, dass hohe Lipoprotein(a)-Konzentrationen (>30 mg/dl) signifikant mit dem Auftreten von venösen Thrombembolien bei Erwachsenen assoziiert sind und mit einem fast zweifach erhöhtem Risiko einhergehen (Sofi 2007; von Depka 2000). Er empfiehlt die Lipoprotein(a)-Bestimmung bei Patienten mit venösen Thrombembolien ohne übliche thrombophile Veränderungen.

1.1.8 Referenzbereich

Der Grenzwert für Lipoprotein(a) ist bei 30 mg/dl festgelegt worden und findet sich unter anderem in den Leitlinien der European Society of Cardiology wieder (Graham 2007). Die Festlegung basiert auf Studien, die ein erhöhtes KHK-Risiko bei Menschen mit einem Lipoprotein(a)-Wert > 30 mg/dl feststellten. So ergab zum Beispiel die logistische Regressionsanalyse in der Bruneckstudie eine signifikante binäre Assoziation zwischen Lipoprotein(a) und Atherosklerose der Carotiden mit einem Schwellenwert von Lipoprotein(a), der bei 32 mg/dl entsprechend der 85. Perzentile definiert wurde (Willeit 1995). Auch die PRIME-Studie („Prospective Research In Memory Clinics“) hat gezeigt, dass ab einem Schwellenwert von 33 mg/dl Lipoprotein(a) das KHK-Risiko steigt, wenn zusätzlich LDL-Cholesterin erhöht ist (Luc 2002).

In der Vergangenheit wurden viele widersprüchliche Arbeiten zum Referenzbereich des Lipoprotein(a) veröffentlicht. In einem jüngst veröffentlichten Review, welches 36 prospektive

Studien mit 126634 Studienteilnehmern umfasst, wurde schließlich die Rolle des Lipoprotein(a) als unabhängiger, moderater Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit ohne einen Schwellenwert bestätigt (Erqou 2009).

1.1.9 Therapeutische Optionen

Effektive konservative und medikamentöse Therapien hoher Serumlipoprotein(a)-Konzentrationen existieren kaum. So ist der prinzipielle therapeutische Ansatz für Patienten mit erhöhten Lipoprotein(a)-Werten die aggressive Reduktion von gleichzeitig erhöhten LDL-Cholesterin-Werten, vorzugsweise mit Statinen, um die negativen synergistischen Effekte beider Lipoproteine zu reduzieren.

1.1.9.1 Konservative und medikamentöse Therapieansätze

Veränderungen in der Zusammensetzung der Ernährung üben kaum positive Effekte aus. Für *Omega-3-Fettsäuren* wurden leicht Lipoprotein(a)-senkende Wirkungen angenommen (Shinozaki 1996).

Zwar senkt *Alkohol* dosisabhängig den Lipoprotein(a)-Spiegel (Catena 2002), jedoch steht die klinische Anwendbarkeit außer Frage.

Die positiven Auswirkungen regelmäßiger *sportlicher Betätigung* auf andere Lipidparameter können nicht auf Lipoprotein(a) übertragen werden (Mackinnon 1997; Ring-Dimitriou 2007).

Medikamentöse Optionen bestehen insbesondere in der Verabreichung von *Nikotinsäure* (Niacin). Es senkt vor allem Apolipoprotein B-haltige Lipoproteine wie VLDL-, LDL-Cholesterin, Lipoprotein(a) und erhöht Apolipoprotein A-I (ApoA-I)-enthaltende Lipoproteine (HDL-Cholesterin). Niacin hemmt direkt die hepatische Diacylglycerol Acyltransferase-2, ein Schlüsselenzym für die Triglyzeridsynthese, was zu einer Hemmung der Triglyzeridsynthese und einer verminderten Sekretion von VLDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin führt. Weiterhin verzögert es die Aufnahme und den Katabolismus von HDL-Cholesterin, indem es die Oberflächenexpression von hepatischen Adenosintriphosphat-Synthase-Beta-Ketten (ein kürzlich entdeckter HDL-ApoA-I-Holopartikelrezeptor) vermindert, wodurch die Halbwertszeit von HDL-Cholesterin und damit die Serumkonzentration steigt (Kamanna 2008). Aufgrund seiner Fähigkeit, Plasmatriglyzeride, LDL-Cholesterin und die kardiovaskuläre Mortalitätsrate zu

senken und HDL-Cholesterin zu erhöhen, wird Niacin zur Behandlung unterschiedlicher Fettstoffwechselstörungen, wie isolierter HDL-Cholesterin-Erniedrigung und Hypertriglyzeridämie, eingesetzt (Scanu 2008). Es wurde über Senkungen von LDL-Cholesterin um 5 - 25 %, von Triglyzeriden um 20 – 50 % und Steigerungen von HDL-Cholesterin um 15 – 35 % berichtet (NCEP 2001). Vor allem aber kann eine Nikotinsäuretherapie Lipoprotein(a)-Serumspiegel wesentlich reduzieren. Bisherige Studien ergaben einen dosisabhängigen Effekt: bei einer Einnahme von 2 g/d beziehungsweise 4 g/d wird eine 25 %ige beziehungsweise 38 %ige Reduktion der Lipoprotein(a)-Serumspiegel erreicht (Carlson 1989; Enas 2006). Allerdings war das Einschlusskriterium nicht ein erhöhtes Lipoprotein(a). Der Mittelwert lag bei 43 mg/dl. Aus diesem Grund wird in Deutschland, unter anderem in der Lipidambulanz der Charité Campus Virchow-Klinikum Berlin, eine multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte Interventionsstudie zur Evaluation des Effekts von Nicotinsäure (Niacin) auf erhöhte Lipoprotein(a)-Werte durchgeführt (NICOLa Studie, <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show?term=NICOLa&rank=1>). Damit soll untersucht werden, ob die von Carlson und Enas beobachtete Absenkung auch bei erhöhtem Lipoprotein(a)-Ausgangswert erreicht wird. Therapiebegrenzend für einen effektiven Einsatz hochdosierter Nikotinsäure sind bisher die Nebenwirkungen wie die Flushsymptomatik (Scanu 2008). Aktuell ist die Therapie bis maximal 2 g/d zugelassen. Mit der Zulassung der Kombination von Nikotinsäure mit dem Flush-Hemmer Laropiprant 2009 steht eine deutlich besser verträgliche Form zur Verfügung, was in Zukunft die Compliance verbessern sollte. In einer Zulassungsstudie wurde Lipoprotein(a) unter 2 g/d Nikotinsäure um 17,6 % gesenkt (Maccubbin 2008).

Zum Lipoprotein(a)-senkenden Effekt von *Statinen* gibt es unterschiedliche Aussagen. Sie reichen von keinem signifikanten Effekt (Scanu 2002) bis zu einem signifikanten Langzeiteffekt von Pravastatin (Horimoto 2003), wohingegen Aussagen bezüglich eines fehlenden Effektes überwiegen (Enas 2006).

Das gleiche gilt für *Fibrate*, so dass zusammenfassend keine der beiden Substanzen von sonderlichem Nutzen für die Senkung von Lipoprotein(a) sind (Angelin 1997).

Acetylsalicylsäure senkt das Serumlipoprotein(a) durch Reduktion der Apo(a)-Gentranskription bei Patienten mit hohen Serumlipoprotein(a)-Spiegeln über 30 mg/dl und insbesondere bei Patienten mit hoher Transkriptionsaktivität des Apo(a)-Gens. Dies wiesen Akaike et al. anhand einer kleinen Studie mit 70 Probanden nach (Akaike 2002). Sie beschrieben eine Reduzierung der Serumlipoprotein(a)-Spiegel um 11,7 % bei Ausgangswerten von 62,7 +/- 5,4 mg/dl nach

täglicher Einnahme von 81 mg Aspirin über einen Monat. Auch nach längerer Einnahme von Aspirin über 3 und 6 Monate konnten Absenkungen um 18,3 % beobachtet werden. Dagegen trat bei Patienten mit niedrigen Lipoprotein(a)-Ausgangswerten (12,0 \pm 1,3 mg/dl) keine signifikante Reduktion unter Aspirineinnahme auf.

Zwar gab es Hinweise auf eine dosisabhängige Reduktion durch *N-Acetylcystein* bei hohen Lipoprotein(a)-Ausgangswerten (Gavish 1991; Kroon 1991), jedoch konnte dieser in vitro auf der Spaltung der Disulfidbrücken und Dissoziation von Lipoprotein(a) und Apo(a) beruhende Effekt in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie an 12 Probanden mit Lipoprotein(a)-Werten > 30 mg/dl im Cross-Over-Design nicht bestätigt werden (Wiklund 1996).

Trotz nachgewiesener Reduktion erhöhter Lipoprotein(a)-Spiegel bei postmenopausalen Frauen sind *Tamoxifen* (Liberopoulos 2001) und *Östrogenpräparate* (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, HERS, (Shlipak 2000)) aufgrund vielfältiger Risiken keine einsetzbaren Therapiealternativen.

Der klinische Nutzen von *Mipomersen Sodium* (Isis Pharmaceuticals, ISIS 301012) zur Senkung von ApoB-100 und LDL-Cholesterin wird derzeit in klinischen Phase-II/III-Studien untersucht. Mipomersen Sodium ist ein Antisense Oligonukleotid, welches als Einzelstrang-DNA mit der humanen Apolipoprotein B-100 Messenger-RNA korrespondiert und durch Bindung zu einem selektiven Abbau dieser mRNA und damit verminderter Translation des ApoB-100 Proteins führt (Davidson 2009). Im Tiermodell an transgenen Mäusen konnte gezeigt werden, dass ApoB-100 ein limitierender Faktor in der Lipoprotein(a)-Synthese ist und durch Mipomersen der Lipoprotein(a)-Spiegel um 75 % gesenkt werden kann (Merki 2008). In einer Phase-III-Studie wurde eine mediane Absenkung von Lipoprotein(a) um 31 % nach einer 26-wöchigen Therapie mit Mipomersen 200 mg/Woche zusätzlich zur bisherigen maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit einer homozygoten Hypercholesterinämie erreicht (Raal 2010).

Eprotrirome (Karo Bio, KB 2115), ein Schilddrüsenhormonanalogen, ist ein weiteres neues Medikament mit hohem Potential. Durch selektive Bindung an die β -Isoform des T3-Rezeptors in der Leber werden die Absenkungen der Serumspiegel des Gesamt- und LDL-Cholesterins und von Apolipoprotein B ohne wesentliche Nebenwirkungen erreicht. In einer randomisierten, placebo-kontrollierten, doppel-blinden, multizentrischen Dosisfindungsstudie wurde Lipoprotein(a) um durchschnittlich 43 % durch eine hochdosierte 12 wöchige Therapie mit 100 μ g Eprotrirome zusätzlich zu einem Statin gesenkt (Ladenson 2010). Eine Phase-III-Studie ist in Planung.

1.1.9.2 Lipid-Apherese

Die auf der Reaktion mit Apolipoprotein B basierenden Lipid-Apherese-Verfahren sowie die Membran-Differential-Filtration (MDF) stellen eine praktikable Methode zur effektiven Senkung von Lipoprotein(a) dar. Durch sie werden LDL-Cholesterin, Lipoprotein(a) und Gerinnungsfaktoren semiselektiv eliminiert (Bosch 2004).

1.1.9.2.1 Einordnung des Verfahrens

Die Lipid-Apherese gehört zu den therapeutischen Aphereseverfahren. Hierbei werden Vollblut- und Plasmaverfahren unterschieden. Die pathogenen Proteine werden mit Hilfe von Adsorption (immunologisch oder physikochemisch), Präzipitation oder Filtration (Sekundärtrennung) aus dem separierten Plasma entfernt. Die Antikoagulation kann mit unfraktioniertem Heparin, niedermolekularen Heparinen, Heparinoiden, Hirudin oder Natrium-Citrat erfolgen. Meistens wird Heparin, Natrium-Citrat oder eine Mischung aus beidem verwandt. Ziel ist eine möglichst biokompatible Behandlung des Blutes ohne Aktivierung der Gerinnung, des Komplementsystems oder der zellulären Blutbestandteile. Dabei hat der alleinige oder zusätzliche Einsatz von Natrium-Citrat neben der antikoagulatorischen Wirkung einen hemmenden Effekt auf die kalziumabhängigen Schritte der Komplementaktivierung (Deutsche Arbeitsgemeinschaft Klinische Nephrologie e.V. 2003).

1.1.9.2.2 Methoden

Seit dem ersten klinischen Einsatz des Plasmaaustausches 1974 durch Thompson (Thompson 1975) wurden fünf verschiedene Methoden der extrakorporalen Lipid-Apherese entwickelt:

1. Das *H.E.L.P.-System* (Heparin induzierte extrakorporale LDL-Fibrinogen Präzipitation) wird seit 1984 klinisch genutzt. Es macht sich nach der Plasmaseparation die Bildung von löslichen und unlöslichen Komplexen von positiv geladenen heparinbindenden Proteinen mit Polyanionen zu Nutze. Für die selektive Präzipitation nutzt die H.E.L.P.-Apherese die mit dem pH-Wert variierenden Fällungseigenschaften der relevanten Proteine und Lipoproteinfraktionen. Abbildung 1-4 stellt das H.E.L.P.-System schematisch dar. Nach der Plasmaseparation wird das von korpuskulären Blutelementen getrennte Plasma mit einem Natriumazetatpuffer, der mit Heparin versetzt ist, vermischt. Bei einem sauren pH-Wert von 5,12 bildet Heparin als kleinmolekulares Polyanion vor allem mit LDL-Cholesterin, Lipoprotein(a) und Fibrinogen unlösliche Heparin-Protein-Komplexe, die dann ausfallen. Weiterhin werden unter anderem auch

Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, VLDL-Cholesterin, ApoB, ApoA-I, zirkulierende proinflammatorische Faktoren wie C-reaktives Protein (CRP), vascular cell adhesion molecule 1, E-Selectin, monocyte chemotactic protein-1, Endothelin und lipopolysaccharide binding protein und prokoagulatorische Faktoren wie Thromboplastin, CD40 Ligand und Homozystein aus dem Plasma entfernt (Blessing 2005; Wang 2004). Aufgrund des niedrigen pH-Wertes kommt es zu keiner signifikanten Präzipitation von HDL-Cholesterin, Albumin oder Immunglobulinen. Die entstandenen Präzipitate werden durch Filtration (Porengröße von 0,45 µm Polykarbonatfilter) entfernt. Das überschüssige Heparin wird durch einen positiv elektrostatisch geladenen Heparin-Adsorber eliminiert. Zum Schluss wird der physiologische pH-Wert durch Bikarbonatdialyse wiederhergestellt und die überschüssige Pufferlösung und das Acetat mittels Ultrafiltration entfernt. Das so gereinigte Plasma wird mit den zellulären Bestandteilen den Patienten zurückgegeben (Armstrong 1994; Susca 2001).

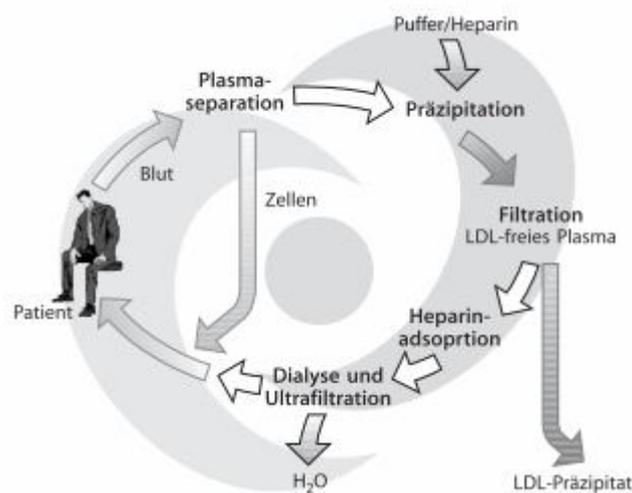


Abbildung 1-4 Das H.E.L.P.-System (Blessing 2004)

2. Die *Dextransulfat-Apherese* arbeitet mit einer Säule, die an Zellulosekügelchen gebundenes Dextransulfat enthält. Das positiv geladene ApoB-100 des Lipoprotein(a) und des LDL-Cholesterins bindet an die negativ geladene Oberfläche der Zellulosekügelchen.

3. Das Wirkprinzip des *DALI-Systems* beruht ebenfalls auf einer elektrostatischen Interaktion. Die Bindung des positiv geladenen ApoB-Anteils von LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) erfolgt in diesem Fall an negativ geladene Polyacrylsäure, die in den Poren von Polyacrylamidkügelchen gebunden ist. Nur kleine Partikel, wie Lipoproteine können sich frei in

der schwammähnlichen Struktur ausbreiten, wohingegen größere Partikel, wie zelluläre Bestandteile, zurückgehalten werden. Bei diesem Verfahren, das erstmals 1993 von Bosch et al. beschrieben wurde (Bosch 1993), kann LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) direkt aus dem Vollblut entfernt werden (siehe Abbildung 1-5), weshalb keine Plasmatrennung notwendig ist und die Behandlungsdauer auf etwa 120 Minuten (circa 30% kürzer als bei alternativen Verfahren) reduziert werden kann. Zunächst erfolgt die Antikoagulation durch Zugabe der acid citrate dextrose-A (ACD-A)-Lösung. Zur patientenindividuellen Behandlung stehen unterschiedliche Einmaladsorbergrößen zur Verfügung (DALI 300, 500, 750), wobei bei Bedarf größere Adsorbervolumina durch Serienschaltung von Einzeladsorberrn realisiert werden können (DALI 1000, 1250) und unterschiedliche Absenkungen zur Folge haben. Luftembolien werden durch einen schaumempfindlichen Luftdetektor vermieden.

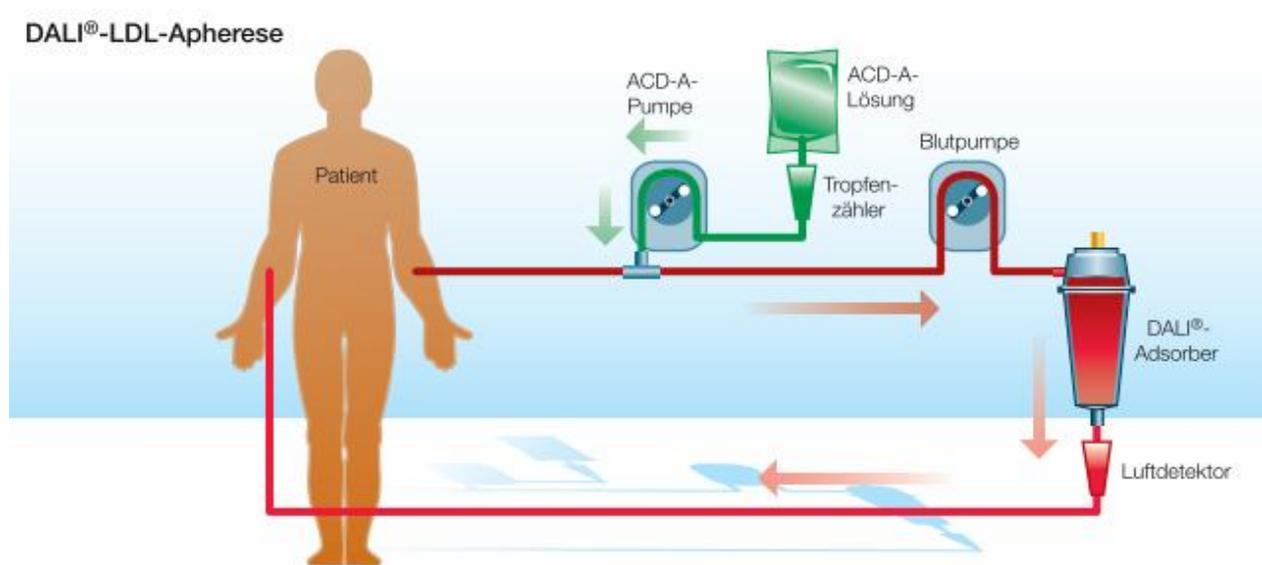


Abbildung 1-5 Das DALI-System (Fresenius 2005)

4. Das *Immunadsorptionsverfahren* zur Elimination von LDL-Cholesterin and Lipoprotein(a) aus dem Plasma erfolgt über Anti-ApoB-100-Schafsantikörper, die an Sepharose gebunden sind. Speziell für die Elimination von Lipoprotein(a) wurde eine spezifische Säule ("Lipopak"), die Antikörper gegen Apo(a) enthält, entwickelt (Pokrovsky 1994) .

5. Die *Doppelmembranfiltrations-Plasmapherese* basiert auf dem Prinzip des Größenausschluss. Sie erfolgt durch einen Filter mit entsprechender Porengröße, durch den LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) herausgefiltert werden können. Die Porengröße ist so angepasst, dass HDL,

Immunglobuline und andere Plasmabestandteile den Filter passieren können (Julius 2002). Die auch Lipidfiltration, Membran-Doppel-Filtration oder Membran-Differential-Filtration genannte Methode wurde in Japan von Agishi et al. entwickelt, um die Nachteile des Plasmaaustausches zu vermeiden (Agishi 1980). Durch das Gerätesystem Octo Nova (Diamed, Köln, Deutschland) wurde die Thermofiltration eingeführt, die durch ein eingebautes Heizsystem die Filtration bei einer konstanten Temperatur von 38,5°C ermöglicht. Dadurch kann die bei unter 35°C stattfindende Cryogel-Veränderung des Sekundärfilters verhindert werden und so die Selektivität des Filtrationsprozesses verbessert werden (Matsuda 1995).

1.1.9.2.3 Wirkungsmechanismen

Die Lipid-Apherese ist ein semiselektives Verfahren. Neben der Elimination von atherogenen Partikeln wie LDL-Cholesterin, VLDL-Cholesterin, Lipoprotein(a) und small dense LDL, gibt es von Verfahren zu Verfahren unterschiedliche weitere Effekte:

- Reduktion von Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen, Prothrombin, Factor V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, D-Dimere und Prothrombin Fragment, (Jaeger 2003))
- antiinflammatorische Effekte: Senkung von CRP und Adhäsionsmolekülen wie monocyte chemoattractant protein-1 und P-Selektin, die als Indikatoren und Mediatoren des entzündlichen Geschehens im Rahmen der Atherogenese gelten, Reduktion der Aktivierbarkeit von mononukleären Leukozyten (Schettler 2007)
- Verbesserung der Rheologie und Hämostase mit Verbesserung der zerebralen Durchblutung (Rubba 1993), der Durchblutung der unteren Extremitäten (Rubba 1990) und der Myokardperfusion (Aengevaeren 1996; Mellwig 2003)
- Reduktion von oxidiertem LDL-Cholesterin sowie vermehrte Bereitstellung von Stickstoffmonoxid (Bosch 2003) mit verbesserter endothelabhängiger Vasodilatation (Tamai 1997) und daraus folgender verbesserter Vasomotion (Mellwig 1998).

Zusammenfassend kommt es klinisch zu einer Reduktion der kardialen Mortalität und koronaren Ereignisrate, Verbesserung der physischen Belastbarkeit, Verringerung der Anfallshäufigkeit und -frequenz der Angina pectoris, der instabilen Angina pectoris, der Notwendigkeit von PTCA und Bypassen, Myokardinfarkt und Hemmung beziehungsweise Verzögerung der Progression von koronaren Stenosen, Reduktion der Plaquefläche und des Volumens von kalzifizierten Plaques (Bosch 2003; Mabuchi 1998; Mellwig 1998).

1.1.9.2.4 Nebenwirkungen

Zusammengefasst ist die Lipid-Apherese eine auch in der Langzeitanwendung sehr sichere und gut verträgliche Behandlungsmethode mit nachgewiesenem Nutzen (Thiery 1998). Selbst Kinder und Schwangere können bei entsprechender Indikation mittels Lipid-Apherese therapiert werden (Thompson 2008).

Unerwünschte Wirkungen sind meist gering ausgeprägt und sehr gut beherrschbar. So lag die Nebenwirkungsinzidenz lediglich bei 4 % bei 5575 durchgeführten Apheresetherapien (Richter 1999). Die meisten unerwünschten Ereignisse waren nur geringfügig, z.B. konservativ problemlos beherrschbare Hypotonie. Die einzigen schwerwiegenden Ereignisse waren auf anaphylaktische Reaktionen bei Patienten, die sich einer Dextransulfatadsorption unterzogen und gleichzeitig Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer eingenommen hatten, zurückzuführen. Diese Reaktionen werden durch eine Bradykininfreisetzung hervorgerufen und können auch bei einer DALI-Therapie und gleichzeitiger ACE-Hemmer-Gabe auftreten. Aufgrund dieser bekannten Tatsache ist die DALI-Therapie bei Einnahme von ACE-Hemmern kontraindiziert. Hier stehen andere Aphereseverfahren, wie z.B. die Doppelmembranfiltration und H.E.L.P., zur Verfügung, die die kontinuierliche Einnahme von ACE-Hemmern erlauben. Krieter und Schuff-Werner zeigten, dass die Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems, die zur Bradykininfreisetzung führt, unter der Lipid-Apherese mit dem H.E.L.P.-System nicht auftritt (Krieter 2005). Sollte die weitere Therapie mit DALI erforderlich sein, muss eine Umstellung des ACE-Hemmers auf einen Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten (AT1-Rezeptorantagonist) erfolgen.

1.1.9.2.5 Indikation für den Einsatz der Lipid-Apherese

Im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) vom 19. Juni 2008 wurde die Apheresebehandlung bei isolierter Erhöhung des Lipoprotein(a) erstmals unter eng definierten Voraussetzungen in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen (GBA 2008). Seit der ab 24. Juli 2010 in Kraft getretenen Richtlinie des GBA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (GBA 2010) besteht die Indikation zur LDL-Apherese bei Patienten

- mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung,
- mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-

Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann,

- mit isolierter Lipoprotein(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen).

1.2 Herleitung des Themas

Retrospektive Betrachtungen (vor allem Einzelfallberichte) weisen darauf hin, dass die Lipid-Apherese bei isolierter Hyperlipoproteinämie(a) zu einer Verlangsamung oder zu einem Stopp der zuvor progredienten kardiovaskulären Krankheit führt. Da keine prospektiven randomisierten Studien vorliegen, kommt die Methode relativ selten zum Einsatz und wurde lange nur nach Einzelfallentscheidung von den Krankenkassen finanziert. Der Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat 2003 keine Indikation für die Lipid-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein(a)-Erhöhung gesehen (Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen 2003). Mit dem Beschluss vom 19. Juni 2008 wurde nun die Apheresebehandlung bei isolierter Erhöhung des Lipoprotein(a) in die vertragsärztliche Versorgung unter eng definierten Voraussetzungen aufgenommen (GBA 2008). Grundlage für diesen Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss sind die deutlichen Hinweise für einen Kausalzusammenhang der schweren isolierten Lipoprotein(a)-Erhöhung mit kardiovaskulären Krankheiten. Da keine randomisierten prospektiven Daten vorliegen, wurde gleichzeitig eine „prospektive kontrollierte Studie“ zur Effektivität der Lipid-Apherese bei Patienten mit isolierter Hyperlipoproteinämie(a) und progressiver koronarer Herzkrankheit und eine „möglichst komplette Erfassung der Behandlungsfälle“ gefordert. Da im Jahr 2007 keine randomisiert kontrollierten Daten vorlagen und bis dato aus finanzieller Sicht die Implementierung einer geeigneten Studie nicht möglich schien, sollten die in der Lipidambulanz über Jahre gesammelten Beobachtungen retrospektiv ausgewertet werden.

Ziele dieser retrospektiven Anwendungsbeobachtung sind:

- Die Effektivität der Apherese soll in Bezug auf die Absenkungen der Lipidparameter, insbesondere von Lipoprotein(a), ausgewertet werden.
- Die intraindividuellen Effekte der Lipid-Apherese auf den Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit isolierter Hyperlipoproteinämie(a) sollen erfasst und zusammen ausgewertet werden. Als Verlaufparameter dienen schwere zerebrovaskuläre, peripher-arterielle sowie kardiale Ereignisse (major adverse coronary events, MACE), worunter kardial bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Gefäßverschlüsse und Gefäßverengungen > 50 % zusammengefasst werden, und Interventionen wie Gefäßrekanalisationen und Gefäßrevaskularisationen.
- Die Daten sollen als Information für zukünftige Studien dienen.

2 Material und Methoden

Im Folgenden werden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Anwendungsbeobachtung, die Datenerhebung, die verwendeten Aphereseverfahren, die Messmethoden der Lipidparameter und die statistischen Auswertungsmethoden dargestellt.

2.1 Auswahl der Untersuchungseinheit

Bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung (Anfang Juli 2007) wurden 36 Patienten im Stoffwechsel-Centrum der Charité Campus Virchow-Klinikum mittels Lipid-Apherese behandelt.

Einschlusskriterien für die Anwendungsbeobachtung waren eine progressive koronare Herzkrankheit bei einer primären isolierten Hyperlipoproteinämie(a) mit Lipoprotein(a)-Werten > 60 mg/dl oder bei einer durch konservative Therapie (cholesterinreduzierte, fettmodifizierte und zuckerreduzierte Ernährung, sportliche Betätigung, medikamentöse Therapie) erreichten isolierten Hyperlipoproteinämie(a) (> 60 mg/dl). Ein weiteres Einschlusskriterium war die Behandlung mit einer regelmäßig einmal wöchentlich durchgeführten Lipid-Apherese über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit LDL-Cholesterin-Werten > 120 mg/dl und Triglyzerid-Werten > 250 mg/dl bei Antrag auf Kostenübernahme der Apheresetherapie.

Von den 36 Patienten erfüllten 21 Patienten die Einschlusskriterien nicht. Vier Patienten konnten wegen Lipoprotein(a)-Werten < 60 mg/dl, neun Patienten wegen gleichzeitig bestehender Hypercholesterinämie sowie 2 Patienten wegen gleichzeitig bestehender Hypertriglyzeridämie nicht in die retrospektive Beobachtung aufgenommen werden. Der Ausschluss zweier weiterer Patienten erfolgte aufgrund einer Apheresedauer von weniger als einem Jahr beziehungsweise wegen aus Kostenübernahmegründen seitens der Krankenkasse unregelmäßig durchgeführter Lipid-Apherese. Ebenso wurden 3 Patienten mit einer isolierten Hyperlipoproteinämie(a) wegen einer Aphereseunterbrechung von mindestens 6 Monaten und 1 Patient mit einer primär isolierten Hyperlipoproteinämie(a) wegen einer zwar regelmäßig, jedoch nur 14-tägig durchgeführten Apheresetherapie nicht in die Untersuchungseinheit eingeschlossen. Letztere werden jedoch als Fallberichte neben einer weiteren Einzelfalldarstellung, einer Patientin aus der Untersuchungseinheit, in Kapitel 3.6 dargestellt.

In die vorliegende retrospektive Anwendungsbeobachtung zum Verlauf kardiovaskulärer Krankheiten bei isolierter Hyperlipoproteinämie(a) unter Apheresetherapie wurden 15 Patienten eingeschlossen.

2.2 Datenerhebung

Die Datensätze wurden durch Einsichtnahme und Aufarbeitung der angelegten Papierakten der Lipidambulanz, Charité Campus Virchow-Klinikum, und der elektronisch gespeicherten Daten im Medvision-Programm der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie durch die Erstellung einer genauen Anamnese pseudonymisiert erhoben. Nach Einverständniserklärung zur Weitergabe von personenbezogenen Daten wurden auswärts erhobene Daten von betreuenden ärztlichen Kollegen bezogen.

Pseudonymisiert wurden in einer Datenbank dokumentiert:

- Identifikationsnummer, Geschlecht, Geburtsdatum,
- Familienanamnese für die Entwicklung einer prämaternen Atherosklerose,
- Lebensstil: Body mass index (BMI) bei Erstantragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie und bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung, Ernährung (Einhaltung einer cholesterinarmen Ernährung), Nikotin (aktuelles und früheres Rauchverhalten), sportliche Betätigung (keine, unregelmäßige, regelmäßige sportliche Betätigung),
- Gefäßstatus (koronare, zerebrovaskuläre, peripher-arterielle Manifestation der Atherosklerose), Ereignisse (zeitlich eruierbarer Infarkt, Nativgefäßverschluss, Stentverschluss, Bypassverschluss) und Interventionen (Primär-/Re-Intervention, Dilatation, Stentimplantation, Rotablation, Laserablation, Brachytherapie, Lysetherapie, Bypassanlage, frustrane Intervention),
- weitere relevante Diagnosen (Diabetes mellitus, Schilddrüsenfunktionsstörungen, arterieller Hypertonus),
- medikamentöse lipidsenkende Therapie im Verlauf, bei Erstantragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie und bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung,

- Datum der Erstmanifestation der Atherosklerose, der Erstdiagnose der Fettstoffwechselstörung, Datum der Erstdiagnose der Hyperlipoproteinämie(a),
- Datum des Erstantrages auf Kostenübernahme der Lipid-Apherese, Daten der ersten Apheresesitzung und der zuletzt durchgeführten Apheresesitzung,
- Apheresetherapie: Unterbrechungen der Apheresetherapie, verwendete Systeme,
- Angaben zur Arbeitsfähigkeit und Alltagsbelastbarkeit (ja, teilweise, nein) und subjektive Einschätzung des Befindens hinsichtlich der pectanginösen Symptomatik unter Apheresetherapie (besser, gleich, schlechter),
- Lipidwerte: Cholesterin, Triglyzeride, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Lipoprotein(a), Apolipoprotein E (ApoE). Erfassung der Laborparameter zu folgenden Zeitpunkten:
 - ohne medikamentöse Therapie
 - unter maximaler konservativer und medikamentöser Therapie
 - vor und nach der Referenzapherese (entspricht der letzten Apheresesitzung bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung)
 - nach einem halben Jahr kontinuierlich durchgeführter Apheresetherapie
 - nach einem Jahr kontinuierlich durchgeführter Apheresetherapie
- Ereignisse: Es wurden zeitlich zuordenbare zerebrovaskuläre, peripher-arterielle und kardiale Ereignisse (MACE), wie tödlicher oder nicht tödlicher Myokardinfarkt, Gefäßverschlüsse und Gefäßverengungen > 50 % vor Apheresebeginn und unter Apheresetherapie dokumentiert.
- Interventionen vor Apheresebeginn und unter Apheresetherapie: Unterschieden wurde
 - zwischen der Gefäßlokalisierung (coronar, zerebrovaskulär oder peripher-arteriell),
 - zwischen einem Ersteingriff am Gefäß oder einer Re-Intervention,
 - zwischen einer Rekanalisation (Angioplastie, Stentimplantation, Brachytherapie, Laser-/Rotablation, Lysetherapie) oder einer Revaskularisation (via Aorto-Coronarer-Venen-Bypass (ACVB), via linke Arteria mammaria interna (left interna mammaria artery, LIMA), via Arteria gastroepiploica).

Interventionen an verschiedenen Gefäßen zum gleichen Zeitpunkt wurden jeweils einzeln gewertet. Frustrane Interventionen wurden ebenfalls dokumentiert.

Die Beobachtungszeiträume vor Apheresetherapie beginnen mit dem Zeitpunkt der Erstmanifestation und enden mit dem Beginn der Apheresetherapie. Die Beobachtungszeiträume unter Apheresetherapie beginnen mit der ersten Apheresetherapie und enden im Juli 2007.

2.3 Verfahren der Lipid-Apherese

Im Stoffwechsel-Centrum wurden während des Untersuchungszeitraumes folgende Lipid-Apherese-Systeme angewendet (siehe Kapitel 1.1.9.2.2):

1. DALI (Fresenius, St. Wendel, Deutschland), ein Vollblutverfahren, bei dem die Adsorbergröße 1000 verwandt wurde,
2. H.E.L.P. (Heparin induzierte extrakorporale LDL-Fibrinogen Präzipitation, B. Braun, Melsungen, Deutschland), ein Präzipitations- und Filtrationsverfahren,
3. Octo Nova (Diamed, Köln, Deutschland), ein Lipidfiltrationsverfahren und
4. Monet (Fresenius, St. Wendel, Deutschland), ebenfalls ein Lipidfiltrationsverfahren.

Der extrakorporale Kreislauf wurde über zwei venöse Zugänge oder einen arteriovenösen Shunt durchgeführt. Durch den einen Zugang wurde das Blut dem Apheresesystem zugeleitet und durch den anderen das behandelte Blut dem Patienten zurück infundiert.

Bei der Referenzapheresesitzung, der letzten Apheresesitzung der Anwendungsbeobachtung, wurde der überwiegende Teil der Patienten (13 von 15 Patienten) mit dem Futura H.E.L.P.-System und 2 Patienten mit DALI-1000 therapiert.

2.4 Messmethoden der Laborparameter

Die Laborparameter vor Beginn der medikamentösen Therapie wurden extern erhoben. Die übrige Labordiagnostik erfolgte im Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie der Charité, Direktor Prof. Dr. med. Rudolf Tauber. Alle Laborparameter wurden vor der Apheresetherapie und direkt nach der Apheresetherapie im nicht nüchternen Zustand abgenommen und am selben Tag in das Zentrallabor der Charité Campus Virchow-Klinikum geschickt und dort untersucht. Die Laborparameter für die Indikationsstellung (Lipidparameter ohne lipidsenkende Medikation und unter maximaler medikamentös-

konservativer Therapie) wurden aus dem Nüchternplasma bestimmt.

Die Messung des *Gesamtcholesterins* wurde aus dem Heparin-Plasma am Roche Modular Analyzer der Firma Roche mit einem enzymatischen Farbstest der Firma Roche, Basel, Schweiz, durchgeführt. Das Gesamtcholesterin ist in mg/dl angegeben.

Das *LDL-Cholesterin* wurde nach der Bestimmung von Gesamtcholesterin, Triglyzeriden und HDL-Cholesterin mit der Friedewald-Formel (siehe Formel 1 in Kapitel 1.1.4, (Friedewald 1972)) berechnet. Diese Formel ist jedoch nur für Triglyzerid-Konzentrationen ≤ 400 mg/dl anwendbar.

HDL-Cholesterin wurde aus Heparin-Plasma am Roche Modular Analyzer durch ein homogenes photometrisches Testverfahren mittels Immuninhibition und Farbstest der Firma Wako, Richmond, Virginia, USA (Japan/Neuss, Deutschland) ermittelt und in mg/dl angegeben.

Die *Triglyzeride* wurden aus dem Heparin-Plasma ebenfalls mit dem enzymatischen Farbstest am Roche Modular Analyzer bestimmt und in mg/dl angegeben.

Lipoprotein(a) wurde aus dem Heparin-Plasma mit einem turbidimetrischen Trübungstest mit Latexreagens der Firma Biokit, Barcelona, Spanien analysiert und in mg/dl angegeben. Der Test wurde mit Hilfe des Referenzmaterials SRM 2B der IFCC kalibriert. Der hier verwendete Biokit-Antikörper richtet sich gegen den Kringel-IV-Typ-2. Eine vergleichende Untersuchung mit einem isoformenunabhängigen Test konnte keinen Einfluss der Kringel-IV-Wiederholungen auf die (sich nicht signifikant unterscheidenden) in nmol/l angegebenen Messergebnisse nachweisen, weshalb der Autor auf die Unabhängigkeit der Immunreaktion des Biokit-Antikörpers von der Apolipoprotein(a)-Isoformengröße schloss (Simo 2003).

Die *Apolipoprotein E*-Genotypisierung erfolgte mittels Polymerasekettenreaktion und Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus aus EDTA-Blut.

2.5 Statistische Auswertung

Die Anamnesen wurden handschriftlich festgehalten und in Word (Microsoft Word 2002 für Windows, Microsoft corporation, Redmond, USA) übertragen. Die tabellarische Zusammenfassung einschließlich aller Laborwerte sowie die statistische Auswertung erfolgte mit Software Package for the Social Sciences Version 15.0 (SPSS 15.0 für Windows, SPSS Inc.TM, Chicago, Illinois, USA) und Excel (Microsoft Excel 2002 für Windows, Microsoft corporation,

Redmond, USA). Fachliche Beratung für die statistische Auswertung wurde von PD Dr. rer. nat. Dr. med. Werner Hopfenmüller, Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie, Charité Campus Benjamin Franklin, erteilt.

Die Merkmale der Untersuchungseinheit wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten, Median mit Minimum und Maximum quantifiziert sowie mittels Histogrammen, Linien- und Balkendiagrammen veranschaulicht.

Die Lipidkonzentrationen wurden mittels Median mit Minimum und Maximum und Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt. Der für die Interpretation von unsymmetrischen Laborwerten besser geeignete Median wurde zur Vergleichbarkeit der Daten mit Literaturangaben um den Mittelwert ergänzt. Die Konzentrationsänderungen durch die konservative und medikamentöse Therapie, durch eine einzelne Apheresesitzung (Akutabsenkung durch die Referenzapherese) und der Prä-Apherese-Werte im Verlauf der Apheresetherapie wurden zunächst prozentual, individuell berechnet und anschließend als Median mit Minimum und Maximum und Mittelwert mit Standardabweichung in den Tabellen angegeben. Nach Überprüfung der Daten mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf eine Normalverteilung hin, wurde der Wilcoxon-Test für nicht-parametrische, verbundene Stichproben als statistischer Test angewandt, um folgende Nullhypothese zu überprüfen: Die Durchführung einer einzelnen Apheresesitzung führt zu keiner Absenkung der Serumkonzentrationen von Gesamtcholesterin, Triglyzeriden, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Lipoprotein(a). Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt.

Die graphische Darstellung erfolgte als Boxplot (siehe Abbildung 2-1). Der Querstrich in der Mitte der Box repräsentiert den Median. Die Box wird durch die obere und untere Quartile begrenzt und markiert den Bereich, in dem 50 % der Werte liegen. Die vertikalen Linien (so genannte whisker) kennzeichnen den maximalen beziehungsweise minimalen Wert. Ausreißer sind Fälle mit Werten, die zwischen 1,5 und 3 Boxlängen vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt sind und werden als Kreis dargestellt. Extremfälle sind Fälle mit Werten, die mehr als 3 Balkenlängen von der oberen oder unteren Kante des Balkens entfernt sind und werden als Stern dargestellt.

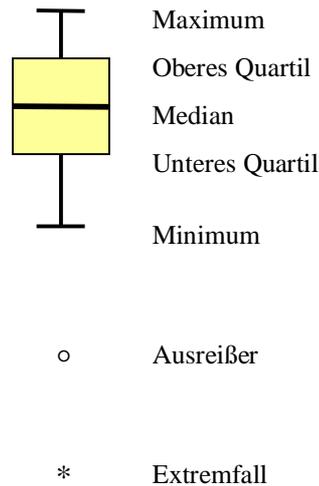


Abbildung 2-1 Aufbau des Boxplot-Diagramms

Weiterhin wurden die Akutabsenkungen durch eine einzelne Apheresesitzung nach einer Bildung der Prä-Apherese-Werte in 3 Klassen ausgewertet. Dazu wurde die Spannweite der Prä-Apherese-Werte geviertelt und der Mittelwert der in den jeweiligen Klassen befindlichen Akutabsenkungen ermittelt.

Für die Berechnung der mittleren Konzentration (time-averaged concentration, TAC, C_{AVG}) von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B und Lipoprotein(a) zwischen 2 Apheresesitzungen wurde die von Kroon et al. entwickelte Formel verwendet (siehe Formel 3, (Kroon 2000)). C_{MAX} steht für die Konzentration vor Aphereseherapie und C_{MIN} steht für die Konzentration nach der Aphereseherapie.

$$C_{AVG} = C_{MIN} + 0,73(C_{MAX} - C_{MIN})$$

Formel 3 Berechnung der TAC (Kroon 2000)

Die Anzahl der aufgetretenen Ereignisse und Interventionen in den Zeiträumen von der Erstmanifestation bis zum Beginn der Aphereseherapie und ab dem Beginn der Aphereseherapie bis zum Abschluss der Anwendungsbeobachtung im Juli 2007 wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten (Ereignis/Intervention pro Patient und Beobachtungsjahr) unter Nutzung des Medians mit Minimum und Maximum beschrieben. Die Verteilung der Daten

wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft und anschließend wurde der Wilcoxon-Test für nicht-parametrische, verbundene Stichproben angewandt, um folgende Nullhypothese zu überprüfen: Die Apheresebehandlung führt zu keiner Absenkung der jährlichen Ereignis- und Interventionsrate pro Patient. Das Signifikanzniveau wurde auch hier auf 5 % festgelegt.

Die Änderung der Anzahl an Ereignissen und Interventionen pro Patient und Jahr wurden mittels Bloxplots und Liniendiagrammen veranschaulicht. Balkendiagramme illustrieren den zeitlichen Verlauf der kardiovaskulären Krankheit.

3 Ergebnisse

Im Folgenden sind die erhobenen Untersuchungsergebnisse dargestellt. Nach der Charakterisierung der Untersuchungseinheit inklusive der Laborveränderungen unter Apheresetherapie werden die Krankheitsverläufe in Bezug auf stattgehabte Ereignisse, durchgeführte Interventionen und das subjektive Erleben dargestellt. Die Fallberichterstattung erfolgt im Kapitel 3.6.

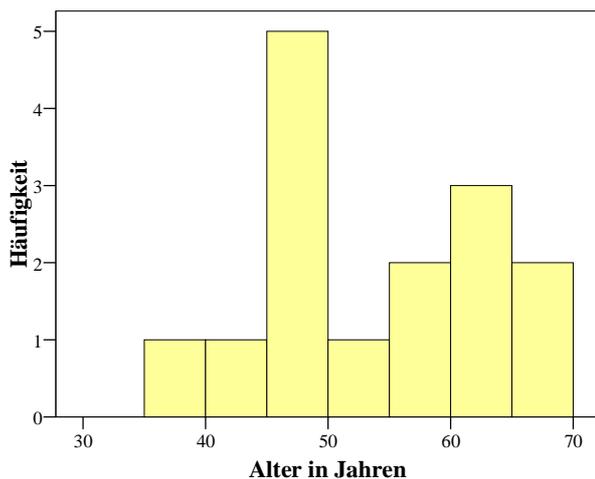
3.1 Merkmale der Untersuchungseinheit

Zuerst werden die Risikofaktoren der Patienten sowie die Ausprägungen und zeitlichen Verläufe der kardiovaskulären Krankheit dargestellt. Anschließend werden die Effekte der konservativen und medikamentösen Therapie und der Apheresetherapie beschrieben.

3.1.1 Geschlecht und Alter

Die Untersuchungseinheit umfasst 15 Patienten, wovon 2 weiblichen und 13 männlichen Geschlechts sind.

Der Median des Patientenalters bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung im Juli 2007 beträgt 51,5 Jahre. Die Abbildung 3-1 stellt die Altersverteilung bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung im Juli 2007 dar. Der jüngste Patient ist 37 Jahre alt, der Älteste 68 Jahre. Das Alter der 2 weiblichen Studienpatientinnen beträgt 51 und 59 Jahre.



Anzahl, n	15
Median	51,5
Minimum	37,4
Maximum	68,8

Abbildung 3-1 Altersverteilung der Untersuchungseinheit bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung

3.1.2 Fettstoffwechseldiagnose

Anamnestisch fanden sich initial folgende Fettstoffwechseldiagnosen:

Alle 15 Patienten haben eine Hyperlipoproteinämie(a). 7 von 15 Patienten haben gleichzeitig eine Hypercholesterinämie. 8 Patienten haben neben der Hyperlipoproteinämie(a) eine kombinierte Hyperlipidämie. Von diesen 8 Patienten weisen 4 Patienten eine HDL-Cholesterin-Erniedrigung auf. Bei 1 Patientin besteht eine Dysbetaloproteinämie (Typ III nach Fredrickson) mit einer ApoE 2-Homozygotie.

Bei allen Patienten wurde der Apolipoprotein E-Genotyp bestimmt: 9 Patienten wiesen ApoE 3/3, 4 Patienten ApoE 3/4 und jeweils 1 Patient ApoE 3/2 beziehungsweise ApoE 2/2 auf. Tabelle 3-1 gibt einen Überblick über die Verteilung der ApoE-Allelfrequenzen bei den verschiedenen Hyperlipoproteinämien im Beobachtungskollektiv.

Kein Patient litt unter einem Diabetes mellitus. Andere Ursachen für eine sekundäre Dyslipidämie (NCEP 2001), wie eine obstruktive Lebererkrankung, chronische Niereninsuffizienz oder Medikamente, die LDL-Cholesterin erhöhen und HDL-Cholesterin erniedrigen (Gestagene, anabole Steroide oder Kortison) lagen nicht vor.

1 Patient wurde bei Erstantragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie nach Hemithyreoidektomie substituiert und war euthyreot. Am Ende der Beobachtungszeit nahmen 3 Patienten L-Thyroxin ein und haben unter der Medikation eine euthyreote Stoffwechsellaage.

Tabelle 3-1 Verteilung der ApoE-Allelfrequenzen in Abhängigkeit von der Fettstoffwechseldiagnose

	E3 Allelfrequenz	E4 Allelfrequenz	E2 Allelfrequenz
Hypercholesterinämie + Hyperlipoproteinämie(a), n = 7	0,714	0,214	0,071
Kombinierte Hyperlipidämie + Hyperlipoproteinämie(a), n = 4	0,875	0,125	0
Kombinierte Hyperlipidämie + HDL- Erniedrigung + Hyperlipoproteinämie(a), n = 4	0,75	0	0,25
Gesamtes Beobachtungskollektiv, n=15	0,767	0,133	0,1

3.1.3 Arterieller Hypertonus

12 von 15 Patienten wurden wegen eines arteriellen Hypertonus behandelt. Eine normotensive Blutdruckeinstellung konnte bei Erstantragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie bei 4 Patienten mittels einer Monotherapie, bei 4 Patienten mittels einer Zweifach-Kombination, bei 3 Patienten mittels einer Dreifach-Kombination und bei einem Patienten mittels einer Fünffach-Kombination erreicht werden. Vorrangig wurden β -Blocker und ACE-Hemmer verwendet.

3.1.4 Familienanamnese

Bei 13 von 15 Patienten war eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen nachweisbar. Bei 2 Patienten ließ sich keine positive Familienanamnese eruieren. Die Mutter, eines dieser Patienten, wies zwar einen erhöhten Lipoprotein(a)-Serumspiegel auf, war jedoch im 69. Lebensjahr klinisch kardiovaskulär gesund. Bei dem zweiten Patienten konnte die Familienanamnese nicht erhoben werden.

3.1.5 Gewicht

Der BMI (in kg/m²) wird hier, wie von der World Health Organisation (WHO) vorgegeben,

weder geschlechts- noch altersspezifisch ausgewertet (WHO 2011).

Der BMI-Median betrug bei Erstantragstellung auf Kostenübernahme 27. Das Minimum lag bei 19 und das Maximum bei 30. 11 von 15 Patienten hatten einen BMI zwischen 25,0 und 29,9 und waren somit übergewichtig. Die Abbildung 3-2 stellt die BMI-Verteilung zum Zeitpunkt der Erstantragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie und bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung dar.

Bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung lag der BMI-Median bei 29. Das Minimum lag bei 22 und das Maximum bei 33. Wie die Abbildung 3-2 veranschaulicht hatten 6 von 15 Patienten einen BMI zwischen 25,0 und 29,9 und waren somit übergewichtig. 7 von 15 Patienten hatten einen BMI zwischen 30 und 33 und litten damit unter einer Adipositas I° nach der WHO-Einteilung (WHO 2000). Die individuellen BMI-Veränderungen zum Zeitpunkt der Antragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie und dem Abschluss der Anwendungsbeobachtung unabhängig von den dazwischen liegenden individuellen Zeitspannen werden in Abbildung 3-3 dargestellt. Ein Patient hat seinen BMI innerhalb der übergewichtigen Klasse reduziert (27 auf 26) und zwei andere haben ihren BMI gehalten (24 und 30). Alle anderen Patienten haben an Gewicht zugenommen.

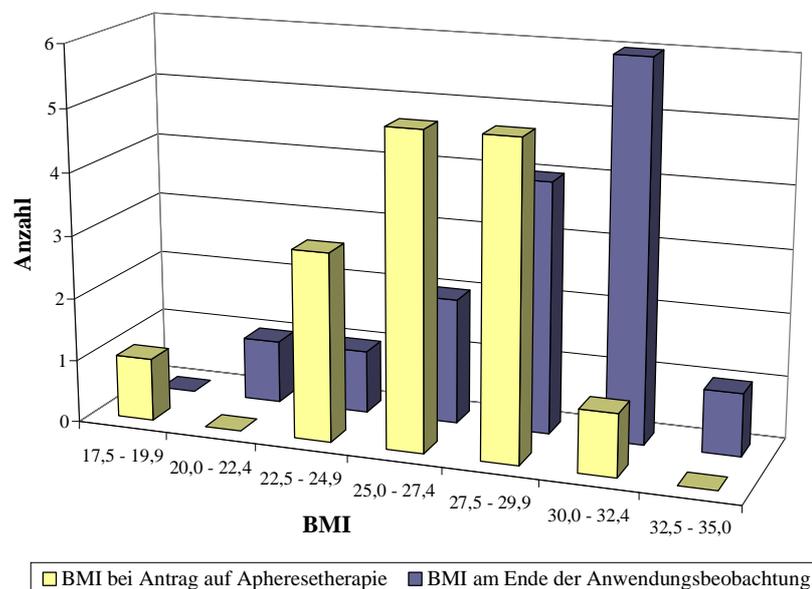


Abbildung 3-2 BMI-Verteilung zum Zeitpunkt der Erstantragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie und am Ende der Anwendungsbeobachtung

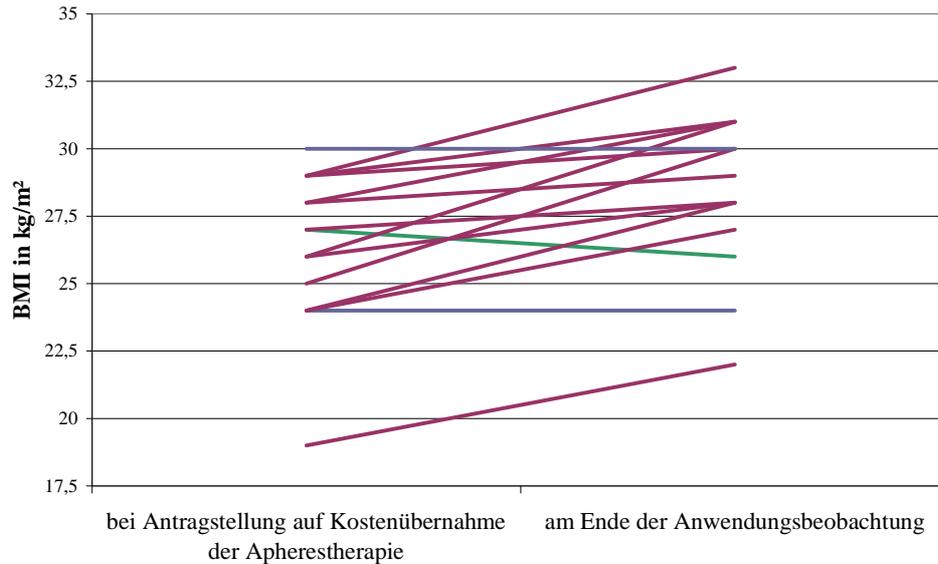


Abbildung 3-3 Individuelle BMI-Veränderungen zwischen dem Zeitpunkt der Antragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie und dem Abschluss der Anwendungsbeobachtung: Die roten Linien kennzeichnen eine BMI-Erhöhung, die blauen Linien einen konstanten BMI und die grüne Linie steht für einen abfallenden BMI.

3.1.6 Lebensstil

Im Folgenden wird der Lebensstil der Patienten in Hinblick auf Nikotinabusus, Ernährung und sportliche Betätigung ausgewertet.

3.1.6.1 Nikotinabusus

Bei Antragstellung hat keiner der Patienten geraucht. 3 Patienten haben noch nie aktiv Nikotin konsumiert. 12 Patienten haben in der Zeit vor Beginn der Apheresetherapie geraucht. Am Ende des Beobachtungszeitraumes hat kein Patient geraucht.

3.1.6.2 Ernährung

Alle Patienten haben eine individuelle Ernährungsberatung erhalten und sind mit einer cholesterinreduzierten, fettmodifizierten Ernährung unter Vermeidung von schnellverstoffwechselbaren Kohlenhydraten vertraut. Im Verlauf wurden halbjährlich oder nach Bedarf auch öfter Ernährungsprotokolle erhoben, ausgewertet und mit den Patienten besprochen.

Zudem wurde zweimal jährlich eine strukturierte Cholesterinschulung angeboten. Zum Zeitpunkt der Befragung zwischen Januar 2006 und Juli 2007 hielten bis auf 2 Patienten alle Patienten eine cholesterinarme Diät ein.

3.1.6.3 Sportliche Betätigung

Alle Patienten sind über die Notwendigkeit einer regelmäßigen moderaten körperlichen Betätigung aufgeklärt worden. Zum Zeitpunkt der Befragung zwischen Januar 2006 und Juli 2007 trieben 2 Patienten gar keinen, 2 Patienten nur unregelmäßig und die restlichen 11 Patienten regelmäßig Sport.

3.1.7 Lipidsenkende medikamentöse Therapie

Es folgt die Beschreibung und Auswertung der lipidsenkenden medikamentösen Therapie bei Antragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie und bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung.

3.1.7.1 Bei Antragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie

Wie die Abbildung 3-4 verdeutlicht, erhielten bei Antragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie alle 15 Patienten einen Cholesterin-Synthese-Enzym (CSE)-Hemmer (blau dargestellt). 7 Patienten erhielten eine CSE-Hemmer-Monotherapie. 6 Patienten erhielten eine Zweifach-Kombination, die aus einem CSE-Hemmer mit Nikotinsäure (rot dargestellt), einem Fibrat (grün dargestellt) oder Ezetimib (gelb dargestellt) bestand. 2 Patienten nahmen eine Dreifach-Kombination aus einem CSE-Hemmer, Nikotinsäure und Ezetimib ein. Unter dieser konservativen und medikamentösen Therapie lagen die Lipidwerte in den Zielbereichen. Einzig die Erhöhung des Lipoprotein(a) verblieb als kardiovaskulärer Risikofaktor.

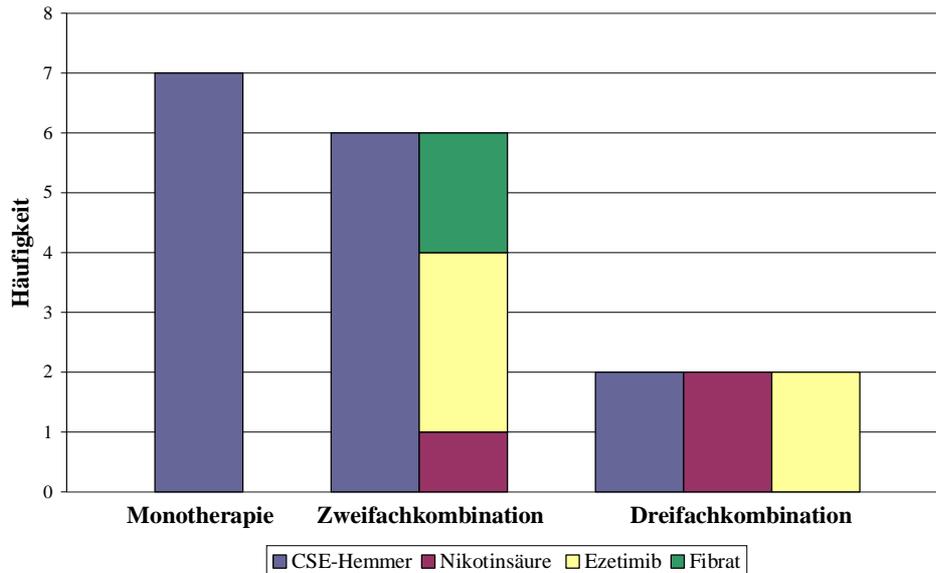


Abbildung 3-4 Medikamentöse Therapie bei Antrag auf Kostenübernahme der Apheresetherapie

3.1.7.2 Bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung

Wie auch zu Beginn der Apheresetherapie erhielten alle Patienten ein Statin in der Dosierung von 10 bis 80 mg täglich. Bei 2 von 15 Patienten konnte die Monotherapie beziehungsweise die Zweifach-Kombination exakt beibehalten werden. Bei 7 Patienten wurde ein weiteres Medikament hinzugenommen. Bei 2 Patienten wurde die Dosierung erhöht, bei 3 Patienten die Dosierung erniedrigt und bei einem Patienten wegen nicht tolerablen Nebenwirkungen (Flush) ein Medikament (Niaspan® -Nikotinsäure 500 mg) abgesetzt.

Wie in Abbildung 3-5 dargestellt, erhielten zusammenfassend bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung 2 Patienten eine Monotherapie mit einem CSE-Hemmer, 10 Patienten eine Zweifach-Kombination aus einem CSE-Hemmer mit Nikotinsäure, einem Fibrat oder Ezetimib, und 3 Patienten erhielten eine Dreifach-Kombination aus einem CSE-Hemmer mit Ezetimib und einem Fibrat beziehungsweise Nikotinsäure.

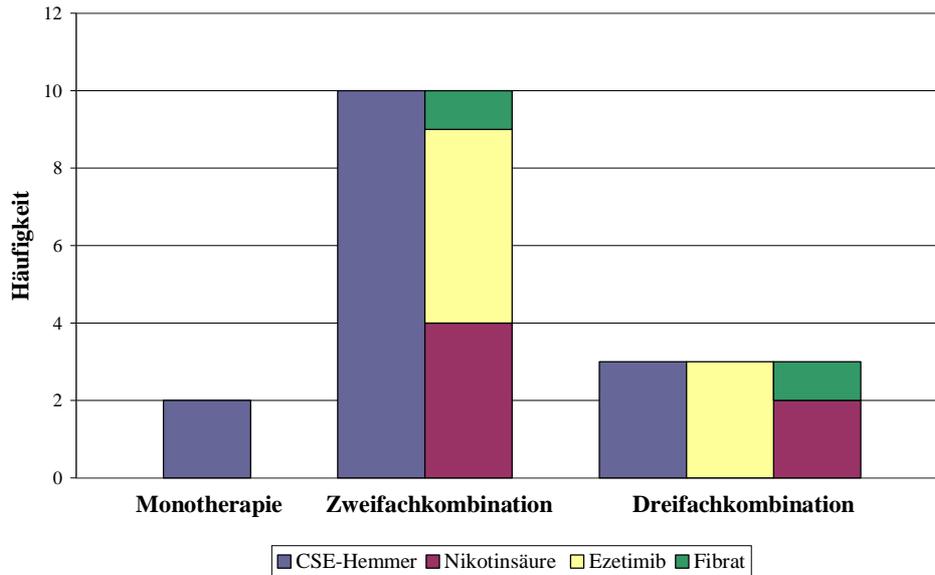


Abbildung 3-5 Medikamentöse Therapie bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung

3.1.8 Manifestation der Atherosklerose

Es folgt die Auswertung der Manifestationslokalisation der Atherosklerose bei Antragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie und bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung. Dabei wurde auf die Angaben in den ärztlichen Befundberichten (wie Epikrisen, Angiographiebefunde und Duplexsonographiebefunde) zurückgegriffen.

3.1.8.1 Bei Antragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie

Bei Antragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie war bei allen 15 Patienten eine koronare Herzkrankheit diagnostiziert. Wie in der Tabelle 3-2 dargestellt, hatten 10 Patienten eine koronare 3-Gefäßerkrankung und 4 Patienten eine koronare 2-Gefäßerkrankung. Bei einem Patienten wurde in der Krankengeschichte 1975 zwar ein Hinterwandinfarkt beschrieben, jedoch erfolgte initial sowie im Verlauf keine Koronarangiographie, so dass es keine genaue Beurteilung des Koronarstatus gibt. Zudem litten 3 Patienten unter einer zerebrovaskulären Verschlusskrankheit (CVK) und zwei weitere Patienten unter einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.

Tabelle 3-2 Gefäßstatus vor Beginn der Apheresetherapie

	Häufigkeiten	Prozent
2-Gefäß-KHK	3	20,0 %
3-Gefäß-KHK	8	53,3 %
KHK o.A. und CVK	1	6,7 %
3-Gefäß-KHK und CVK	2	13,3 %
2-Gefäß-KHK und PAVK	1	6,7 %
Gesamt	15	100,0 %

3.1.8.2 Bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung

Bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung (Anfang Juli 2007) wurde bei 11 Patienten eine koronare 3-Gefäßerkrankung und bei 3 Patienten eine koronare 2-Gefäßerkrankung beschrieben. Die genaue Ausprägung der Atherosklerose bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung ist in Tabelle 3-3 dargestellt. Bei 4 Patienten wurden eine cerebral arterielle Verschlusskrankheit und eine koronare Herzkrankheit festgestellt. Unter diesen 4 Patienten befanden sich 2 Patienten, die zudem auch noch eine peripher arterielle Verschlusskrankheit aufwiesen. Ein Patient hatte eine Kombination aus einer koronaren Herzkrankheit und einer peripher arteriellen Verschlusskrankheit, so dass bei insgesamt 3 Patienten eine peripher arterielle Verschlusskrankheit diagnostiziert worden war. Bei 11 Patienten blieb die Anzahl der betroffenen Koronarien beziehungsweise der hirnversorgenden Arterien und der peripheren Arterien konstant.

Tabelle 3-3 Gefäßstatus unter Apheresetherapie

	Häufigkeiten	Prozent
2-Gefäß-KHK	2	13,3 %
3-Gefäß-KHK	8	53,3 %
KHK o.A. und CVK	1	6,7 %
3-Gefäß-KHK und CVK	1	6,7 %
2-Gefäß-KHK und PAVK	1	6,7 %
3-Gefäß-KHK, CVK und PAVK	2	13,3 %
Gesamt	15	100,0 %

Bei einem Patienten entwickelte sich aus einer koronaren 2-Gefäßerkrankung eine koronare 3-Gefäßerkrankung. 4 Jahre und 1 Monat nach Beginn der kontinuierlich durchgeführten Apheresetherapie wurde eine PTCA mit Stentimplantation in den Ramus interventricularis notwendig.

Bei einer weiteren Patientin wurde 1 Monat nach Beginn der Apheresetherapie eine Angiographie der hirnzuführenden Gefäße durchgeführt, bei der ein Verschluss der Arteria carotis communis rechts festgestellt wurde.

Bei einem anderen Patienten wurde 10 Monate nach Apheresebeginn eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mit Stentimplantation in die Arteria iliaca communis durchgeführt.

Bei dem letzten Patienten, bei dem sich die Anzahl der betroffenen Gefäße erhöht hat, wurde 4 Monate nach Apheresebeginn eine PTA der Arteria carotis interna links durchgeführt. Die Atherosklerose der rechten Arteria carotis interna war zu dem Zeitpunkt 2,5 Jahre bekannt.

Bei einem der 11 Patienten mit stabilem Koronarstatus wurde 1 Monat nach Apheresetherapiebeginn ein Bypassverschluss festgestellt. Es handelte sich um einen frühzeitigen Bypassverschluss 2 Monate nach Anlage.

3.1.9 Biographische Daten

Im Folgenden wird das Alter bei Erstmanifestation, bei Erstdiagnose der Fettstoffwechselstörung, bei der zusätzlichen Diagnose der Hyperlipoproteinämie(a) und bei Erstantragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie ausgewertet.

3.1.9.1 Manifestationsalter

Als Manifestationsalter wird hier das erste Auftreten einer Symptomatik als Folge der Atherosklerose unabhängig von der Lokalisation bezeichnet. Die Abbildung 3-6 veranschaulicht das Alter bei der Erstmanifestation der Atherosklerose. Der Median des Manifestationsalters betrug 42 Jahre. Die früheste Manifestation erfolgte im 32. Lebensjahr und die späteste Manifestation im 61. Lebensjahr. Bei 14 von 15 Patienten manifestierte sich die Atherosklerose vorzeitig vor dem beziehungsweise im 55. Lebensjahr.

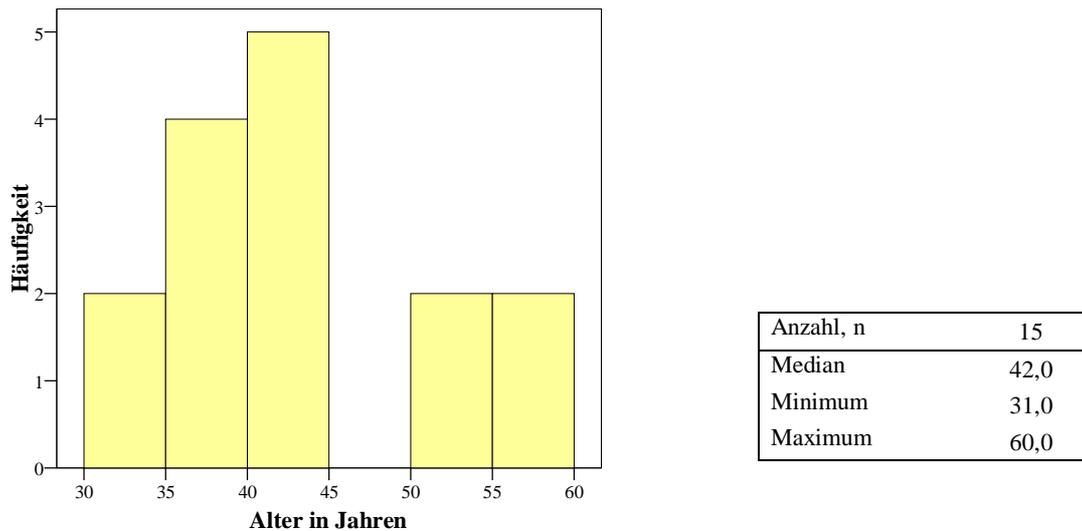
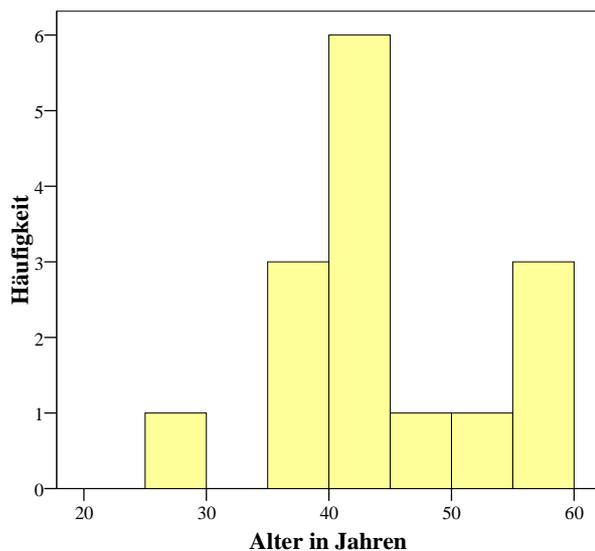


Abbildung 3-6 Alter bei Erstmanifestation der Atherosklerose

Bei 13 Patienten manifestierte sich die Atherosklerose zuerst an den Koronarien. Von diesen 13 Patienten erlitten 9 Patienten als Erstmanifestation einen Myokardinfarkt. Bei einem Patienten manifestierte sich die Atherosklerose zuerst an einer Arteria carotis interna und bei einem anderen Patienten an einer Arteria iliaca communis.

3.1.9.2 *Erstdiagnose der Fettstoffwechselstörung*

Im Median wurde 10 Monate nach klinischer Manifestation der Atherosklerose die Fettstoffwechselstörung erkannt (Min.: 3 Jahre und 7 Monate vor der Manifestation, Max.: 26 Jahre und 3 Monate nach der Manifestation). Die Abbildung 3-7 stellt das Alter bei der Erstdiagnose einer Fettstoffwechselstörung dar. Bei 3 von 15 Patienten wurden die Fettstoffwechselstörungen vor der klinischen Manifestation im Rahmen einer Routineuntersuchung festgestellt (2,2 Jahre, 2,6 Jahre beziehungsweise 3,6 Jahre vor klinischer Manifestation).



Anzahl, n	15
Median	42,7
Minimum	29,4
Maximum	57,8

Abbildung 3-7 Alter bei Feststellung der Fettstoffwechselstörung (außer der Hyperlipoproteinämie(a))

3.1.9.3 Erstdiagnose der Hyperlipoproteinämie(a)

Bei 9 Patienten erfolgte die Diagnose der Hyperlipoproteinämie(a) anamnestisch gleichzeitig mit der Erstdiagnose der Hypercholesterinämie und der kombinierten Hyperlipidämie. Bei 6 Patienten wurde die Diagnose der Hyperlipoproteinämie(a) mit einer Verzögerung von im Median 4 Jahren und 3 Monaten (Min.: 3 Monate, Max.: 16 Jahre und 1 Monat) gestellt.

3.1.9.4 Erstantragstellung auf Lipid-Apherese

Im Median vergingen 10 Monate (Min.: 1 Monat, Max.: 10 Jahre und 4 Monate) nach der Erstdiagnose der Hyperlipoproteinämie(a) beziehungsweise 2 Jahre (Min.: 2,5 Monate, Max.: 16 Jahre und 2,5 Monate) nach der Erstdiagnose der Fettstoffwechselstörung, bevor ein Antrag auf Kostenübernahme der Apherese gestellt wurde. Im Median wurde nach 4,5 Monaten diesem stattgegeben und die erste Lipid-Apherese durchgeführt (Min.: sofortiger Beginn der Apheresetherapie, Max.: nach 6 Jahren und 9 Monaten). Die Abbildung 3-8 veranschaulicht die individuell verschieden langen Lebensabschnitte vor der Erstmanifestation, zwischen Erstmanifestation und Beginn der Apheresetherapie und die Dauer der bisherigen Apheresetherapie.

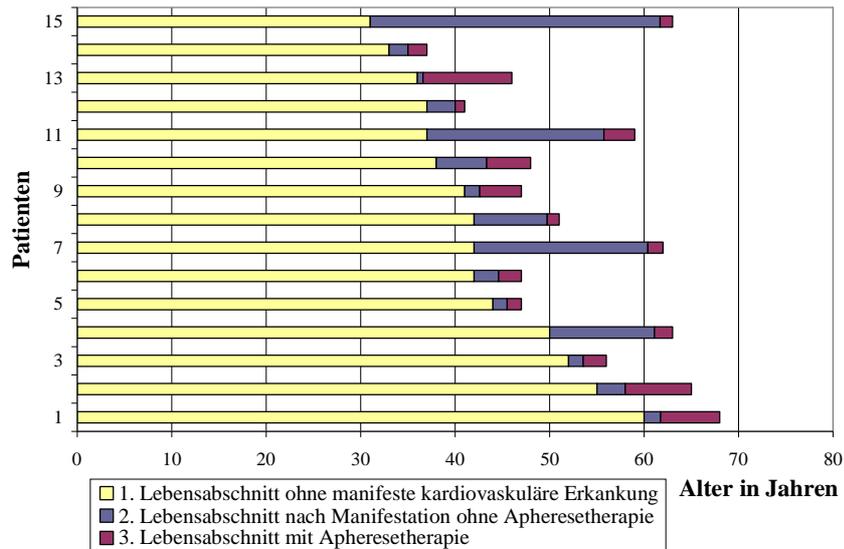


Abbildung 3-8 Individuelle Lebensabschnitte bezogen auf Erstmanifestation der Atherosklerose und Beginn der Apheresetherapie

3.1.10 Auswertungszeiträume

In der Auswertung werden die kardiovaskulären Krankheitsverläufe in den individuell unterschiedlich großen Zeiträumen von Erstmanifestation bis zum Beginn der Apheresetherapie und ab Apheresetherapie bis zum Abschluss der Anwendungsbeobachtung (Juli 2007) miteinander verglichen. Im Median betrug der Zeitraum vor Beginn der Apheresetherapie 3 Jahre (Min.: 8 Monate, Max.: 30 Jahre und 8,5 Monate). Aufsummiert wurde ein Zeitraum von 109 Jahren und 6 Monaten betrachtet.

Wie die Abbildung 3-9 veranschaulicht, variiert die Dauer der Lipid-Apherese-Therapie von Patient zu Patient sehr stark. Einschlusskriterium war eine Mindestbehandlungszeit von einem Jahr. Es werden hier Behandlungszeiträume von minimal 1 Jahr bis maximal 9 Jahren und 5 Monaten ausgewertet. Der Median liegt bei 2 Jahren und 5 Monaten. Die Summe der individuellen Apheresezeiträume beträgt 50 Jahre und 4 Monate.

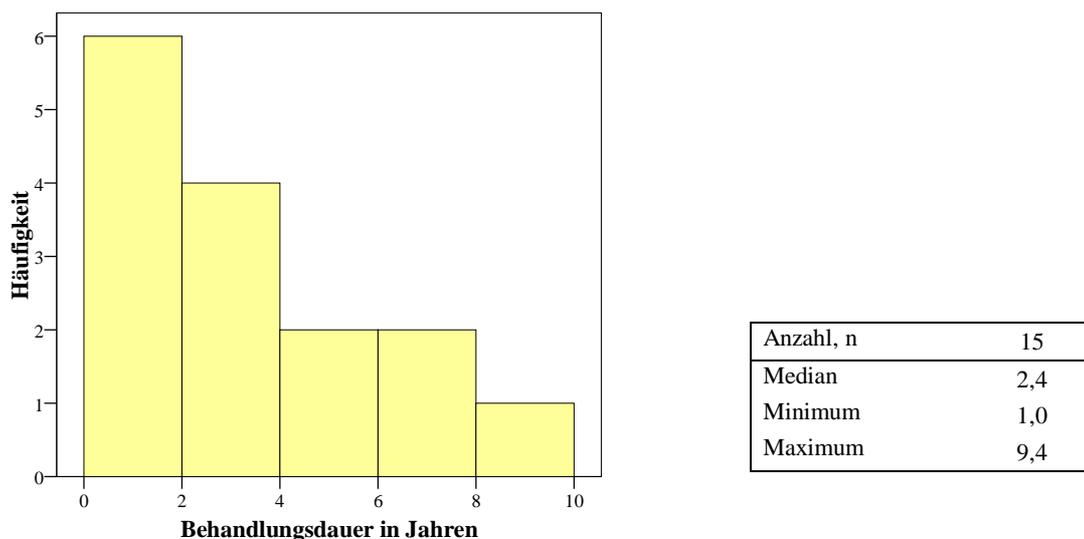


Abbildung 3-9 Verteilung der individuellen Apheresebehandlungsdauer

3.2 Therapieeffekte auf die Lipidkonzentrationen

Im Folgenden sollen die Therapieeffekte auf die Lipidkonzentrationen dargestellt werden. Dabei werden die Konzentrationsänderungen der Lipidwerte durch die konservative und medikamentöse Therapie, durch eine einzelne Apheresesitzung (Akutabsenkung durch die Referenzapherese) und die Konzentrationsänderungen der Prä-Apherese-Werte im Verlauf der kontinuierlich durchgeführten Apheresetherapie berücksichtigt. Es wird ebenfalls auf die mittlere Konzentration zwischen zwei Apheresesitzungen eingegangen.

3.2.1 Konzentrationsänderungen der Lipidwerte durch die konservative und medikamentöse Therapie

Bei Diagnosestellung der Fettstoffwechselstörung wurden, wie in Tabelle 3-4 aufgelistet, folgende Lipidwerte vor Beginn der lipidsenkenden medikamentösen Therapie erhoben. Der Median des Gesamtcholesterins (Ges.-Chol.) lag bei 250 mg/dl, der Triglyzeride bei 151 mg/dl, des LDL-Cholesterins (LDL-Chol.) bei 157 mg/dl, des HDL-Cholesterins (HDL-Chol.) bei 45 mg/dl und des Lipoprotein(a) bei 107 mg/dl. Die Verteilung der Serumspiegel der Lipidparameter, wie Gesamt-Cholesterin und Triglyzeride, war teilweise sehr inhomogen. Da

nicht bei allen Patienten retrospektiv alle Lipidparameter vor Beginn der lipidsenkenden Therapie eruiert werden konnten beziehen sich die Angaben auf unterschiedliche Fallzahlen.

Tabelle 3-4 Lipidwerte ohne lipidsenkende Therapie in mg/dl

	Ges.-Chol.	Triglyzeride	LDL-Chol.	HDL-Chol.	Lp(a)
Anzahl, n	15	12	12	14	6
Median	250,0	151,0	157,0	45,0	107,0
Minimum	152,0	61,3	99,8	26,9	72,4
Maximum	790,0	1410,0	191,4	65,7	290,0
Mittelwert	282,6	275,3	151,8	43,8	130,6
Standardabweichung	155,7	370,2	33,7	11,3	80,7

Basierend auf einer umfassenden individuellen Schulung und familienorientierten Aufklärung erfolgte zunächst die Umstellung der Lebensgewohnheiten mit Einhaltung einer cholesterinreduzierten, fettmodifizierten und zuckerreduzierten Ernährung und Durchführung von regelmäßiger, moderater sportlicher Betätigung. Anschließend erfolgte der Beginn der medikamentösen lipidsenkenden Therapie mit den in Kapitel 3.1.7.1 genannten Medikamenten bis hin zur maximal möglichen Dosierung. Wie in Tabelle 3-5 dargestellt, lagen danach bei allen eingeschlossenen Patienten die Triglyzeride, das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin in den jeweiligen Normbereichen. Die Absenkungen von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin durch eine maximale konservative und medikamentöse Therapie sind in Tabelle 3-6 sowie in Abbildung 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-5 Lipidwerte unter maximaler lipidsenkender Therapie bei Antragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie in mg/dl

	Ges.-Chol.	Triglyzeride	LDL-C.	HDL-C.	Lp(a)
Anzahl, n	15	15	15	15	15
Median	152,0	120,0	69,0	46,0	123,8
Minimum	101,0	67,0	11,0	25,0	63,7
Maximum	182,0	226,0	104,0	67,0	191,6
Mittelwert	149,3	127,8	71,3	47,7	121,8
Standardabweichung	26,7	49,4	22,9	12,9	34,1

Tabelle 3-6 Konzentrationsänderungen von Gesamtcholesterin (n=15) und LDL-Cholesterin (n=12) durch maximale konservative und medikamentöse Therapie

	Ges.-Chol.	LDL-Chol.
Anzahl, n	15	12
Median	-38,4 %	-55,0 %
Minimum	-78,2 %	-89,5 %
Maximum	-7,6 %	-40,0 %
Mittelwert	-40,4 %	-55,9 %
Standardabweichung	16,3	14,0

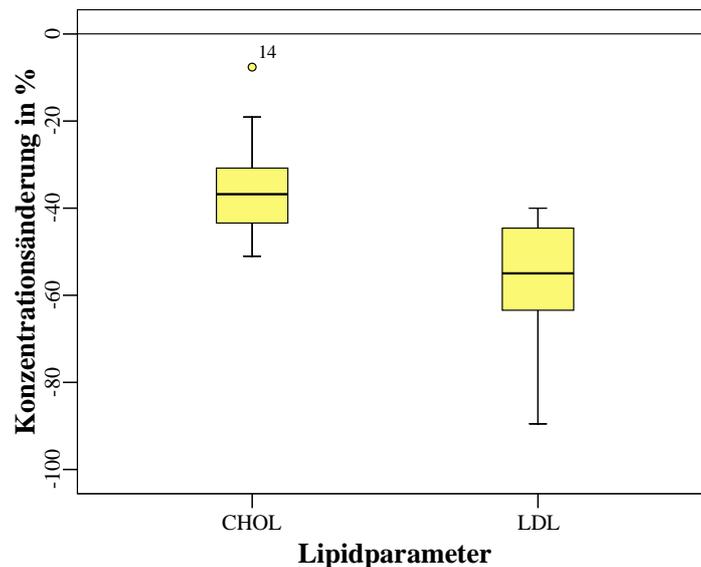


Abbildung 3-10 Konzentrationsänderungen von Gesamtcholesterin (n=15) und LDL-Cholesterin (n=12) durch maximale konservative und medikamentöse Therapie

3.2.2 Konzentrationsänderungen der Lipidwerte durch eine einzelne Apheresesitzung

Als Referenzapheresesitzung wurde die letzte Apherese bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung verwendet, welche mit den entsprechenden Zielvolumina durchgeführt wurde. Es wurde in 2 Fällen das DALI-System mit 1 x 7000 und 1 x 6600 ml Blutvolumen benutzt. Die übrigen Patienten erhielten die Apherese mittels H.E.L.P.-System mit Volumina von 12 x 3000 ml und 1 x 2500 ml. Unabhängig von den Apheresesystemen wurden alle erhobenen Lipidparameter durch eine einzelne Apheresesitzung höchst signifikant gesenkt (Signifikanzwert $p=0,001$). In den Tabellen 3-7 bis 3-11 sind die allgemeinen Akutabsenkungen

unabhängig vom Apheresesystem und die Akutabsenkungen getrennt nach DALI und H.E.L.P. gegenübergestellt. Das Boxplot-Diagramm (siehe Abbildung 3-11) veranschaulicht die individuellen Konzentrationsänderungen unabhängig vom Apheresesystem. Im Median kam es zu einer allgemeinen Reduktion der Triglyzeride um 64,4 % (siehe Tabelle 3-8). Die Reduktion der Triglyzeride fiel durch das H.E.L.P.-System mehr als dreimal so hoch aus. Der Median des Gesamtcholesterins wurde um 41,7 % (siehe Tabelle 3-7) reduziert. Mit dem DALI-System konnten sowohl höhere Akutabsenkungen vom Gesamt-Cholesterin als auch vom LDL-Cholesterin erreicht werden. Der Median des LDL-Cholesterins sank allgemein um 61,1 % (siehe Tabelle 3-9). Der Median des HDL-Cholesterins wurde um 13,1 % (siehe Tabelle 3-10) gesenkt, wobei das DALI-System zu etwas höheren Absenkungen tendierte. Der Median des Lipoprotein(a) wurde um 66,0 % (Min.: 50,2 %, Max.: 71,9 %, siehe Tabelle 3-11) reduziert. Der Unterschied zwischen den beiden Apheresesystemen bezüglich der Lipoprotein(a)-Absenkung war sehr gering.

Tabelle 3-7 Vergleich der Prä- und Post-Apheresewerte des Gesamtcholesterins in mg/dl

	Vor Apherese	Nach Apherese	Allg. Reduktion	DALI	H.E.L.P.
Anzahl, n	15	15	15	2	13
Median	141,0	75,0	- 41,7 %	- 53,9 %	- 41,3 %
Minimum	90,0	54,0	- 33,1 %	- 53,1 %	- 33,1 %
Maximum	196,0	103,0	- 54,7 %	- 54,7 %	- 51,9 %
Mittelwert	142,0	79,2	- 43,8 %	- 53,9 %	- 42,3 %
Standard-abweichung	25,6	13,6	6,1	1,2	4,9

Tabelle 3-8 Vergleich der Prä- und Post-Apheresewerte der Triglyzeride in mg/dl

	Vor Apherese	Nach Apherese	Allg. Reduktion	DALI	H.E.L.P.
Anzahl, n	15	15	15	2	13
Median	153,0	40,0	- 64,4 %	- 18,7 %	- 64,6 %
Minimum	55,0	17,0	- 12,0 %	- 12,0 %	- 35,7 %
Maximum	240,0	179,0	- 80,1 %	- 25,4 %	- 80,1 %
Mittelwert	141,0	59,3	- 59,9 %	- 18,7 %	- 66,3 %
Standard-abweichung	55,3	47,4	20,2	9,5	11,9

Tabelle 3-9 Vergleich der Prä- und Post-Apheresewerte des LDL-Cholesterins in mg/dl

	Vor Apherese	Nach Apherese	Allg. Reduktion	DALI	H.E.L.P.
Anzahl, n	15	15	15	2	13
Median	90,0	35,0	- 61,1 %	- 72,8 %	- 60,4 %
Minimum	48,0	19,0	- 51,8 %	- 70,7 %	- 51,8 %
Maximum	119,0	46,0	- 74,8 %	- 74,8 %	- 63,5 %
Mittelwert	87,9	34,3	- 60,5 %	- 72,8 %	- 58,6 %
Standard- abweichung	19,5	8,0	6,5	2,9	4,55

Tabelle 3-10 Vergleich der Prä- und Post-Apheresewerte des HDL-Cholesterins in mg/dl

	Vor Apherese	Nach Apherese	Allg. Reduktion	DALI	H.E.L.P.
Anzahl, n	15	15	15	2	13
Median	53,0	45,0	- 13,1 %	- 17,4 %	- 11,6 %
Minimum	30,0	26,0	+ 1,6 %	- 15,0 %	+ 1,6 %
Maximum	81,0	65,0	- 19,8 %	- 19,8 %	- 19,0 %
Mittelwert	52,0	45,8	- 11,9 %	- 17,4 %	- 11,0 %
Standard- abweichung	12,9	11,4	5,8	3,4	5,7

Tabelle 3-11 Vergleich der Prä- und Post-Apheresewerte des Lipoprotein(a) in mg/dl

	Vor Apherese	Nach Apherese	Allg. Reduktion	DALI	H.E.L.P.
Anzahl, n	15	15	15	2	13
Median	83,3	28,3	- 66,0 %	- 68,9 %	- 66,0 %
Minimum	62,0	20,0	- 55,7 %	- 68,3 %	- 55,7 %
Maximum	155,7	59,9	- 70,2 %	- 69,6 %	- 70,2 %
Mittelwert	97,2	33,8	- 65,5 %	- 68,9 %	- 65,0 %
Standard- abweichung	32,1	13,1	3,8	0,9	3,8

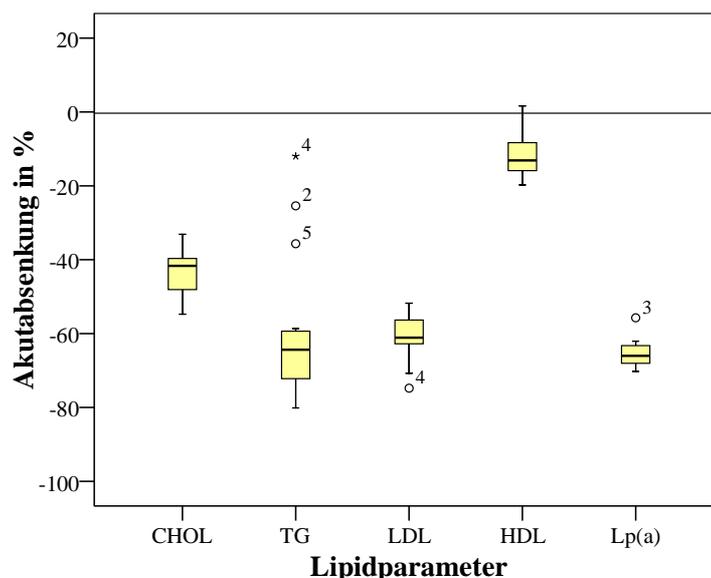


Abbildung 3-11 Akutabsenkungen der Lipidwerte durch eine einzelne Apheresesitzung unabhängig vom Apheresesystem, n=15

Nach Klassenbildung der Prä-Apherese-Konzentrationen lassen sich keine wesentlichen Unterschiede der Akutabsenkungen von Lipoprotein(a) oder LDL-Cholesterin zwischen den Klassen unter Verwendung des H.E.L.P.-Systems feststellen. Die Akutabsenkung von LDL-Cholesterin in der ersten Klasse mit niedrigem Prä-Apherese-Wert unterscheidet sich nicht von den Akutabsenkungen der 4. Klasse mit den höchsten Prä-Apherese-Werten. Die höchsten Akutabsenkungen von Lipoprotein(a) werden in der 3. Klasse, gefolgt von den Akutabsenkungen der 1. Klasse erreicht. In Tabelle 3-12 sind die durchschnittlichen Akutabsenkungen von LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) nach Klassenbildung gegenübergestellt.

Tabelle 3-12 Durchschnittliche Akutabsenkungen nach Klassenbildung der Prä-Apherese-Konzentrationen von LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a)

	LDL-Cholesterin	Lipoprotein(a)
1. Klasse	- 60,4 %, n=1 (Klasse 48,0 – 65,8 mg/dl)	- 65,7 %, n=8 (Klasse 62,0 – 85,4 mg/dl)
2. Klasse	- 54,9 %, n= 5 (Klasse 65,9 – 83,5 mg/dl)	- 50,2 %, n=1 (Klasse 85,5 – 108,9 mg/dl)
3. Klasse	- 58,4 %, n= 6 (Klasse 83,6 – 101,3 mg/dl,)	- 68,4 %, n=3 (Klasse 109 – 132,3 mg/dl)
4. Klasse	- 60,9 %, n=3 (Klasse 101,4 – 119,0 mg/dl)	- 61,7 %, n=3 (Klasse 132,4 – 155,7 mg/dl)

Die mittleren Konzentrationen (time-averaged concentration, TAC siehe Kapitel 2.5) von Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) wurden nach der Formel von Kroon et al. (siehe Formel 3 in Kapitel 2.5, (Kroon 2000)) anhand der Referenzapheresesitzung berechnet und sind in Tabelle 3-13 dargestellt.

Tabelle 3-13 TAC von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) in mg/dl

	Gesamt-Cholesterin	LDL-Cholesterin	Lipoprotein(a)
Anzahl, n	15	15	15
Median	122,6	74,6	68,5
Minimum	80,3	40,2	50,7
Maximum	167,9	99,0	128,7
Mittelwert	125,0	73,4	80,1
Standardabweichung	21,7	15,8	26,8

3.2.3 Konzentrationsänderungen der Prä-Apherese-Werte im Verlauf der Apheresetherapie

Im Folgenden werden die langfristigen Konzentrationsveränderungen der Prä-Apherese-Werte bei kontinuierlich, einmal wöchentlich durchgeführter Apheresetherapie nach einem halben Jahr und nach einem ganzen Jahr bezogen auf die Prä-Apherese-Werte der ersten Apheresesitzung ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-14 dargestellt. Innerhalb des zweiten halben Jahres nach Beginn der Apheresetherapie erfolgten im Median 24 Apheresesitzungen pro Patient (Min.: 15, Max.: 27). Da Wechsel der Apheresesysteme auf Grund von Unverträglichkeiten stattgefunden haben, wird hier der Einfluss der verwendeten Apheresesysteme nicht berücksichtigt.

Nach einem halben Jahr kam es im Vergleich zu den Prä-Apherese-Werten der ersten Apheresesitzung im Median zu einer Reduktion des Gesamtcholesterins um 2,0 % und nach einem Jahr kontinuierlich durchgeführter Apheresetherapie im Vergleich zu den Prä-Apherese-Werten im Median zu einem Anstieg um 1,3 %. Die Triglyzeride sanken im Median um 4,2 beziehungsweise um 2,4 %. Das LDL-Cholesterin veränderte sich im Median nicht. Das HDL-Cholesterin stieg im Median um 5,3 beziehungsweise um 12,5 %. Die Konzentrationsveränderungen von Lipoprotein(a) lagen im Median bei - 16,7 beziehungsweise bei - 17,8 %. Das Boxplot-Diagramm (siehe Abbildung 3-12) veranschaulicht die individuellen Konzentrationsänderungen nach einem halben Jahr und einem Jahr Apheresetherapie.

Tabelle 3-14 Median der Konzentrationsänderungen der Prä-Apherese-Werte bei kontinuierlich durchgeführter Apherese nach einem halben und nach einem Jahr bezogen auf die Prä-Apherese-Werte der ersten Apheresesitzung

		Gesamt-cholesterin	Triglyzeride	LDL-Cholesterin	HDL-Cholesterin	Lipoprotein(a)
Nach 0,5 Jahren, n = 15	Median	- 2,0 %	- 4,2 %	0 %	5,3 %	- 16,7 %
	Minimum	- 15,7 %	- 74,8 %	-21,6 %	- 21,1 %	- 47,4 %
	Maximum	28,2 %	71,0 %	68,9 %	33,3 %	13,7 %
Nach 1 Jahr, n = 15	Median	1,3 %	- 2,4 %	0 %	12,5 %	- 17,7 %
	Minimum	- 17,0 %	- 84,4 %	- 29,5 %	- 38,6 %	- 37,4 %
	Maximum	36,9 %	74,4 %	57,9 %	33,3 %	0 %

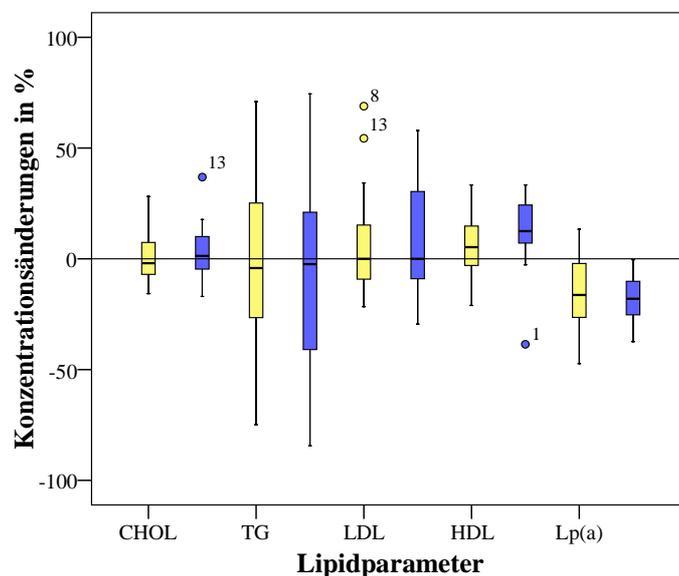


Abbildung 3-12 Konzentrationsänderungen der Prä-Apherese-Werte nach einem halben Jahr (gelbe Boxen) und einem Jahr (blaue Boxen) kontinuierlich durchgeführter Apheresetherapie im Vergleich zu den Prä-Apherese-Werten der allerersten Apheresesitzung, n =15

3.3 Therapieeffekte auf die Anzahl der Ereignisse und Interventionen

Es wurden die aufgetretenen Ereignisse und Interventionen folgender zwei Beobachtungszeiträume miteinander verglichen:

1. Vom Auftreten der ersten Symptome, das heißt von der Erstmanifestation der Atherosklerose bis zum Beginn der Apheresetherapie. Es ergeben sich

Beobachtungszeiträume zwischen minimal 10 Monaten und maximal 30 Jahren und 8,5 Monaten. Der Medianwert liegt bei 3 Jahren und die Summe der Beobachtungsjahre beträgt 109 Jahre und 6 Monate.

2. Von der ersten Apheresesitzung bis zum Abschluss der Anwendungsbeobachtung. Der Median der Dauer der Aphereseherapie bei den hier betrachteten 15 Patienten beträgt 2 Jahre und 5 Monate. Die geringste Dauer beträgt 1 Jahr und die maximale 9 Jahre und 5 Monate. Aufsummiert ergibt sich eine Beobachtungszeit von 50 Jahren und 4 Monaten.

3.3.1 Ereignisse

Innerhalb des ausgewerteten Zeitraumes *vor Beginn der Aphereseherapie* traten 26 Ereignisse auf. Pro Patient wurden zwischen 0 und 7 Ereignisse dokumentiert. Bei 2 von 15 Patienten trat kein Ereignis auf. Bei 12 von 15 Patienten traten 1 bis 3 Ereignisse auf. Davon wurde jeweils 1 Ereignis bei 7 von 15 Patienten beschrieben, jeweils 2 Ereignisse bei 3 Patienten und bei 2 Patienten kam es zu 3 Ereignissen. Ein Patient erlitt 7 Ereignisse vor Beginn der Aphereseherapie.

Bezieht man die Anzahl der Ereignisse auf die individuellen Beobachtungszeiträume, ergeben sich folgende Daten: Der Median der Ereignisse, die sich pro Patient und Beobachtungsjahr vor Beginn der Aphereseherapie ereigneten, beträgt 0,37 Ereignisse pro Patient bezogen auf ein Beobachtungsjahr. Die Spannweite umfasst im Minimum kein Ereignis und im Maximum 2,5 Ereignisse pro Patient bezogen auf ein Beobachtungsjahr.

Unter Aphereseherapie ergaben sich folgende Daten: Insgesamt wurden 3 Ereignisse unter Aphereseherapie mit einer maximalen Anzahl von 1 Ereignis pro Patient registriert. 2 von 15 Patienten hatten sowohl vor Beginn der Aphereseherapie als auch unter Aphereseherapie kein Ereignis erlitten. Bei 11 von 15 Patienten reduzierte sich die absolute Anzahl der Ereignisse. Bei 5 Patienten sank die Anzahl von einem auf kein Ereignis, bei 3 Patienten von 2 auf kein Ereignis und bei 1 Patienten von 7 Ereignissen vor Beginn der Aphereseherapie auf 1 Ereignis unter Aphereseherapie. Bei 2 Patienten ereignete sich jeweils vor Beginn und unter Aphereseherapie 1 Ereignis. Damit kam es bei keinem der Patienten zu einem Anstieg der absoluten Anzahl der Ereignisse unter Aphereseherapie.

Bezieht man die Anzahl der Ereignisse unter Aphereseherapie auf die individuellen Beobachtungszeiträume, liegt der Median bei 0 Ereignissen mit einer Spannweite von 0 bis 1

Ereignis pro Patient, bezogen auf ein Beobachtungsjahr unter Apheresetherapie. Wie die Abbildung 3-13 veranschaulicht, sank die jährliche Ereignisrate signifikant unter Apheresetherapie ($p=0,013$). Bei 14 von 15 Patienten konnte die jährliche Ereignisrate gesenkt werden.

In Tabelle 3-15 ist eine Aufschlüsselung der Ereignisse vor Beginn der Apheresetherapie aufgeführt. Insgesamt ließen sich 26 Ereignisse bezogen auf 13 Patienten, bei denen ein oder mehrere Ereignisse auftraten, eruieren. 24 von 26 Ereignissen fanden auf Koronarebene statt. Jeweils ein weiteres Ereignis betraf die Aorta abdominalis und die Arteria carotis interna. Unter Apheresetherapie erlitten drei Patienten jeweils ein Ereignis. Zwei Ereignisse betrafen die Koronarien und ein Ereignis die Arteria carotis communis. Aorta oder Becken-/Beingefäße betreffende Ereignisse fanden unter Apheresetherapie nicht statt.

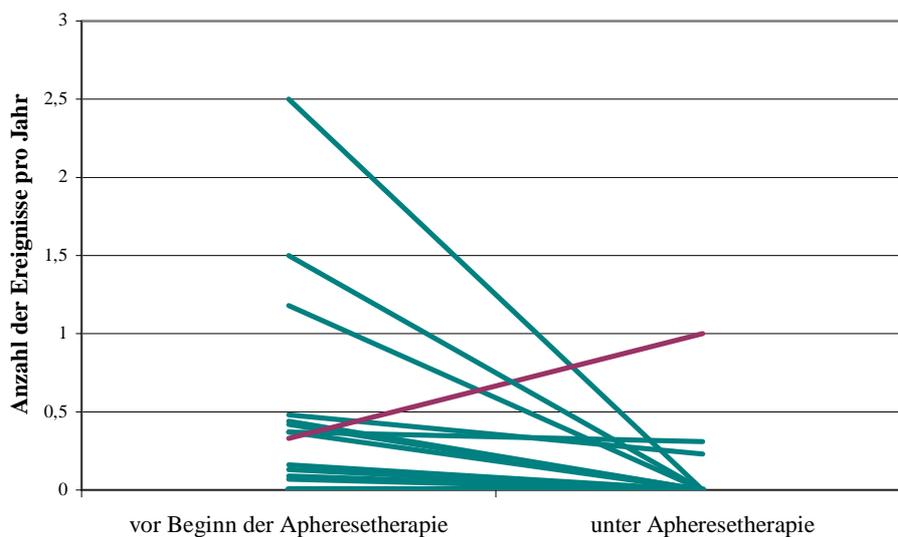


Abbildung 3-13 individuelle Veränderung der Anzahl an Ereignissen pro Jahr vor Beginn der Apheresetherapie und unter Apheresetherapie, $n=15$

Tabelle 3-15 Aufschlüsselung der Ereignisse vor Beginn der Apheresetherapie und unter Apheresetherapie

	Ereignisse vor Beginn der Apheresetherapie	Ereignisse unter Apheresetherapie
Hinterwandinfarkt	9	0
Vorderwandinfarkt	4	0
Myokardinfarkt nicht dokumentierter Lokalisation	3	0
90%-Septalastverschluss ohne Intervention	0	1
Bypassgefäßverschluss	8	1
Stentverschluss ohne Intervention	1	0
Carotisverschluss ohne Intervention	1	1
Summe	26	3
Anzahl betroffener Patienten	13 von 15	3 von 15
Beobachtungszeiträume	3 Jahre (Median, Min.: 8 Monate, Max.: 30 Jahre und 8,5 Monate)	2 Jahre und 5 Monate (Median, Min.: 1 Jahr, Max.: 9 Jahre und 5 Monate)
Summe der Beobachtungsjahre	109 Jahre und 6 Monate	50 Jahre und 4 Monate

3.3.2 Interventionen

Vor Beginn der Apheresetherapie wurden insgesamt 92 Interventionen durchgeführt. Mindestens 2, maximal 19 Interventionen wurden pro Patient gezählt. Bei 8 Patienten wurden 1-5 Interventionen durchgeführt, bei 6 Patienten 6-10 und bei einem Patienten 19.

Bezieht man die Interventionen auf die Beobachtungszeiträume, ergeben sich folgende Daten: Der Median beträgt 1,3 Interventionen pro Patient und Jahr vor Beginn der Apheresetherapie. Minimal wurden 0,07 Interventionen pro Patient und Jahr und maximal 4,71 Interventionen pro Patient und Jahr durchgeführt.

Insgesamt wurden unter Apheresetherapie 17 Interventionen gezählt. Minimal wurden 0, maximal 5 Interventionen pro Patient durchgeführt. Im Vergleich zur Anzahl der Interventionen vor Beginn der Apheresetherapie wurde die Anzahl der Interventionen unter Apheresetherapie bei 13 Patienten reduziert. Bei einem Patienten stieg die Anzahl von 4 auf 5 Interventionen unter Apheresetherapie. Bei einem Patienten war die Anzahl der Interventionen mit 3 sowohl vor Beginn als auch unter Apheresetherapie identisch.

Bei 9 von 15 Patienten wurde unter Apheresetherapie keine Intervention durchgeführt. Dabei

sank die Anzahl der Interventionen bei 2 Patienten von 3 auf 0, bei 2 Patienten von 4 auf 0, bei 2 Patienten von 7 auf 0, bei 2 Patienten von 8 auf 0 und bei einem Patienten von 19 auf 0.

Bei 5 von 15 Patienten sank die Anzahl der Interventionen auf minimal 1 und maximal 4 Interventionen unter Apheresetherapie; bei 2 Patienten sank die Anzahl der Interventionen von 2 beziehungsweise 4 Interventionen vor Beginn der Apheresetherapie auf 1 Intervention unter Apheresetherapie, bei einem Patienten von 7 auf 3 Interventionen und bei einem anderen von 9 auf 4 Interventionen.

Bezieht man diese Werte auf die individuellen Beobachtungszeiträume unter Apheresetherapie, ergibt sich, dass im Median 0 Interventionen pro Patient und Jahr unter Apheresetherapie durchgeführt worden sind. (Min.: 0 Intervention, Max.: 0,9 Interventionen pro Patient und Jahr unter Apheresetherapie). Wie die Abbildung 3-14 veranschaulicht, sank bei 13 von 15 Patienten die jährliche Interventionsrate unter Apheresetherapie. Durch die Apheresetherapie wurde eine hoch signifikante Reduktion der jährlichen Interventionsrate pro Patient erreicht ($p=0,002$).

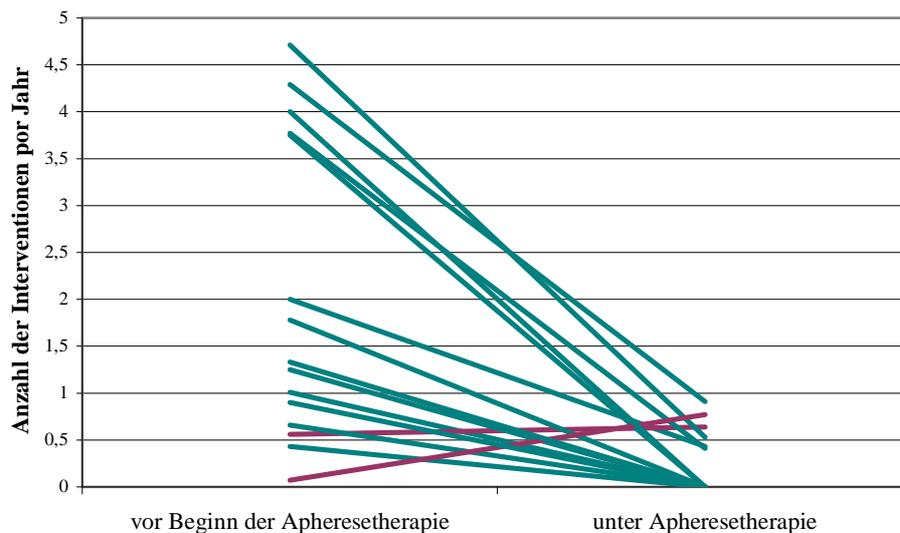


Abbildung 3-14 individuelle Veränderung der Anzahl an Interventionen pro Jahr vor Beginn der Apheresetherapie und unter Apheresetherapie, $n=15$

Abbildung 3-15 und Abbildung 3-16 stellen die Häufigkeitsveränderungen der Ereignisse und Interventionen pro Patient und Jahr unter Apheresetherapie im Vergleich zu den Ereignissen und Interventionen pro Patient und Jahr vor Beginn der Apheresetherapie dar. Die negativen Schwerpunkte bringen die Absenkung der Ereignisse und Interventionen unter Apheresetherapie zum Ausdruck.

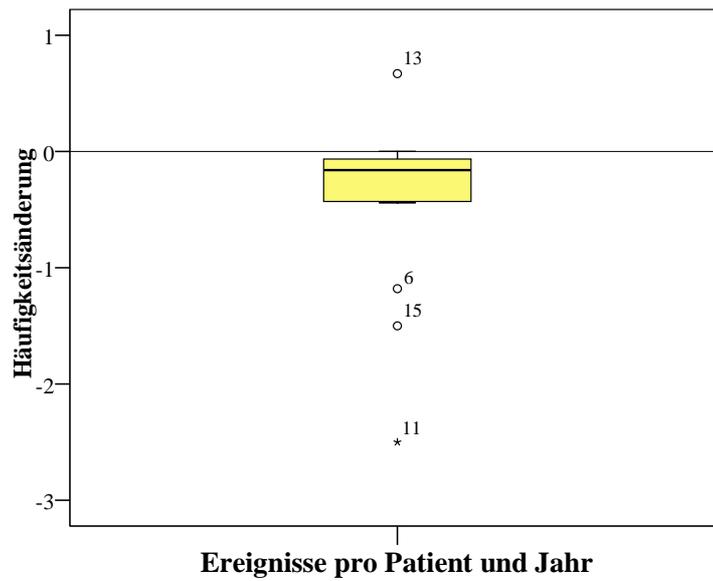


Abbildung 3-15 Tendenzen der Häufigkeitsänderung der Ereignisse pro Patient und Jahr unter Apheresetherapie, n=15

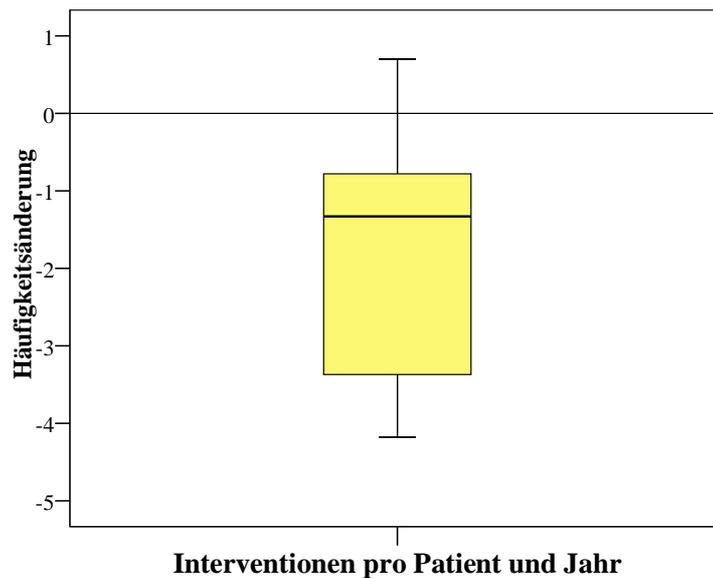


Abbildung 3-16 Tendenzen der Häufigkeitsänderung der Interventionen pro Patient und Jahr unter Apheresetherapie, n=15

Die Abbildung 3-17 illustriert die zeitliche Abfolge der Ereignisse und Intervention im Lebenslauf der 15 Patienten. Es sind sowohl Ereignisse (grüne Punkte) als auch Interventionen (gelbe Punkte) zeitlich den individuellen Verläufen zugeordnet, wobei der Beginn der Apheresetherapie den gemeinsamen Bezugspunkt darstellt. Wie oben beschrieben wird in der

Abbildung deutlich, dass die absolute und relative Anzahl an Ereignissen und Interventionen pro Patient zumeist unter Apheresetherapie geringer ist.

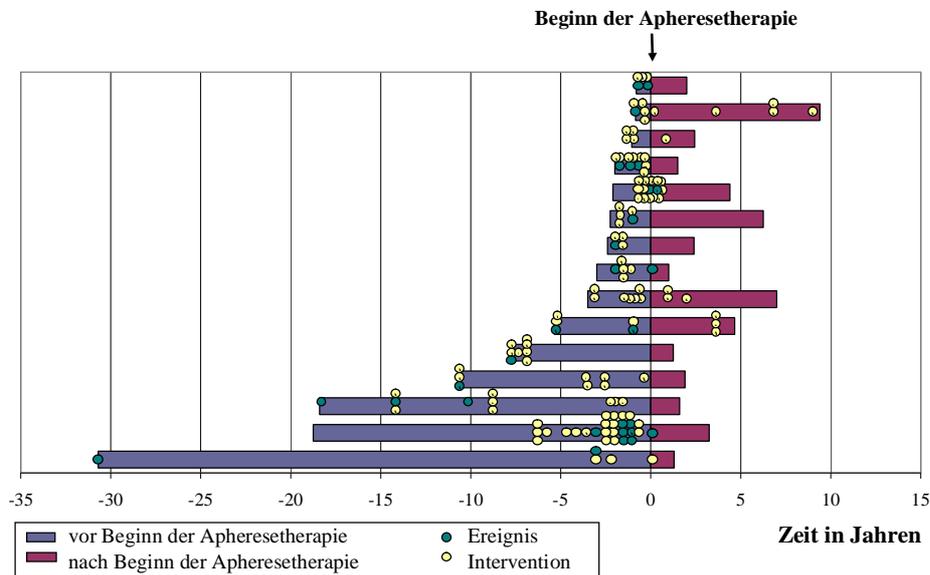


Abbildung 3-17 Zeitliche Abfolge von Ereignissen und Interventionen in der Biographie der 15 Patienten: Der Zeitpunkt Null steht für den Beginn der Apheresetherapie.

In Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17 sind die Interventionen vor Beginn und unter der Apheresetherapie aufgeschlüsselt dargestellt. Vor Beginn der Apheresetherapie fanden insgesamt 92 Interventionen bei einer Fallzahl von 15 statt. 81 von 92 (88 %) Interventionen fanden an den Coronarien beziehungsweise den coronaren Bypässen statt, 4 von 92 (4,35 %) Interventionen an den Carotiden und 7 von 92 (7,6 %) an den Becken-/Beingefäßen. Unter Apheresetherapie fanden 17 Interventionen bei einer Fallzahl von 6 Patienten statt. 15 von 17 (88,2 %) Interventionen entfallen auf die Koronarien beziehungsweise deren Bypässe und jeweils 1 von 17 (5,9 %) auf Interventionen an den Carotiden und Becken-/Beingefäßen.

Tabelle 3-16 Interventionen vor Beginn der Apheresetherapie (n= 15) und unter Apheresetherapie (n=6)

	Interventionen vor Beginn der Apheresetherapie	Interventionen unter Apheresetherapie
Coronare Interventionen	81	15
Karotis-Interventionen	4	1
Becken-/Beingefäßinterventionen	7	1
Summe:	92	17
Anzahl betroffener Patienten	15 von 15	6 von 15
Beobachtungszeiträume	3 Jahre (Median, Min.: 8 Monate, Max.: 30 Jahre und 8,5 Monate)	2 Jahre und 5 Monate (Median, Min.: 1 Jahr, Max.: 9 Jahre und 5 Monate)
Summe der Beobachtungsjahre	109 Jahre und 6 Monate	50 Jahre und 4 Monate

Tabelle 3-17 Detaillierte Aufschlüsselung der Interventionen an den Coronarien, den aortocoronaren Bypassgefäßen, den Carotis-/Becken- und Beingefäßen vor Beginn der Apheresetherapie und unter Apheresetherapie

	Interventionen vor Beginn der Apheresetherapie	Interventionen unter Apheresetherapie
<u>Coronare Rekanalisationen:</u>	<u>43</u>	<u>12</u>
• Primär- PTCA	3	2
• Primär- PTCA und Stentimplantation	22	2
• Primär-Laser-/Rotablation und Stentimplantation	2	0
• Re- PTCA	3	3
• Re- PTCA und Stentimplantation	4	1
• Re- PTCA und Brachytherapie	1	1
• Re- PTCA bei In-Stent-Stenose	0	1
• Re- PTCA und Stentimplantation bei In-Stent-Stenose	4	0
• Frustrane coronare Rekanalisationen	4	2
<u>Bypass- Rekanalisationen:</u>	<u>13</u>	<u>1</u>
• Primär-PTCA	3	0
• Primär-PTCA und Stentimplantation	1	1
• Re-PTCA und Stentimplantation	4	0
• Re-Brachytherapie	5	0
<u>Coronare Revaskularisationen:</u>	<u>25</u>	<u>2</u>
• Primäre-Revaskularisation	19	2
• Re-Revaskularisation	6	0
<u>Karotis-Interventionen:</u>	<u>4</u>	<u>1</u>
• Primär-PTA	1	1
• Primär-Stentimplantation	1	0
• Primär- Thrombendarteriektomie	1	0
• Re-PTA und Stentimplantation	1	0
<u>Interventionen der Becken-/Beingefäße:</u>	<u>7</u>	<u>1</u>
• Primär-PTA	2	0
• Primär-PTA und Stentimplantation	2	1
• Re-PTA und Stentimplantation	1	0
• Re-Rotablation und Lysetherapie	2	0
Summe:	92	17
Anzahl betroffener Patienten	15 von 15	6 von 15
Beobachtungszeiträume	3 Jahre (Median, Min.: 8 Monate, Max.: 30 Jahre und 8,5 Monate)	2 Jahre und 5 Monate (Median, Min.: 1 Jahr, Max.: 9 Jahre und 5 Monate)
Summe der Beobachtungsjahre	109 Jahre und 6 Monate	50 Jahre und 4 Monate

3.4 Änderung der subjektiven Symptomatik

Die Patienten wurden auch zur Änderung ihrer subjektiven pectanginösen Symptomatik im Verlauf der Apheresetherapie befragt.

11 Patienten gaben zum Zeitpunkt der Befragung in den Jahren 2006 bis zum Juli 2007 an, dass die subjektive Symptomatik sich unter der Apheresetherapie nicht verändert habe. 2 Patienten empfanden eine Verschlechterung und 2 Patienten beschrieben eine Besserung der Symptomatik. 8 Patienten konnten ihren Arbeitsalltag uneingeschränkt meistern. 5 Patienten waren arbeitsunfähig und 2 Patienten berentet. 10 Patienten fühlten sich im Alltag nicht eingeschränkt, 5 Patienten dagegen teilweise.

3.5 Nebenwirkungen der Apheresetherapie

Im Verlauf der Anwendungsbeobachtung kam es zu keinen gravierenden Nebenwirkungen wie beispielsweise anaphylaktischen Reaktionen, die zu einem Absetzen der Apheresetherapie geführt hätten. Bei seltenen hypotonen Reaktionen wurde die einzelne Apheresesitzung frühzeitig beendet.

3.6 Fallberichte

Im Folgenden werden Krankheitsverläufe unter 14-tägig durchgeführter beziehungsweise unterbrochener Apheresetherapie ausgewertet, welche bisher in der Untersuchungseinheit nicht berücksichtigt wurden (siehe Kapitel 2.1). An letzter Stelle folgt eine Einzelfalldarstellung.

3.6.1 Klinischer Verlauf unter 14-tägig durchgeführter Apheresetherapie

Regulär wurden in der Lipidambulanz Patienten mit einer isolierten Hyperlipoproteinämie(a) mit einer wöchentlichen Apheresetherapie behandelt. Aus Kostengründen konnte bei einem 55-jährigen männlichen Patienten die Apherese nur in 14-tägigem Abstand erfolgen. Allein aus diesem Grund wurde er aus der vorliegenden Anwendungsbeobachtung ausgeschlossen.

Vor Beginn seiner Apheresetherapie wurden 3 Ereignisse und 2 Interventionen innerhalb von 9 Monaten, die auch den Beobachtungszeitraum vor Beginn der Apherese darstellen, dokumentiert.

Unter Apheresetherapie, die seit 12 Jahren und 10 Monaten durchgeführt wurde, traten weder Ereignisse noch Interventionen auf, was per definitionem einen Erfolg darstellt.

3.6.2 Klinischer Verlauf bei unterbrochener Apheresetherapie

Bei 3 Patienten, die ebenfalls den Einschlusskriterien entsprachen, musste die Apheresetherapie wegen der fehlenden Kostenübernahme bei 2 Patienten einmal und bei einem Patienten zweimal unterbrochen werden, so dass sie nicht in die Gesamtauswertung aufgenommen werden konnten. Wie die Abbildung 3-18 veranschaulicht, ergaben sich Aphereseunterbrechungen von minimal einem Jahr bis maximal 3 Jahren und 4 Monaten.

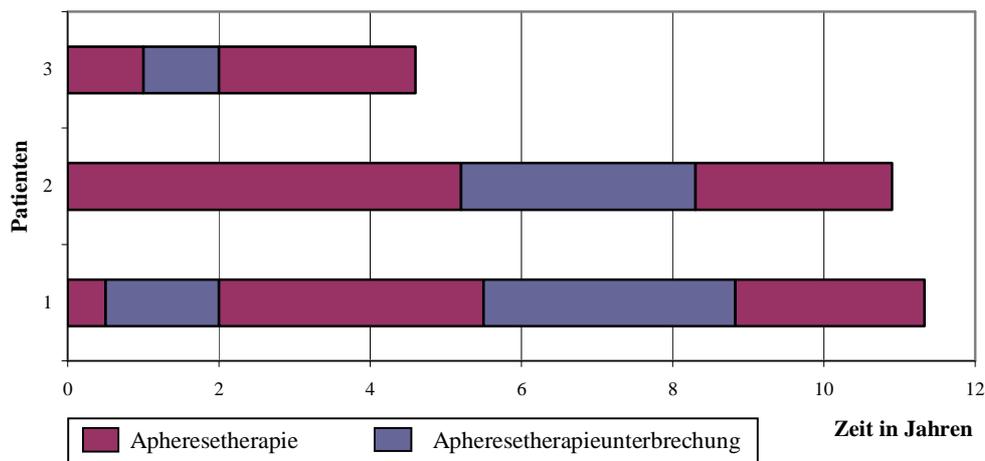


Abbildung 3-18 Dauer der Apheresetherapie mit Unterbrechungen

Vor Apheresebeginn wurde ein Patient 3 Jahre und 5 Monate, ein anderer 5 Jahre und 7 Monate und der dritte Patient 12 Jahre und 3 Monate beobachtet.

3.6.2.1 Ereignisse

Vor Beginn der Apheresetherapie wurde bei 2 Patienten jeweils 1 Bypassverschluss festgestellt.

Betrachtet man diese Ergebnisse bezogen auf die jeweiligen Beobachtungszeiträume vor Beginn der Apheresetherapie, so ergeben sich Ereignisraten von 0, 0,08 und 0,29 pro Patient und Jahr.

Während der Zeiträume, in denen die Apheresetherapie stattfand, wurden 3 Bypassverschlüsse bei 2 Patienten festgestellt. Alle 3 Bypassverschlüsse ereigneten sich in den Apheresetherapiephasen nach einer Apheresetherapieunterbrechung. Bei einem Patienten traten die Verschlüsse 2 Jahre und 2 Monate nach Wiederaufnahme der Apheresetherapie und bei dem zweiten Patienten 2 Jahre nach Wiederaufnahme der Apheresetherapie (nach 2 Therapieunterbrechungen) auf. Bei einem Patienten trat kein Ereignis unter Apheresetherapie auf. Bezogen auf die Beobachtungszeiträume ab Beginn der ersten Apherese bis zum Abschluss der Anwendungsbeobachtung ergeben sich so jährliche Ereignisraten von 0, 0,09 und 0,18 Ereignissen pro Patient und Jahr.

Während der Aphereseunterbrechungen traten keine kardiovaskulären Ereignisse auf. Bei einem Patienten (siehe Patient 3 in Abbildung 3-18) mit bekanntem intermittierendem Vorhofflimmern trat im ersten Jahr der Apheresetherapie keine Herzrhythmusstörung auf. Im folgenden Jahr ohne Apheresetherapie kam es viermal zu symptomatischem Vorhofflimmern. Im November 2004 wurde die Apheresetherapie wieder aufgenommen. Im Dezember 2004 trat letztmalig eine absolute Arrhythmie auf, die am 13. Januar 2005 kardiovertiert wurde. Seitdem (2,5 Jahre) besteht ein stabiler Sinusrhythmus.

3.6.2.2 Interventionen

In der Zeit *vor dem Beginn der ersten Apheresebehandlung* wurden 10 Interventionen durchgeführt. Dazu zählen eine primäre PTCA sowie neunmal die Anlage von Bypässen. Im Median wurden 3 Interventionen pro Patient (Min.: 3, Max.: 4 Interventionen) durchgeführt. Betrachtet man die Interventionen bezogen auf die Beobachtungszeiträume vor Beginn der Apheresetherapie, ergeben sich Interventionsraten von 0,32, 0,54 und 0,88 pro Patient und Jahr.

Unter Apheresetherapie erfolgten 5 Interventionen: 1 primäre Stentimplantation nach PTCA, eine Re-PTCA eines schon behandelten Gefäßes, 1 Re-PTCA mit Stentimplantation bei In-Stent-Stenose sowie 2 frustrane Rekanalisationsversuche. Bei dem ersten Patienten wurde keine Intervention durchgeführt. Bei dem zweiten Patienten wurden 2 Interventionen durchgeführt, wobei die erste Re-PTCA 5 Monate nach Beginn der ersten Apherese stattfand und die zweite Intervention (frustrane PTCA) 2 Jahre nach Beginn der Apheresetherapiephase nach 2 Apheresetherapieunterbrechungen stattfand. Bei dem dritten Patienten fanden die 3

Interventionen in der Apheresetherapiephase nach der Apheresetherapieunterbrechung nach 6 Monaten, 9 Monaten und 2 Jahren und 2 Monaten statt. Bezogen auf die Beobachtungszeiträume ergeben sich so jährliche Interventionsraten von 0, 0,18 und 0,28 Interventionen pro Patient und Jahr.

Während der Aphereseunterbrechungen wurden keine Interventionen durchgeführt. Die Abbildung 3-19 illustriert die zeitliche Abfolge der Ereignisse und Intervention im Lebenslauf der 3 Patienten.

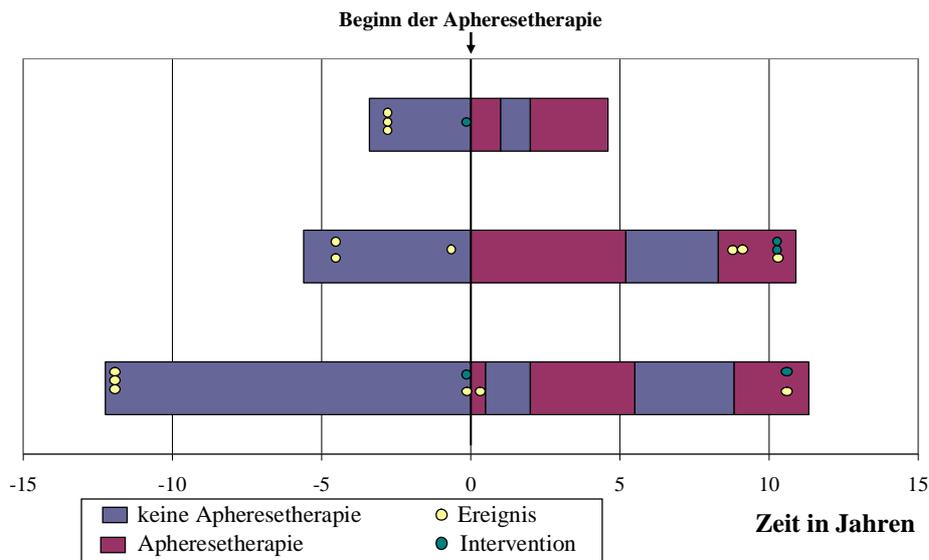


Abbildung 3-19 Zeitliche Einordnung der Ereignisse und Interventionen: Der Zeitpunkt Null bezeichnet den Beginn der Apheresetherapie.

3.6.3 Einzelfalldarstellung

Die Patientin mit der höchsten Anzahl an Ereignissen und Interventionen aus der gesamten Untersuchungseinheit soll hier auch gesondert vorgestellt werden. Die bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung 59-jährige Patientin leidet unter einer kombinierten Hyperlipoproteinämie (Typ III nach Fredrickson) bei Homozygotie für ApoE 2 und einer Hyperlipoproteinämie(a). Rückblickend traten im Alter von Ende 20 Jahren erste pektanginöse Beschwerden auf. Im 42. Lebensjahr ergab die erste Koronarangiographie eine koronare 1-Gefäß-Krankheit (Ramus circumflexus). Mit 50 Jahren musste die Patientin sich erstmals einer Bypassoperation unterziehen. Es wurden je ein ACVB auf den ersten Diagonalast und auf den Ramus interventrikularis posterior sowie die linke Arteria mammaria interna auf die linke

Herzkranzarterie gelegt. Innerhalb von 4 Jahren wurden 11 perkutane transluminale Koronarangioplastien des ACVB auf den Ramus interventrikularis posterior notwendig. Fünfmal wurde ein Stent implantiert, einmal erfolgte eine Brachytherapie. Die Patientin erlitt in dieser Zeit mit 53 Jahren einen Hinterwandinfarkt, obwohl LDL-Cholesterin und Triglyzeride durch die Therapie mit Atorvastatin 20 mg und Lipidil-Ter in Normbereiche gesenkt waren und formal eine isolierte Hyperlipoproteinämie(a) vor Beginn der Apheresetherapie bestand. Bei Verschlüssen der ACVB auf dem ersten Diagonalast, auf dem Ramus interventricularis posterior und der LIMA auf dem Ramus interventricularis anterior wurden im 54. Lebensjahr alle drei Bypässe erneut angelegt. Da 3 Monate später diese wiederum verschlossen waren, wurde die Arteria gastroepiploica auf den Ramus interventricularis posterior gelegt. Wegen eines postpunktionalen Arteria-femoralis-communis-Verschlusses links nach multiplen Koronarangiographien wurde dieser 2 Monate später, im Februar 2003, ballondilatiert. Eine gleichzeitig durchgeführte Koronarangiographie zeigte den Ramus interventricularis anterior und den Ramus circumflexus sowie den Arteria gastroepiploica-Graft offen. Am 3.03.2004 wurde die dann 56-jährige Patientin erstmals mittels Apherese therapiert. Nach 3 Jahren und 3 Monaten sind weder Ereignisse aufgetreten noch kardiovaskuläre Interventionen erforderlich geworden. 1 Monat nach Beginn der Apheresetherapie wurde der Verschluss der rechten Arteria carotis communis diagnostiziert, der bei guter Versorgung durch die Gegenseite und ohne Klinik nicht interventionell angegangen worden ist. Eine Kontrollkoronarangiographie nach einem Jahr und 8 Monaten nach Apheresebeginn hat einen stabilen Befund ohne Interventionsnotwendigkeit ergeben.

4 Diskussion

Ziel der Arbeit war es, den Effekt der Lipid-Apherese auf den Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen bei einer größeren Zahl von Patienten mit isolierter Hyperlipidämie(a) zu erfassen und auszuwerten. Als Verlaufsparemeter dienten schwere zerebrovaskuläre, peripher-arterielle und kardiale Ereignisse (MACE), womit kardialer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Gefäßverschlüsse zusammengefasst wurden, sowie Revaskularisationen und Rekanalisationen sowohl vor wie auch ab Beginn der Lipid-Apherese. Weiterhin sollte die Effektivität der Apherese in Bezug auf die Absenkungen der Lipidparameter, insbesondere von Lipoprotein(a), ausgewertet werden.

Die Mehrzahl der Patienten ist männlich (87 %), was der Relation der bisher größten deutschlandweiten Datenauswertung zum Verlauf von MACE unter Apheresetherapie bei Patienten mit erhöhtem Lipoprotein(a) entspricht (71,7 %, (Jaeger 2009)). Bei 14 von 15 Patienten trat die kardiovaskuläre Krankheit vorzeitig auf, worunter eine Manifestation bei Männern vor dem 55. Lebensjahr und bei Frauen vor dem 65. Lebensjahr verstanden wird. Im Median hat sich die kardiovaskuläre Krankheit im 42. Lebensjahr manifestiert (minimal im 32. Lebensjahr), was den Einfluss einer Hyperlipoproteinämie(a) auf das frühzeitige Entstehen und die vorzeitige Manifestation einer kardiovaskulären Krankheit im Gegensatz zur sonstigen Altersverteilung beispielsweise der koronaren Herzkrankheit erneut bestätigt. Bei den deutschlandweiten Daten lag das Alter bei Erstmanifestation im Mittel bei 48,8 Jahren und die Streubreite war größer (16 – 73 Jahre). Dies dürfte einerseits auf die größere Patientenzahl und andererseits auf die etwas weiter gefassten Einschlusskriterien zurückzuführen sein. Beispielsweise waren 4 terminal niereninsuffiziente Patienten (3,3 %) und 19 (15,8 %) Typ 1 und Typ 2 Diabetiker in die Untersuchung von Jaeger et al. eingeschlossen, ohne dass der Einfluss von Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus auf die Lipidwerte oder den Verlauf der MACE aufgeschlüsselt wäre.

Basierend auf den Ergebnissen im Kapitel 3 sollen folgende Punkte diskutiert werden:

1. Zu erwartende Effekte der konservativen und medikamentösen Therapie
2. Effektivität der Apheresetherapie in Bezug auf die Absenkungen der Lipidparameter
3. Effektivität der Apheresetherapie auf den Verlauf kardiovaskulärer Krankheiten
4. Methodische Grenzen und Einflussgrößen der Arbeit

4.1 Effekte der konservativen und medikamentösen Therapie auf die Lipidwerte

Das Risikomanagement in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Krankheiten umfasst alle modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchverhalten, Ernährung, Übergewicht, körperliche Aktivität, Hypertonus, Diabetes mellitus und Lipoproteine. Im Folgenden sollen die möglichen Effekte und Ziele der Lebensstilveränderungen und der medikamentösen Therapie diskutiert werden.

4.1.1 Nikotinkarenz

Spätestens seit Antragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie hat keiner der 15 Patienten mehr geraucht. 12 von 15 Patienten waren früher Raucher, was über dem Bundesdurchschnitt von 18,9 % liegt (Microzensus 2005). Schätzungen, nach welcher Zeit das Risiko von ehemaligen Rauchern, an einem KHK-bedingten Tod zu sterben, dem von Nichtrauchern ähnelt, variieren von 2 bis über 30 Jahre (Dobson 1991; Kawachi 1994; McElduff 1998; Qiao 2000). In einem 20 Studien umfassenden Review mit einer Nachbeobachtungszeit zwischen 3 und 7 Jahren wurde eine Reduktion um 36 % (relatives Risiko: 0,64, 95 % Konfidenzintervall: 0,58 - 0,71) des rohen relativen Mortalitätsrisikos für Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die mit dem Rauchen aufgehört hatten, im Vergleich zu Patienten, die das Rauchen fortgeführt hatten, beschrieben (Critchley 2003). Die Frage, wie schnell das Mortalitätsrisiko reduziert wurde, konnte das Review nicht beantworten. Andere Einflussgrößen wie das Alter, Population oder Qualitätsaspekte schienen die Ergebnisse nicht zu beeinflussen. Die adjustierten Risikoschätzungen unterschieden sich nicht stark von den rohen relativen Risikoschätzungen.

Die prospektive bevölkerungsbezogene Kohortenstudie „Heinz Nixdorf Recall Study“ wertete die anamnestischen Daten und das durch Electron Beam Computerized Tomography gemessene Ausmaß der koronaren Kalzifizierung (coronary artery calcium, CAC) von 4078 asymptomatischen Individuen aus dem Ruhrgebiet aus. Dabei zeigte sich, dass die Akkumulation von Koronarkalk durch Rauchen erhöht wird, nach Beendigung des Nikotinkonsums fällt und noch für eine lange Zeit persistiert. Das Rauchen von 20 Zigaretten pro Tag seit dem 16. Lebensjahr ist mit einer CAC-Last assoziiert, die ansonsten bei 10 Jahre älteren Nichtrauchern gefunden wird. Das Beenden des Nikotinabusus mit 45, 55 oder 65 Jahren führt zu einer CAC-

Last im Alter von 75 Jahren, die bei weiterem Rauchen 9, 6 oder 3 Jahre früher erreicht worden wäre (Jöckel 2008).

Die Leitlinien aller Gesellschaften, die sich mit kardiovaskulären Krankheiten befassen, formulieren ausdrücklich das Ziel der Nikotinkarenz und der Expositionsvermeidung von Tabakrauch in der Primärprävention und Sekundärprävention (z.B. American Heart Association/American College of Cardiology (Smith 2006)).

Erfreulicherweise haben alle Patienten dieser Anwendungsbeobachtung den Nikotinabusus spätestens bei Antragstellung auf Kostenübernahme der Aphereseherapie beendet. Die nun im Verlauf nachlassenden negativen Effekte auf den kardiovaskulären Gesundheitszustand sind weder von den positiven Effekten der konservativen und medikamentösen Therapie noch von denen der Aphereseherapie klar abgrenzbar und gehen daher nicht in die Berechnungen dieser Arbeit mit ein.

4.1.2 Ernährung

Die American Heart Association hat 2006 für alle Patienten mit kardiovaskulärer Krankheit folgende Diät bezüglich des Lipidmanagements empfohlen (Smith 2006):

- Reduktion der Aufnahme gesättigter Fettsäuren (auf < 7 % der Gesamtkalorienzahl), trans-Fettsäuren und Cholesterin (bis zu 200 mg/d), Evidenzgrad I(B),
- Zusatz von pflanzlichen Sterolen und Stanolen (2 g/d) und viskosen Ballaststoffen (> 10 g/d), um LDL-Cholesterin weiter zu senken, und
- erhöhter Konsum von Omega-3-Fettsäuren in Form von Fisch oder in Kapselform (1 g/d zur Risikoreduktion, zur Behandlung von erhöhten Triglyzeriden sind höhere Dosen notwendig), Evidenzgrad IIb(B).

Die reduzierte Aufnahme gesättigter Fettsäuren über eine Periode von mindestens 2 Jahren bei Patienten mit Angina pectoris oder einem Myokardinfarkt in der Anamnese führt zu einer geringen aber potenziell wesentlichen Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse (Hooper 2001).

Ein Review von 2010 unterstrich noch einmal den positiven Effekt von Omega-3-Fettsäuren in der Primär- und Sekundärprävention koronarer Herzkrankheit und plötzlichen Herztodes. Auch die Restenoserate nach PTCA kann durch Einnahme von Omega-3-Fettsäuren um 14 % gesenkt

werden (Di Minno 2010).

Antioxidierende Vitamine zeigen keinen Schutz vor KHK-bedingter Morbidität oder Mortalität (Lonn 1997; Mead 2006). Auch Zusatz von Vitamin E in der Sekundärprävention beeinflusst das Gesamtmortalitätsrisiko oder den koronaren Herztod nicht positiv (Shekelle 2004). Im Gegenteil: Eine Hochdosistherapie scheint das Risiko der Gesamtmortalität sogar zu erhöhen und sollte daher vermieden werden (Miller 2005).

Alle Patienten dieser Arbeit haben eine Diätberatung analog zu diesen Leitlinien erhalten. 13 von 15 Patienten gaben an, eine cholesterinarme, fettmodifizierte Diät einzuhalten. Diese anamnestische Aussage kann jedoch nicht überprüft werden.

4.1.3 Sportliche Betätigung

Körperliche Aktivität kann insbesondere bei KHK-Patienten die Lebensqualität positiv beeinflussen. In Metaanalysen reduzierte sich die kardiale Mortalität bei regelmäßiger körperlicher Aktivität nach einem Myokardinfarkt um 20 % (O' Connor 1989). Ebenso sinkt die Gesamtmortalität um 20 % (Taylor 2004). Regelmäßige sportliche Aktivitäten beeinflussen kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie erhöhte Triglyzeride, erniedrigtes HDL-Cholesterin, arterieller Hypertonus, Glucoseintoleranz, Adipositas, Rauchverhalten und inflammatorische Prozesse positiv; auch die endothelvermittelte Vasodilatation wird verbessert (Hambrecht 2000; Thompson 2003). Täglich sportliche Betätigung und Gewichtsmanagement sind deshalb als unverzichtbarer Bestandteil der Sekundärprävention in den gängigen Leitlinien implementiert (Evidenzgrad I(B), (Smith 2006)).

Vor sportlicher Aktivität ist eine Risikostratifizierung mit Anamnese und einem Belastungstest notwendig. Hochrisikopatienten soll ein Training unter ärztlicher Aufsicht empfohlen werden. Alle anderen KHK-Patienten sollten zu einem 30–60 minütigen aeroben Training von moderater Intensität an 5, besser 7 Tagen pro Woche motiviert werden (Evidenzgrad I(B), (Pflumm 2008; Smith 2006)).

In der Befragung gaben 11 Patienten an, regelmäßig Sport zu treiben. Zwei Patienten gaben an, unregelmäßig Sport zu treiben und zwei Patienten gaben an, gar keinen Sport zu treiben. Auch hier kann die Compliance der Patienten nicht überprüft werden. Die nominale Datenerhebung verhindert eine genauere Analyse.

4.1.4 Übergewicht

Ein zu hohes Körpergewicht ist mit einer erhöhten gesamten und kardiovaskulär bedingten Mortalität und Morbidität assoziiert, welche über einen erhöhten Blutdruck, einen erhöhten Cholesterinserumspiegel, erniedrigtes HDL-Cholesterin und eine höhere Wahrscheinlichkeit, einen Diabetes zu entwickeln, bedingt ist. Alberti hat die drei unterschiedlichen Definitionen der WHO, der American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute und der International Diabetes Federation zu einer Definition des Metabolischen Syndroms vereinheitlicht. Die zentrale Adipositas mit einem erhöhten Taillenumfang ist 1 von 5 gleichwertigen Diagnosekriterien. Die weiteren Kriterien sind erhöhte Triglyzeride, niedriges HDL-Cholesterin, erhöhter Blutdruck und erhöhter Nüchtern-Blutzucker oder manifester Diabetes mellitus. Bei Vorhandensein von 3 Kriterien ist die Definition eines Metabolischen Syndroms erfüllt. Die Festlegung des Grenzwertes des Taillenumfanges ist kompliziert und erfolgt Populations- und Länderspezifisch (Alberti 2009). Im Update der Leitlinien der European Society of Cardiology wird adipösen Patienten ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) eine Gewichtsreduktion empfohlen und Patienten mit einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m^2 angeraten. Männer mit einem Taillenumfang von 94 -102 cm und Frauen mit einem Taillenumfang zwischen 80 - 88 cm sollten ihr Gewicht nicht steigern. Eine Gewichtsabnahme wird Patienten mit höheren Umfängen angeraten. Eine Einschränkung der Kalorienzufuhr und regelmäßige sportliche Betätigung sind Ecksteine der Gewichtskontrolle. Ein Effekt der Verbesserung des Fettmetabolismus tritt bei körperlicher Betätigung bereits vor dem Effekt der Gewichtsreduktion ein (Graham 2007).

Übergewicht ($\text{BMI} > 25$) und Adipositas ($\text{BMI} > 30$) sind in Deutschland weit verbreitet. Das zeigen sowohl die Ergebnisse des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 und des Mikrozensus 2003 als auch die aktuellen Daten des Telefonischen Gesundheitssurveys 2003 (siehe Abbildung 4-1, (Mensink 2005)). In der Bevölkerung ab 18 Jahren sind etwa die Hälfte der Männer und ein Drittel der Frauen übergewichtig; 17 Prozent der Männer und 20 Prozent der Frauen sind adipös. Lediglich ein Drittel der erwachsenen Männer wäre demnach als normalgewichtig einzustufen, bei den erwachsenen Frauen ist es knapp die Hälfte. Übergewicht und Adipositas nehmen mit steigendem Lebensalter zu. Ab dem 60. Lebensjahr sind vier von fünf Männern und Frauen übergewichtig oder adipös.

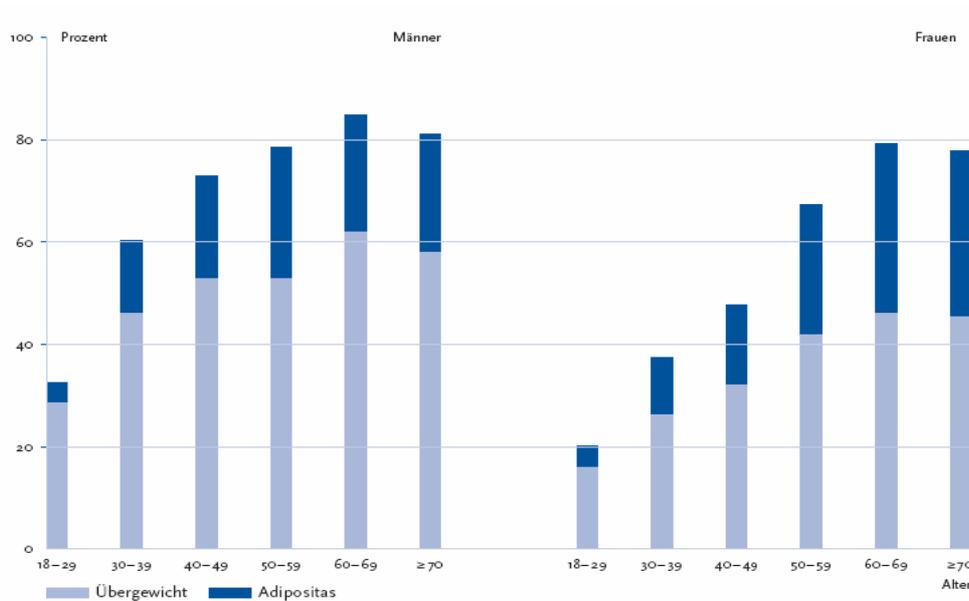


Abbildung 4-1 Verbreitung von Übergewicht und Adipositas nach Alter und Geschlecht aus dem Gesundheitssurveybericht von 2003 (Mensink 2005)

Zum Zeitpunkt der Antragstellung waren 11 Patienten übergewichtig und ein Patient adipös. Im Verlauf der Apheresetherapie sank der Anteil an übergewichtigen Patienten auf 6 und der Anteil an Patienten mit Adipositas I° stieg auf 7 von insgesamt 15 Patienten. Aufgrund der geringen Fallzahl und der großen Spannweite der Altersangaben ist ein Vergleich mit den Gesundheitssurveydaten nicht sinnvoll. Mögliche Erklärungen für den beobachteten Trend zur Gewichtszunahme könnten die abnehmende Muskelmasse bei steigendem Alter und eine eingeschränkte Mobilität durch eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit sein. Die Angaben zum Ernährungs- und Bewegungsverhalten müssen wahrscheinlich kritisch hinterfragt werden. Möglicherweise konnte die bei vielen Patienten initial bestehende maximale Motivation zur Lebensstilveränderung mit Gewichtskontrolle nicht beibehalten werden.

4.1.5 Medikamentöse Therapie

Neben den *therapeutischen Lebensstilveränderungen* wie sportlicher Betätigung, Gewichtskontrolle und einer cholesterinreduzierten, fettmodifizierten und zuckerreduzierten Ernährung kamen folgende lipidsenkende medikamentöse Ansätze zur Anwendung:

Statine, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-(HMG-CoA-Reduktase)-

Inhibitoren wurden als Eckstein der lipidsenkenden Medikation bei allen Patienten eingesetzt. Sie senken das LDL-Cholesterin um 18 – 55 %, Triglyzeride um 7 – 30 % und steigern HDL-Cholesterin um 5 – 15 % (NCEP 2001). Obwohl Lipoprotein(a)-Partikel zu 45 % aus LDL-Cholesterin bestehen, wird durch eine Statintherapie nur das LDL-Cholesterin im Serum und nicht im Lipoprotein(a) reduziert und die Lipoprotein(a)-Plasmakonzentrationen bleiben unbeeinflusst (Scanu 2002). Daher ist davon auszugehen, dass bei Patienten mit erhöhten Lipoprotein(a)-Plasmaspiegeln und moderat erhöhtem LDL-Cholesterin die LDL-Cholesterin-senkende Wirkung der Statine im Vergleich zu Patienten mit niedrigem Lipoprotein(a) maskiert wird (Kronenberg 2004). Auch der ApoE-Genotyp beeinflusst die Statinwirkung: Bei ApoE 2-Trägern fällt die Reduktion des LDL-Cholesterins durch eine Statinmedikation größer aus als bei homozygoten ApoE 3-Trägern, die wiederum in einem höheren Ausmaß als homozygote ApoE 4-Träger von der Therapie profitieren (Nieminen 2008).

Die 4444 Patienten mit KHK und Gesamtcholesterinerhöhung einschließende Scandinavian Simvastatin Survival Studie (4S, (Berg 1997)) untersuchte den Effekt der Statin-Monotherapie bei Patienten mit erhöhten Lipoprotein(a)-Spiegeln. Die Lipoprotein(a)-Spiegel waren in der KHK-Population auffallend höher als bei gesunden Skandinaviern. In der Simvastatin- und in der Placebogruppe hatten Probanden mit höheren Lipoprotein(a)-Spiegeln eine doppelt so hohe Rate an wiederkehrenden Ereignissen, wie Probanden mit niedrigen Spiegeln. Insgesamt lag die relative Reduktion der Gesamtmortalität unter Simvastatin bei 30 %. Die Reduktion von Todesfällen war bei Patienten mit moderat erhöhtem Lipoprotein(a) (2. Quartil) viel höher (58 %) als bei Patienten mit Lipoprotein(a)-Werten im obersten Quartil (14 %). Im ersten Quartil gab es keinen Unterschied, weshalb, bleibt unklar. Die 4S-Ergebnisse demonstrieren klar die Grenzen einer Statinmonotherapie bei Patienten mit gleichzeitiger LDL-Cholesterin- und Lipoprotein(a)-Erhöhung (Enas 2006).

Ezetimib, ein Cholesterin-Absorptions-Hemmer, erzielte in der randomisierten Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness (EASE) Studie an 3030 Individuen eine zusätzliche Senkung von LDL-Cholesterin um 25,8 % in Kombination mit einem Statin. Dadurch erreichten 71 % der Patienten ihre nach dem National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) geforderten LDL-Cholesterin-Zielwerte, was durch eine Statinmonotherapie nicht möglich gewesen ist. Ebenso konnten Triglyzeride um 12,8 %, non-HDL-Cholesterin um 23,5 % und Apolipoprotein B um 19,4 % signifikant gesenkt werden. HDL-Cholesterin stieg um lediglich 1,3 % an (Pearson 2005). Die laufende IMPROVE-IT („Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial“) mit 18000 Teilnehmern soll ermitteln, ob die

Kombination aus Ezetimib und Simvastatin zu einer weiteren Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes bei Patientin mit akutem Koronarsyndrom im Vergleich zu einer Simvastatin-Monotherapie führt (Cannon 2008). SHARP (Study of Heart and Renal Protection) untersucht den Einfluss von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen. Erste Ergebnisse, die die Effektivität und Sicherheit der Medikamentenkombination bei der Senkung von LDL-Cholesterin belegen, wurden bereits veröffentlicht (Sharp Collaborative Group 2010). Auf der 43. Jahrestagung der American Society of Nephrology 2010 wurde über eine hoch signifikante Reduktion des Risikos für ein erstes schweres vaskuläres Ereignis um 15,3 % durch eine Therapie mit Ezetimib/ Simvastatin 10/20 mg im Vergleich zu Placebo berichtet (Journal MED 2010).

Fenofibrat gehört einer Medikamentenklasse an, deren Effekt auf der Aktivierung des Peroxisomen-Proliferator-Aktivator Rezeptors α beruht. Der aktivierte Rezeptor stimuliert die Genexpression von verschiedenen Enzymen, die den Fettsäure- und Lipoproteinmetabolismus regulieren. So kommt es über verschiedene Regelmechanismen zu einer Senkung der Triglyzerid- und LDL-Cholesterin-Serumspiegel und zu einer Erhöhung der HDL-Cholesterin-Serumkonzentration. Pleiotrophe Effekte sind eine verbesserte Endothelfunktion und Anstoßung anti-inflammatorischer Aktivitäten (Farnier 2008). Abhängig von den Ausgangswerten senkt Fenofibrat in einer Dosierung von 200 mg Triglyzeride um 20 - 50 %, LDL-Cholesterin um 5 - 20 % und steigert HDL-Cholesterin um 10 - 20 % (NCEP 2001). Bei normalen Triglyzeridwerten kann Fenofibrat LDL-Cholesterin bis zu 20 % senken, jedoch fällt die Reduzierung bei einer „gemischten Hypertriglyzeridämie“ generell geringer aus (Farnier 2008). Bei Hochrisiko-Patienten, die nicht ihre non-HDL-Cholesterin-Zielwerte erreichen sowie hohe Triglyzerid- oder niedrige HDL-Cholesterin-Werte haben, kann eine Kombination aus einem Statin und Fenofibrat alle Lipidwerte außer einer Hyperlipoproteinämie(a) verbessern. Bei schweren gemischten Hyperlipidämien, wenn die LDL-Cholesterin- und non-HDL-Cholesterin-Zielwerte nicht erreicht werden, kann die Dreifach-Kombination aus Statin, Ezetimib und Fenofibrat genutzt werden, um hohe Dosierungen von Statinen und somit dosisabhängige Nebenwirkungen wie Myopathien und Rhabdomyolyse zu vermeiden (Farnier 2008).

In der vorliegenden Arbeit wurde *Nikotinsäure* bis zum Zeitpunkt der Antragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie in nur 3 Fällen und mit unzureichendem Erfolg eingesetzt. Zu dem Zeitpunkt der Zulassung von Niaspan auf dem Markt, wurde bei allen Patienten ein Therapieversuch mit Niaspan gestartet. Bei Abschluss der

Anwendungsbeobachtung wurden jedoch nur 6 Patienten mit Niaspan bis zu einer Maximal-Dosierung von 2000 mg behandelt, da bei den übrigen Patienten wegen der Nebenwirkungen wie Flush und gastrointestinale Symptome die Therapie abgebrochen werden musste. Unter Kombinationstherapie mit Nikotinsäure konnte keine Senkung der Prä-Apheresewerte von Lipoprotein(a) < 60 mg/dl erreicht werden, so dass die Lipid-Apherese hätte beendet werden können. Auch, wenn keine Daten zur Absenkung hoher Ausgangswerte vorliegen, geschweige denn Endpunktdaten, hat der Gemeinsame Bundesausschuss 2008 einen dreimonatigen Therapieversuch mit Niaspan vor Beginn einer Apheresetherapie gefordert (GBA 2008). Die in Kapitel 1.1.9.1 erwähnte NICOLa Studie untersucht derzeit den Effekt von Niacin auf Lipoprotein(a)-Werte > 30 mg/dl.

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass eine Auswertung des Effektes der konservativen und medikamentösen Therapie auf die Lipoprotein(a)-Werte in dieser Anwendungsbeobachtung nur sehr eingeschränkt möglich ist.

Erstens unterlagen die Patienten keiner vergleichbaren, über den Beobachtungszeitraum konstanten, medikamentösen Therapie. Die medikamentöse Therapie wurde im Verlauf immer wieder den neuen Lipidzielwerten, neuen therapeutischen Optionen und den subjektiven Verträglichkeiten angepasst. Auch im Verlauf der Apheresetherapie erfolgten Optimierungen der medikamentösen Therapie, deren Effekte schwer von denen der Apheresetherapie abzugrenzen sind.

Zweitens ist die Untersuchungseinheit stark seligiert. Von 39 Patienten, die unter anderem wegen einer Hyperlipoproteinämie(a) in der Lipidambulanz behandelt wurden, konnten nur 15 in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen werden. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen die konservative und medikamentöse Therapie zu einer isolierten Hyperlipoproteinämie(a) geführt hat. 8 Patienten wurden daher wegen des Verfehlens der Zielbereiche ausgeschlossen. 12 Patienten erhielten keine Apheresetherapie, beziehungsweise erst seit kurzer Zeit (< 1 Jahr) oder nur sehr unregelmäßig (Selbstzahler) und wurden in der Beobachtung nicht berücksichtigt. Die Krankheitsverläufe von 4 Patienten mit einer isolierten Hyperlipoproteinämie(a) und unterbrochener beziehungsweise 14-tägig durchgeführter Apherese werden gesondert in den Fallberichten dargestellt.

Festgestellt werden kann, dass 18 von 31 Apherese-behandelten Patienten in der Lipidambulanz mit Hyperlipoproteinämie(a) und Hypercholesterinämie beziehungsweise Hyperlipoproteinämie und HDL-Cholesterin-Erniedrigung ihre Lipoproteinwerte bis auf Lipoprotein(a) dauerhaft durch eine konservative und medikamentöse Therapie vor Beginn der Apheresetherapie in

Normwertbereiche senken konnten. Von diesen 18 Patienten wurden 15 Patienten kontinuierlich einmal wöchentlich mittels Lipidapherese behandelt und konnten somit in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen werden. Durch die konservative und medikamentöse Therapie wurden erhebliche Absenkungen sowohl der Gesamtcholesterin- (Median - 35,2 %), der Triglyzerid- (Median - 29,8 %) und der LDL-Cholesterin-Serumspiegel (Median - 53,1 %) erreicht. Dagegen sind die Medianwerte von HDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) nahezu konstant geblieben. Die überwiegende Anzahl der Fälle (13 von 15) erreichten die Werte mit einer Statinmonotherapie beziehungsweise einer Zweifach-Kombination. Im Verlauf der Anwendungsbeobachtung wurde die Therapie jedoch bei 2 Patienten intensiviert und bei 7 Patienten sogar um ein weiteres Medikament erweitert. Eine Erklärung hierfür ist in den im Laufe der Jahre sich ändernden Therapiezielen und neuen therapeutischen Ansätzen zu sehen.

Die Effekte der Lebensstilveränderungen können in dieser Arbeit nicht von denen der medikamentösen Therapie getrennt werden. Die häufig beobachtete Gewichtszunahme beeinflusst die Risikoprofile sicher negativ, wobei eine differenziertere Analyse nicht möglich ist und die jährlichen Ereignis- und Interventionsraten trotzdem signifikant gesenkt wurden. Weiterhin gab es kein vergleichbares standardisiertes Therapieschema. Wie auch in der Literatur beschrieben, folgt aus der Datenauswertung, dass die Lipoprotein(a)-Serumspiegel nicht durch eine konservative und medikamentöse Therapie gesenkt werden können. Ein potentiell signifikanter, lipidsenkender Effekt von Nikotinsäurepräparaten konnte nicht ausgewertet werden, da nur 3 Patienten initial Nikotinsäure eingenommen hatten.

4.2 Effekt der Apheresetherapie auf die Lipidwerte

Mit den oben beschriebenen konservativen und medikamentösen Maßnahmen wurde der Status einer isolierten Hyperlipoproteinämie(a) erreicht. Eine signifikante Absenkung der Lipoprotein(a)-Serumspiegel konnte auch mit Nikotinsäure bei diesen schwer betroffenen Patienten nicht erreicht werden.

Die Wirksamkeit der Apheresebehandlung bezogen auf den Surrogatparameter „Senkung der Lipoprotein(a)-Werte“ ist bereits belegt. Eine wöchentlich durchgeführte Apheresetherapie führte bei den Patienten in dieser Anwendungsbeobachtung zu Akutabsenkungen von Lipoprotein(a) um 66 % (Median, Min.: 50,2 %, Max.: 71,9 %). In der Literatur wird eine Abhängigkeit des Reduktionsausmaßes von den verwendeten Apheresesystemen, den Prä-

Apherese-Werten und dem behandelten Plasmavolumen beschrieben (Borberg 2009). Nach Klassenbildung der Akutabsenkungen konnte die Abhängigkeit des Reduktionsausmaßes von den Prä-Apherese-Werten in dieser Anwendungsbeobachtung nicht bestätigt werden. Der Einfluss der einzelnen, doch etwas unterschiedlich großen, behandelten Plasmavolumina wurde nicht untersucht.

4.2.1 Apheresesysteme

Bei den untersuchten Referenzapheresesitzungen wurden das H.E.L.P.- und das DALI-Verfahren verwendet. Die beobachteten Akutabsenkungen der Referenzapheresesitzung sind mit den in der Literatur beschriebenen Absenkungen vergleichbar (siehe Tabelle 4-1). So beschrieben Bosch et al. bei 12291 durchgeführten DALI-Apheresen durchschnittliche Akutabsenkungen in Abhängigkeit der verwendeten Adsorbergrößen von Lipoprotein(a) um 56 % bei DALI 500 bis zu 67 % bei DALI 1250 (Bosch 2006). Unter Verwendung eines DALI 1000-Adsorbers wurde in der vorliegenden Arbeit eine Reduktion um 69 % erreicht. Auffällig ist lediglich eine Diskrepanz in der Triglyzerid-Akutabsenkungsreduktion zwischen den eigenen Daten und den von Bosch et al. beobachteten Absenkungen durch das DALI-System. Während adsorbergrößenabhängig bei Bosch et al. Triglyzeride um 36 bis zu 45 % bei Triglyzerid-Ausgangswerten von 231 ± 242 mg/dl gesenkt wurden, erreichte die Referenzapheresesitzung mit DALI 1000 lediglich eine Akutabsenkung um 12,0% bei einem Prä-Apherese-Wert von 142 mg/dl beziehungsweise um 25,4 % bei einem Prä-Apherese-Wert von 240 mg/dl. Allerdings wurden nur 2 Patienten mit dem DALI-System behandelt, was zu einer statistischen Verzerrung geführt haben könnte.

Für das H.E.L.P.-System wurden durchschnittliche Lipoprotein(a)-Akutabsenkungen um 61 bis zu 68 % beschrieben (Parhofer 2000; Park 1998; Richter 1999). Davon unterscheidet sich die in der Referenzapheresesitzung erreichte Lipoprotein(a)-Reduktion um 65 % nicht. Wie auch beim DALI-Verfahren fällt beim Vergleich mit dem H.E.L.P.-System eine Diskrepanz in der Triglyzerid-Akutabsenkungsreduktion auf. Die durchschnittliche Akutabsenkung um 66 % in der Referenzapheresesitzung liegt deutlich höher als die in der Literatur angegebene Reduktion um 41 bis 46 % bei vergleichbaren Triglyzerid-Prä-Apherese-Werten (Parhofer 2000; Park 1998; Richter 1999). Eine mögliche Erklärung könnte das Volumen des behandelten Plasmas darstellen. In der Referenzapheresesitzung wurden durchschnittlich 2962 ± 138 ml Plasma behandelt. Parhofer dagegen beschrieb die Akutabsenkung bezogen auf 2681 ± 305 ml

behandeltes Plasmavolumen.

Es ist davon auszugehen, dass die weitere Absenkung der sich ohnehin durch die maximale konservative und medikamentöse Therapie im Normbereich befindenden Lipidparameter wie Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin keinen weiteren Benefit hinsichtlich einer weiteren Risikoreduktion ergibt. Damit ist der beobachtete positive Effekt der Apherese auf den Verlauf der kardiovaskulären Krankheiten höchstwahrscheinlich auf die signifikante Absenkung des einzig verbleibenden, pathologisch erhöhten Lipidparameters, nämlich des Lipoprotein(a), zurückzuführen. Dieser positive Effekt bleibt trotz der signifikanten Absenkung des HDL-Cholesterins bestehen, obwohl eine weitere Reduktion von HDL-Cholesterin das Risikoprofil nachteilig beeinflusst.

Die höchsten Lipoprotein(a)-Akutabsenkungen um bis zu 88 % konnten durch eine von Pokrovsky et al. an der National Academy of Medical Sciences in Moskau entwickelte und 1991 vorgestellte Methode erreicht werden (Pokrovsky 1991). Die Lipoprotein(a)-Apherese gehört zu den Immunadsorptionsverfahren und beruht auf der spezifischen Adsorption von Lipoprotein(a) durch spezifische Antikörper, ohne dabei andere Plasmakomponenten, inklusive LDL-Cholesterin und Plasminogen, zu beeinflussen. Die verwendeten monospezifischen polyklonalen Anti-Lipoprotein(a)-Antikörper werden aus immunisiertem Schafserum gewonnen und durch Bindung an Sepharose immobilisiert. Eine Apheresesäule wird mit 400 ml adsorbierenden Gels aufgefüllt, wobei eine Bindungskapazität von 3 mg Lipoprotein(a) pro 1 ml Gel vorliegt, und ist wieder verwendbar (Pokrovsky 1991; Pokrovsky 1994). Die speziell für die Elimination von Lp(a) entwickelte Säule "Lipopak" ist in Deutschland nicht käuflich zu erwerben und wird daher kaum eingesetzt.

Die Wahl des optimalen Apheresesystems hängt von den initialen Ausgangswerten und individuellen Gegebenheiten ab. Die von Pokrovski et al. entwickelte Lp(a)-Apherese erreicht zwar die höchsten Absenkungen, erfordert jedoch hohe Plasmavolumina. Das behandelte Plasmavolumen ist unter anderem von der Qualität des vaskulären Zugangs und der Akzeptanz längerer Behandlungszeiten von Seiten der Patienten abhängig. Sollte wiederholt der vaskuläre Zugang das behandelte Plasmavolumen negativ beeinflussen, ist die Anlage eines Shunts notwendig.

In der Richtlinie (GBA 2010) ist keine spezielle Absenkung für Lipoprotein(a) gefordert. In Analogie zur geforderten Absenkung bei LDL-Cholesterin um 60 % betrachtet, ist diese für Lipoprotein(a) mit jedem Apheresesystem zu erreichen und hier erreicht worden.

Tabelle 4-1 Mittlere Konzentrationsänderung durch eine einzelne Apheresesitzung von Gesamtcholesterin, Triglyzeriden, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) verschiedener Apheresesysteme im Vergleich: In schwarzer Schriftfarbe sind die den angegebenen Quellen entnommenen Akutabsenkungen dargestellt. In roter Schriftfarbe werden die eigenen Ergebnisse gegenübergestellt.

	Verfahren	MDF	H.E.L.P.	DALI	Dextransulfat (Liposorber)	Immunadsorption	Lipopak/Lp(a)-Apherese
Referenz		(Parhofer 2000)	(Parhofer 2000; Park 1998; Richter 1999) <i>Eigene Daten</i>	(Bosch 2006) <i>Eigene Daten</i>	(Bambauer 2002; Parhofer 2000; Richter 1999)	(Bambauer 2002; Parhofer 2000; Richter 1999)	(Bambauer 2002; Ullrich 1996)
Mittlere Konzentrationsänderung vor/nach Apherese	Gesamt- Cholesterin	- 52 %	- 45 % -- 49 % / <i>- 42 %</i>	- 47 % -- 63 % / <i>- 54 %</i>	- 46 % -- 54 %	- 45 % -- 52 %	- 25 % -- 30 %
Triglyzeride	- 49 %	- 41 % -- 46 % / <i>- 66 %</i>	- 36 % -- 45 % / <i>- 19 %</i>	- 38 % -- 43 %	- 34 % -- 44 %	- 41 %	
LDL-Cholesterin	- 56 %	- 56 % -- 67 % / <i>- 59 %</i>	- 60 % -- 73 % / <i>- 73 %</i>	- 49 % -- 65 %	- 52 % -- 64 %	- 35 % -- 39 %	
HDL-Cholesterin	-25 %	- 14 % -- 17 % / <i>- 11 %</i>	- 14 % -- 15 % / <i>- 17 %</i>	+ 10 % -- 17 %	+ 14 % -- 15 %	+ 8 % -- 24 %	
Lipoprotein(a)	- 53 %	- 61 % -- 68 % / <i>- 65 %</i>	- 56 % -- 67 % / <i>- 69 %</i>	- 25 % -- 61 %	- 25 % -- 64 %	- 59 % -- 78 %	

4.2.2 Aphereseintervall

15 Patienten wurden kontinuierlich einmal wöchentlich behandelt. Ein Patient erhielt alle zwei Wochen eine Apheresetherapie, unter der über 12 Jahre weder ein Ereignis auftrat, noch eine Intervention nötig wurde. Es stellt sich die Frage, wie schnell nach einer Apheresesitzung die Lipoprotein(a)-Ausgangskonzentrationen wieder erreicht werden. Das Modell von Apstein (Apstein 1978) für die Wiederanstiegskinetik von LDL-Cholesterin, das auf einer konstanten Syntheserate und konstanten fractional catabolic rate im Sinne einer Reaktion erster Ordnung beruht, kann auf die Wiederanstiegskinetik von Lipoprotein(a) unter mehrfach durchgeführter Apheresetherapie nicht angewandt werden. Der Wiederanstieg von Lipoprotein(a) erfolgt in 2 Phasen: Eine schnelle initiale Phase von 3-5 Tagen wird von einem langsamen Anstieg auf Prä-Apherese-Werte gefolgt (Parker 1994). Der schnelle Anstieg wird laut Parker durch einen Übergang von Lipoprotein(a) aus einem hypothetischen extravaskulären Pool in ein vaskuläres Kompartiment erklärt. Dass nach einer einzelnen Apheresesitzung die Wiederanstiegskinetik des Lipoprotein(a) der des LDL-Cholesterins ähnelt (Armstrong 1994) würde der Zwei-Kompartiment-Hypothese nicht widersprechen, wenn man von einer langsamen Entleerung über mehrere Apheresesitzungen des extravaskulären Pools ausgeht.

Armstrong, Schuff-Werner et al. hielten 1994 eine wöchentliche Therapie aufgrund der Wiederanstiegskinetik des Lipoprotein(a) für erforderlich (Armstrong 1994). Auch Ullrich machte die Beobachtung an drei Patienten, dass die Lipoprotein(a)-Serumspiegel schon nach 2 - 3 Tagen auf Prä-Apherese-Werte ansteigen. Wie die Abbildung 4-2 veranschaulicht, werden nach circa 6 - 7 Tagen die Werte des Prä-Apherese-Niveaus erreicht (Ullrich 1996), so dass eine wöchentliche Apheresetherapie sinnvoll erscheint.

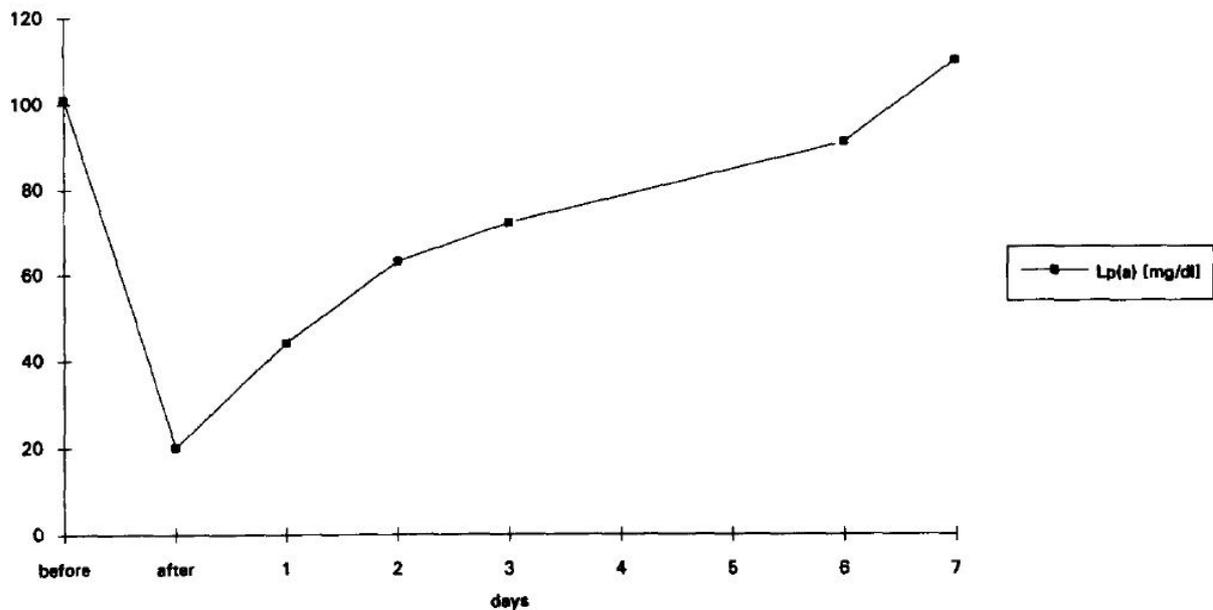


Abbildung 4-2 Wiederanstieg der Lipoprotein(a)-Serumkonzentration nach Apherese (Ullrich 1996)

Kroon et al. untersuchten die Wiederanstiegskinetik der Lipoproteine nach 14-tägiger Dextransulfat-Apherese unter begleitender Statintherapie bei 20 Männern mit Hypercholesterinämie (Kroon 2000). Von der mit 40 mg Simvastatin begleitenden Statintherapie wurde eine Reduzierung der Prä-Apherese-Werte und eine Verzögerung des Wiederanstiegs von LDL-Cholesterin erwartet (Pfohl 1994). Es wurden Lipoprotein(a)-Akutabsenkungen von 76 ± 13 % beobachtet. Je höher der Prä-Apherese-Wert war, desto höher war auch der eliminierte Anteil der Lipoproteine. Innerhalb von $3,9 \pm 1,9$ Tagen stiegen die Lipoprotein(a)-Werte wieder auf 50 % des zuvor eliminierten Anteils an. Nach $12 \pm 6,3$ Tagen wurden 90 % erreicht. Hiervon unterschieden sich die Wiederanstiegskurven von LDL-Cholesterin nicht signifikant. Der Wiederanstieg auf Prä-Apherese-Werte der Triglyzeride erfolgte sehr schnell innerhalb von 1 - 2 Tagen, wohingegen die Anstiege von Apolipoprotein B, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) zwischen 8 (Apolipoprotein B) und 13 Tagen variierten (Kroon 2000). Sinnvoll erscheint eine wöchentliche Apheresetherapie, um einen möglichst niedrigen effektiven mittleren Spiegel zu erzielen und nicht erst den Wiederanstieg auf Prä-Apherese-Werte abzuwarten.

Entsprechend der von Kroon et al. entwickelten Formel (siehe Formel 3 in Kapitel 2.5) zur Berechnung der mittleren Konzentration von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B und Lipoprotein(a) zwischen 2 Apheresesitzungen als Maß für die effektive Plasmakonzentration beträgt die maximale TAC für LDL-Cholesterin 99 mg/dl (Kroon 2000).

Die TAC von Lipoprotein(a) dagegen beträgt minimal 50,7 mg/dl, was bei einem Grenzwert von 30 mg/dl eine geringe Absenkung des mittleren Lipoprotein(a)-Spiegels zu sein scheint. Trotzdem konnten darunter die Ereignis- und Interventionsraten gesenkt werden, was wiederholt für die Wertung von Lipoprotein(a) als einem Risikofaktor ohne Schwellenwert spricht.

Bei der Auswertung der Prä-Apherese-Konzentrationen im Langzeitverlauf wurden bei allen Lipidparametern sehr große Spannweiten beobachtet. Nur bei HDL-Cholesterin konnte eine etwas deutlichere Tendenz zu einem Anstieg der Prä-Apherese-Werte und bei Lipoprotein(a) eine deutlichere Tendenz zu einer Absenkung der Prä-Apherese-Werte beobachtet werden.

4.2.3 Nebenwirkungen

Die Sicherheit der Langzeitanwendung der unterschiedlichen Aphereseverfahren ist gut dokumentiert. Dies konnte für das H.E.L.P.-Verfahren bei 120000 Behandlungen gezeigt werden (Bambauer 2005). Schwerwiegende Komplikationen wurden nie beobachtet (Bambauer 2002; Seidel 1996).

Auch das DALI-Verfahren gilt als sehr sicher. 2006 wurde die bisher größte Datensammlung von 12291 DALI-Apheresesitzungen bei 158 Patienten aus 28 Apheresezentren publiziert (Bosch 2006). 96 % der Apheresen verliefen vollständig unauffällig. Kein einziger Patient litt unter irreversiblen oder länger anhaltenden Nebenwirkungen. In 481 Fällen (3,9 %) kam es zu akuten Nebenwirkungen, weswegen in 21,2 % dieser Fälle die einzelne Apheresesitzung vorzeitig beendet wurde (insgesamt 0,83 % aller Apheresesitzungen). Knapp ein Drittel der akuten negativen Auswirkungen waren auf technische Probleme, wie unzureichenden Blutfluss, Punktionschwierigkeiten oder maschinelle Probleme zurückzuführen. Zu den klinischen Nebenwirkungen zählen vorrangig Hypotension, Parästhesien und Schmerzen an der Punktionsstelle. Die Ursachen einer Hypotension liegen in einer Hypovolämie, einer Reduktion des onkotischen Drucks aufgrund der Lipoproteinentfernung, einer vasovagalen Reaktion und in einem verminderten Spiegel ionisierten Calciums aufgrund der Citratantikoagulation. Letzteres kann ebenso zu Parästhesien, Muskelkrämpfen und Tetanie führen. Durch die negativ geladene Oberfläche kann es zu einer Bradykininerhöhung kommen. Daher sind langwirksame ACE-Hemmer zur Vermeidung bradykinininduzierter Nebenwirkungen wie Flush, Hypotension und Quinckeödem zu vermeiden. Kurz wirksame ACE-Hemmer können vor der Apherese vorübergehend abgesetzt werden. Der Einsatz von AT1-Rezeptorantagonisten kann problemlos erfolgen (Bosch 2002). Interessanterweise traten die meisten Probleme in den ersten 2 oder 3

Apheresesitzungen auf, was höchstwahrscheinlich auf einer „Lernkurve“ der Patienten und Ärzte beruht (Bosch 2006).

Die durchschnittliche Inzidenz der Nebenwirkungen des DALI-Verfahrens ist mit den für das H.E.L.P.-System publizierten Daten vergleichbar (4,6 %, (Schuff-Werner 2003)). Allerdings weist Schuff-Werner darauf hin, dass mögliche Nebenwirkungen, die in der Regel von der bestehenden Begleitmedikation ausgehen, berücksichtigt werden müssen, um die tatsächlich mit dem H.E.L.P.-Verfahren assoziierten Nebenwirkungen definieren zu können. So schätzt er, dass die Rate unerwünschter Ereignisse, die ausschließlich dem H.E.L.P.-Behandlungsverfahren zuzuordnen sind, nicht mehr als 1 - 2 % beträgt (Schuff-Werner 2003).

Bambauer berichtete über höhere Inzidenzen im Rahmen von 3640 LDL-Apheresen. Nebenwirkungen geringerer klinischer Relevanz traten in seiner Untersuchung mit einer Inzidenz von 12 % auf. Hierzu zählte er venöse Blutung nach der Therapie, Erbrechen, Hypoglykämie und Hypotension. In 0,4 % kam es zu ernsthaften, jedoch nicht lebensbedrohlichen, Nebenwirkungen wie hypotensive Episoden und allergische Reaktionen, weswegen in diesen Fällen die Apheresetherapie unterbrochen wurde. Unter den verschiedenen Apheresesystemen (Lipopak, DALI, Therasorb, Liposorber) wurden keine Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen deutlich (Bambauer 2002).

Art und Häufigkeiten von Nebenwirkungen der Apheresetherapie wurden in dieser Arbeit nicht spezifisch erhoben. Es sind jedoch keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten und die Apheresetherapie musste in keinem Fall abgesetzt werden. Dies entspricht den internationalen Erfahrungen.

4.3 Effekt auf den Verlauf kardiovaskulärer Krankheiten

Bisher gibt es keine prospektiv kontrollierten Studien zum Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen bei isolierter Hyperlipoproteinämie(a) unter langfristiger medikamentöser oder unter regelmäßiger Lipid-Apherese. Beobachtungsstudien weisen jedoch auf einen positiven Effekt der Apherese hin. So berichteten Ullrich et al. (Ullrich 1996) von insgesamt 186 Anwendungen dieser Methode (Lp(a)-Apherese) an drei Patienten mit vorzeitiger KHK und isolierter Hyperlipoproteinämie(a) über 2 Jahre. Es kam zu keinen wesentlichen Nebenwirkungen außer Flush und Hypotension. Seit der Apheresetherapie waren die Patienten hinsichtlich der KHK stabil, was als Hinweis dafür gewertet wurde, dass die Lipoprotein(a)-

Senkung die Progression der Atherosklerose hemmen oder zumindest verzögern kann. Ebenso führte die Lp(a)-Apherese bei einem Patienten mit einer vorzeitigen progredienten KHK, verbunden mit Hyperlipoproteinämie(a), HDL-Erniedrigung und positiver Familienanamnese, zu einer Stabilisierung der KHK. Nach einer kontinuierlich durchgeführten Lp(a)-Apherese über 27 Monate (Lipoprotein(a)-Ausgangswert 134 mg/dl, mittlere Akutabsenkung um 62 %) zeigte die Kontrollkoronarangiographie sowohl keine vermehrten Plaques, als auch eine deutliche Reduktion der schon bestehenden Stenosen (Straube 1998).

Die bisher größte Datenauswertung zur Effektivität der Lipid-Apherese bezüglich der Reduktion hoher Lipoprotein(a)-Serumspiegel und Prävention von MACE wurde in einer deutschlandweiten multizentrischen Anwendungsbeobachtung, die 120 Patienten mit erhöhten Lipoprotein(a)-Serumspiegeln (> 60 mg/dl) einschloss, von Jaeger et al. veröffentlicht (Jaeger 2009). Dabei waren die Einschlusskriterien so gewählt, dass die Effekte der LDL-Cholesterin-Senkung bei Prä-Apherese-Werten von 126 ± 67 mg/dl nicht von denen der Lipoprotein(a)-Senkung zu trennen sind. Ebenso wurde nicht auf den Effekt der unterschiedlichen Aphereseintervalle eingegangen. Es wurde eine MACE-Rate von 1,056 pro Patient und Jahr vor Beginn der Apheresetherapie und 0,144 pro Patient und Jahr unter Apheresetherapie festgestellt.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ereignisse und Interventionen getrennt ausgewertet. Die Anzahl der Gefäßrevaskularisationen ist nicht zwangsläufig von der Ereignisrate abhängig, da zum Beispiel auch eine instabile Angina pectoris zu einer Koronarangiographie und einer Intervention führen kann. Da das Lipoprotein(a) einen Risikofaktor nicht nur für eine koronare Atherosklerose darstellt, wurden ebenfalls Ereignisse und Interventionen aus den zerebrovaskulären und peripher-arteriellen Bereichen erfasst.

4.3.1 Anzahl von Ereignissen und Interventionen

Sowohl die absolute Anzahl an Ereignissen und Interventionen, die auf die individuellen Beobachtungszeiträume bezogenen Ereignis- und Interventionsraten als auch die Primär- und Re-Interventionen konnten gesenkt werden. Die drei Ereignisse unter Apheresetherapie traten innerhalb von einem (n=2) beziehungsweise von drei Monaten (n=1) nach Beginn der Apheresetherapie auf und zogen keine Intervention nach sich. Da jedoch bei einem der betroffenen Patienten der Beobachtungszeitraum unter Apheresetherapie nur ein Jahr betrug und ebenfalls vor Beginn der Apheresetherapie 1 Ereignis innerhalb von 23 Monaten auftrat, kann

der Effekt der Apheresetherapie nicht beurteilt werden. Zur besseren Auswertbarkeit wäre es günstiger gewesen, Patienten einschließen zu können, bei denen die Beobachtungszeiträume vor und unter der Apheresetherapie in etwa gleich groß sind.

Insgesamt wurden mehr Interventionen durchgeführt als Ereignisse auftraten. Obwohl jeder Eingriff pro Gefäß einzeln gewertet wurde, zeigt Abbildung 3-17 deutlich, dass viele Interventionen ohne zeitgleich aufgetretenes Ereignis notwendig wurden. Daher sind die Absenkungen der Interventionsraten pro Patient und Jahr bei den Patienten, die von der Apheresetherapie profitierten (n=13 von 15), noch deutlicher als die Absenkungen der Ereignisraten. Im Gegensatz zu den Ereignissen verteilten sich die Interventionen über den gesamten Zeitraum der Apheresetherapie.

Die kontrollierte low density lipoprotein apheresis angioplasty restenosis trial (L-ART (Daida 1994)) zeigte, dass eine akute Absenkung des Lipoprotein(a) die Restenoserate nach PTCA reduzierte. Insbesondere bei Patienten, bei denen eine akute Absenkung des Lipoprotein(a) um über 50 % erreicht wurde, lag die Restenoserate signifikant niedriger. Hinsichtlich der Verhältnisse der Interventionen zu Re-Interventionen, vor beziehungsweise unter Apheresetherapie, konnten in der Arbeit keine Gesetzmäßigkeiten beobachtet werden.

Nicht alle Interventionen sind direkt auf die atherosklerotische Erkrankung zurückzuführen. So wurde noch vor Beginn der Apheresetherapie eine PTA bei einer Femoralisstenose notwendig, die als Folge von 18 Herzkatheteruntersuchungen aufgetreten war. Auch mit Komplikationen bei den Eingriffen muss gerechnet werden. So ist es im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung mit perkutaner transluminaler Angioplastie zu einer Dissektion des Gefäßes gekommen, welche eine PTCA mit Stentimplantation notwendig machte. Der betreffende Eingriff fand unter Apheresetherapie statt.

Die Erstmanifestation wurde zwar bei 14 von 15 Patienten vor dem 55. Lebensjahr angegeben. Bei dem einen männlichen Patienten, welcher erst im 61. Lebensjahr eine Manifestation zeigte, wurde gleich die Anlage eines 3-fachen Bypasses notwendig. So kann davon ausgegangen werden, dass die Entwicklung der Atherosklerose schon zu einem viel früheren Zeitpunkt begonnen hatte.

4.3.2 Subjektive Symptomatik

Die Frage nach dem Effekt der Apheresetherapie auf das subjektive Befinden war zwar nicht

zentraler Bestandteil der Arbeit, wurde jedoch miterfasst. Der überwiegende Teil empfand weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung. Bambauer untersuchte 2002 an 40 wegen familiärer Hypercholesterinämie apheresebehandelten Patienten eine ähnliche Fragestellung. Nach 2-3 Monaten Apherese waren die Patienten leistungsfähiger. 39 von 40 Patienten litten vor Apheresetherapie unter Angina pectoris. Unter Apheresetherapie waren 37 von 40 Patienten beschwerdefrei. Bei 32 von 38 Patienten kam es zu einer Reduzierung um 60 bis 100 % der Nitrateinnahme (Bambauer 2002). Berichte von Patienten, schon nach wenigen Anwendungen seltener unter Angina pectoris oder Dyspnoe zu leiden, sind durch eine akute Verbesserung der Plasmaviskosität und der Endothelzellfunktion erklärbar (Bosch 2004).

Zur Lebensqualität von Patienten mit Lipidapherese wurden bei Abschluss der Anwendungsbeobachtung keine Angaben in der Literatur gefunden. Daher wurde in der Lipidambulanz im Interdisziplinären Stoffwechsel-Centrum, Charité Campus Virchow-Klinikum, im Rahmen einer Dissertation eine Untersuchung mittels etablierter Testverfahren zur psychischen und körperlichen Lebensqualität von 27 Patienten mit Lipidapherese durchgeführt. Sie ergab eine insgesamt herabgesetzte Lebensqualität im Vergleich zur Normalpopulation mit einem besonderen Schwerpunkt auf der psychischen Dimension. Im Vergleich zu Dialysepatienten war die Lebensqualität bei Patienten mit Lipidapherese insgesamt besser (Banisch 2010).

4.3.3 Gefäßstatus

Festzuhalten ist, dass der überwiegende Anteil der Patienten unter einer koronaren Manifestation der Atherosklerose leidet, wohingegen eine zerebrovaskuläre oder peripher-arterielle Beteiligung seltener vorkommt. Auffällig war, dass keine transitorische ischämische Attacke und kein ischämischer Schlaganfall aufgetreten sind. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass Patienten mit ischämischen Schlaganfällen seltener auf eine Hyperlipoproteinämie(a) getestet beziehungsweise nicht in die Lipidsprechstunden überwiesen werden.

Der Anteil der Re-Interventionen war unter Apheresetherapie höher als vor Beginn der Apheresetherapie, was ein Zeichen dafür ist, dass weniger neue Gefäßläsionen unter Apheresetherapie entstanden sind. Bei nur 4 Patienten änderte sich der Gefäßstatus. Dazu zählten zwei Erstmanifestationen an den Carotiden, die 1 Monat beziehungsweise 4 Monate nach Apheresebeginn diagnostiziert wurden.

Das wirft die Frage auf, wie viele Apheresesitzungen notwendig sind, um den Progress einer kardiovaskulären Erkrankung aufzuhalten beziehungsweise eine Rückbildung atherosklerotischer Läsionen zu bewirken. Bekannt ist, dass schon eine einzelne Apheresesitzung bei Patienten mit einem Lipoprotein(a) > 60 mg/dl und einer koronaren Herzkrankheit die kardiale mikrovaskuläre Funktion verbessern kann (Bohl 2009). Dieser Effekt ist nach drei Tagen nicht mehr nachweisbar. Zum langfristigen Effekt der Apherese bei Patienten mit einer Hypercholesterinämie und einer koronaren Herzkrankheit gibt es einige Studien. So wurde nach 2 Jahren vierzehntägig durchgeführter Apherese in Kombination mit einer Simvastatintherapie eine verbesserte Myokardperfusion festgestellt, die in der nur medikamentös behandelten Kontrollgruppe nicht beobachtet werden konnte (Aengevaeren 1996). Die Hokuriku-Familial-hypercholesterolemia-LDL-Apheresis Study Group beschrieb nach einer Nachbeobachtung von 6 Jahren eine signifikante Reduktion von MACE bei 43 Patienten mit einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie unter Apherese im Gegensatz zu einer alleinigen medikamentösen Therapie bei 87 Patienten (Mabuchi 1998).

Die Resultate dieser Arbeit legen die Möglichkeit für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Behandlung einer isolierten Hyperlipoproteinämie(a) nahe. Angaben zum zeitlichen Rahmen der Plaquestabilisierung und Verbesserung der endothelialen Dysfunktion sind in der Literatur nicht zu finden.

Wichtig ist, dass in dieser Arbeit gezeigt wurde, dass sich die positiven Effekte der Apherese gleichmaßen an den Koronarien, an den Bypassgefäßen, den peripher arteriellen Gefäßen und den cerebralen Gefäßen ausgewirkt haben.

4.3.4 Einfluss des Aphereseintervalls

In dem statistisch nicht repräsentativen Einzelfall mit 14-tägig durchgeführter Apherese kam es unter der Apherese weder zu einem Ereignis noch wurde eine Intervention notwendig. Da jedoch kein Schwellenwert für Lipoprotein(a) existiert, erscheint eine größtmögliche Absenkung der TAC des Lipoprotein(a) durch eine wöchentlich durchgeführte Apherese trotzdem sinnvoll.

4.3.5 Einfluss der Aphereseunterbrechungen

Bei drei Patienten wurde unter Apheresetherapie ein Bypassverschluss festgestellt. Zwei von diesen Patienten gehören zu der Gruppe, die aus Kostenübernahmegründen die Apheresetherapie für Monate bis Jahre unterbrechen mussten. Dabei handelte es sich um einzelne Unterbrechungen von mehr als 3 Jahren. In den Abschnitten nach einer einjährigen beziehungsweise anderthalbjährigen Unterbrechung traten keine Ereignisse oder Interventionen auf. Die Bypassverschlüsse wurden alle während der Apheresetherapiephasen nach den Apheresetherapieunterbrechungen diagnostiziert. So wurde bei einem Patienten 10 Jahre und 6 Monate nach Beginn der ersten Apheresetherapie der Verschluss von 2 Bypässen, die vor 10 Jahren und 11 Monaten angelegt worden waren, festgestellt. Er hatte 2 Jahre und 3 Monate vor dieser Diagnose die Apheresetherapie für 3 Jahre und 1 Monat unterbrechen müssen. Bei dem zweiten Patienten wurde nach 10 Jahren und 10 Monaten Apheresetherapie der Verschluss eines 23 Jahre alten Bypasses gesichert. Zu diesem Zeitpunkt wurde er seit 10 Jahren und 10 Monaten mit einer aufsummierten gesamten Apheresetherapieunterbrechung von 4 Jahren und 10 Monaten (letzte Pause bis vor 2 Jahren) apheresiert. Bei dem dritten Patienten wurde 2 Monate nach Bypassanlage eine PTCA mit Stentimplantation des ACVB auf den ersten Diagonalast notwendig. Zwar erhielt er zu diesem Zeitpunkt seit einem Monat eine wöchentliche Apheresetherapie, jedoch berichtete der Patient, nach der Bypassoperation nur 2 Wochen lang beschwerdefrei gewesen zu sein und seitdem eine progrediente nitropositive Angina-pectoris-Symptomatik 2 – 3 mal pro Tag gehabt zu haben. Auch eine PTCA des Ramus circumflexus kurz vor Apheresebeginn hatte keine Besserung gebracht, so dass davon auszugehen ist, dass es 2 Wochen nach Bypassanlage zu einer progredienten Verschlechterung zunächst ohne und dann auch unter Apheresetherapie gekommen ist, wobei sicher kein kausaler Zusammenhang zwischen der Progredienz der Atherosklerose und der Apheresetherapie besteht.

Einzelfallberichte über die negativen Auswirkungen einer Apheresetherapieunterbrechung gibt es immer wieder (Blessing 2005; Keller 1988). Blessing, Jaeger et al. stellten 2005 den Verlauf einer Patientin vor, die unter wiederholten peripher arteriellen Verschlüssen bei erhöhtem Lipoprotein(a) von 130 mg/dl ohne weitere atherosklerotische Risikofaktoren wie erhöhtes LDL-Cholesterin, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, positiver Familienanamnese litt. Nach einer siebenmonatigen wöchentlichen H.E.L.P.-Therapie konnte eine Verbesserung von Stadium III zu IIa nach Fontaine der zunächst kritischen PAVK erreicht werden. Die H.E.L.P.-Therapie wurde dann aus verschiedenen Gründen ausgesetzt. Nach 3 Monaten musste aufgrund der kritischen Verschlechterung der PAVK ein femoropoplitealer Bypass angelegt werden, der dreimal

innerhalb einer Woche okkludierte. Die H.E.L.P.-Therapie wurde sofort nach der letzten Thrombektomie wieder aufgenommen. Der venöse Bypass blieb offen und eine Amputation konnte vermieden werden. Die Patientin blieb symptomfrei (Blessing 2005).

Im Median wurde 4,5 Monate nach Antragstellung auf Kostenübernahme der Apheresetherapie mit der Behandlung begonnen. Bei zwei von 15 Patienten traten in der Wartezeit Ereignisse auf beziehungsweise wurden Interventionen durchgeführt. Bei einer Patientin, die 3 Jahre und 7 Monate auf die Antragsbewilligung warten musste, traten ein Hinterwandinfarkt und insgesamt 6 Bypassverschlüsse auf, woraufhin 11 Interventionen vor Beginn der Apheresetherapie notwendig wurden. Bei dem zweiten Patienten, der 2 Jahre und 3 Monate auf die Antragsbewilligung warten musste, wurde bei einer instabilen Angina pectoris Symptomatik eine Re-PTCA mit Stentimplantation in einen ACVB durchgeführt.

Die Verhinderung der Ereignisse und Interventionen durch eine zeitnahe Antragsbewilligung und eine kontinuierlich durchgeführte Apheresetherapie ist denkbar. Die Morbidität hätte gesenkt werden können und die damit verbundenen Kosten erneuter Interventionen einschließlich der damit verbundenen Hospitalisierung wären zu vermeiden gewesen.

4.4 Methodische Grenzen und Einflussgrößen

Durch die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien wurden mögliche Einflussgrößen wie Aphereseintervall, Therapiepausen und andere Risikofaktoren wie eine Hypercholesterinämie weitestgehend ausgeschaltet.

Methodische Grenzen der Arbeit liegen vor allem in:

- der Fallzahl,
- den unterschiedlichen biographischen Zeiträumen
- und den individuellen Risikoprofilen.

4.4.1 Fallzahl

Die statistische Aussagekraft ist bei einer Fallzahl von 15 Patienten eingeschränkt. Da die Anzahl der in Deutschland therapiebedürftigen Patienten - Schätzungen liegen bei wenigen

hundert Personen (GBA 2008) - sehr gering ist, muss eine weiterführende Studie multizentrisch geplant werden.

4.4.2 Biographische Zeiträume

Die interindividuelle Vergleichbarkeit leidet zudem unter den unterschiedlichen biographischen Zeiträumen. So stand jünger erkrankten Patienten ein anderer medizinischer Behandlungsstandard zur Verfügung, was in der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte. Ebenso konnte das mit steigendem Alter erhöhte atherosklerotische Risiko nicht in die Auswertung einfließen. Anfallende Fragen wie zum Beispiel Unterschiede des kardiovaskulären Krankheitsverlaufes und der Lipidkonzentrationen durch zusätzliche Behandlung mit Nikotinsäure, können aufgrund der Heterogenität der Untersuchungseinheit und dem retrospektiven Design nicht beantwortet werden. Auch die unterschiedlich lange Dauer von der Erstmanifestation der kardiovaskulären Krankheit bis zum Beginn der Apheresetherapie erlaubt keinen uneingeschränkten Vergleich. Die Interventionen, die nach über 5 Jahren Apheresetherapie aufgetreten sind, sprechen für eine möglichst einheitliche und lange Nachbeobachtung.

4.4.3 Individuelle Risikoprofile

Auch wenn alle eingeschlossenen Patienten nach den Leitlinien des Adult Treatment Panel III des National Cholesterol Education Program bei bestehender KHK zur Hochrisikogruppe gehören (Grundy 2004), hat jeder Patient sein eigenes individuelles Risikoprofil. Bei dem überwiegenden Teil der Patienten, nicht bei allen, bestanden ein Nikotinabusus, ein Hypertonus, eine positive Familienanamnese und eine vorzeitige koronare Herzkrankheit. Durch eine maximale konservative und medikamentöse Therapie wurde versucht, alle modifizierbaren Risikofaktoren auszuschalten.

Bei Patienten der Hochrisikogruppe liegt nach den Empfehlungen des National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III der optionale LDL-Cholesterin-Zielwert bei < 70 mg/dl (Grundy 2004). In den NCEP und ESC Leitlinien wird zwar auf die Bestimmung und Beachtung von Lipoprotein(a) hingewiesen, es wird aber nicht auf eine notwendige Korrektur des LDL-Cholesterin-Zielwertes bei gleichzeitig bestehender Hyperlipoproteinämie(a)

eingegangen. Die European Atherosclerosis Society hat sich erstmals in ihrem Konsensuspapier zu Lipoprotein(a) als kardiovaskulärem Risikofaktor für einen Lipoprotein(a)-Zielwert von < 50 mg/dl, entsprechend der 80. Perzentile, ausgesprochen und empfiehlt Niacin als das Therapeutikum mit dem höchsten Evidenzgrad (Ia) (Nordestgaard 2010). Da Lipoprotein(a) zu 45 % aus Cholesterin besteht, müssen, wie im Kapitel 1.2.1 beschrieben, die nach der Friedewald-Formel berechneten LDL-Cholesterin-Werte nach Kronenberg (siehe Kapitel 1.1.4 (Kronenberg 2004)) korrigiert werden. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit auch Patienten mit einem LDL-Cholesterin-Wert bis zu 120 mg/dl eingeschlossen, obwohl sie zunächst nicht die Definition einer isolierten Hyperlipoproteinämie(a) zu erfüllen schienen. Unter maximaler konservativer Therapie und bei den Daten der Referenzapherese fallen maximale LDL-Cholesterin-Werte über 100 mg/dl auf. So hat zum Beispiel ein Patient ein LDL-Cholesterin von 104 mg/dl nach der Friedewald-Formel unter maximaler konservativer und medikamentöser Therapie, welches sich bei einem Lipoprotein(a) von 96 mg/dl nach Kronenberg auf 59,8 mg/dl reduziert.

In den Guidelines der European Society of Cardiology von 2007 sind weder für HDL-Cholesterin noch für Triglyzeride Zielwerte definiert. Jedoch gelten HDL-Cholesterin-Konzentrationen < 40 mg/dl bei Männern und < 46 mg/dl bei Frauen sowie Nüchtern-Triglyzerid-Werte > 150 mg/dl als Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und sollten als Kriterium für die Auswahl der medikamentösen lipidsenkenden Therapie genutzt werden (Graham 2007). In einer Metaanalyse von 4 großen prospektiven Studien (Framingham Heart Study (FHS), Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study (LRCF), Coronary Primary Prevention Trial (CPPT), Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)) war jeder Anstieg des HDL-Cholesterins um 1 mg/dl mit einer Reduzierung des KHK-Risikos um 2 % (Männer, FHS, CPPT und MRFIT) oder 3 % (Frauen, FHS) beziehungsweise der kardiovaskulären Mortalitätsrate in der LRCF um 3,7 % (Männer) und 4,7 % (Frauen) unabhängig von anderen Risikofaktoren, einschließlich des LDL-Cholesterin-Serumspiegels, assoziiert (Gordon 1998). Nach der Umstellung der Lebensgewohnheiten mit Einhaltung einer cholesterinreduzierten, fettmodifizierten und zuckerreduzierten Ernährung und Durchführung von regelmäßiger, moderater sportlicher Betätigung wurden den Empfehlungen entsprechend alle Patienten der Anwendungsbeobachtung mit erhöhten Triglyzeriden und niedrigem HDL-Cholesterin neben einem CSE-Hemmer mit einem Fibrat und/oder Nikotinsäure zur Reduktion des non-HDL-Cholesterins behandelt. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen die Triglyzeride nicht dauerhaft unter 250 mg/dl gesenkt werden konnten.

Neben dem Lipoprotein(a) ist das Apolipoprotein E ein weiterer genetisch determinierter Risikofaktor, der das Risikoprofil ungünstig beeinflussen kann. Das Apolipoprotein E ist ein integraler Bestandteil der Chylomikronen sowie bestimmter VLDL- und HDL-Subfraktionen. Es vermittelt die Bindung und anschließende zelluläre Aufnahme dieser Lipoproteine über Rezeptoren der LDL-Rezeptorfamilie in die Leber. Drei kodominante Allele (E2, E3 und E4) sind für die Ausprägung von sechs Phänotypen verantwortlich (Tascilar 2009). Apolipoprotein E wird nicht zu den Hauptrisikofaktoren für atherosklerotische Krankheiten gezählt, hat jedoch auf die Lipidspiegel Einfluss. Träger des ApoE 2-Allels haben im Durchschnitt ein um 14 mg/dl niedrigeres Serum-Cholesterin und Träger des ApoE 4-Allels im Durchschnitt 8 mg/dl höhere Cholesterin-Serumwerte als Patienten mit homozygotem ApoE 3-Genotyp (Eichner 2002). Durch die Triglyzerid- und Cholesterinerhöhung ist das Risiko für die KHK-Mortalität bei Trägern des ApoE 4-Allels höher als bei ApoE 3-Homozygotie (Bennet 2007; Stengard 1998). Allerdings trägt dieser Genlocus nur circa 6 % zur Variation des Risikos für eine KHK bei (Sing 1989) und spielt vor allem im frühen mittleren Alter eine Rolle (Ilveskoski 1999). Weiterhin ist ApoE 4 ein Risikofaktor für eine „late-onset“ Alzheimer-Demenz (Strittmatter 1995). Träger des ApoE 2-Allels haben zwar oft niedrigere Cholesterinwerte, sind jedoch nicht vor der Entstehung einer Atherosklerose geschützt. Die ApoE 2-Homozygotie ist seit Jahrzehnten als eine Ursache für die seltene, in 1-5/5000 auftretende Hyperlipoproteinämie Typ III nach Fredrickson bekannt (Eichner 2002). Diese Stoffwechselstörung ist durch erhöhte Cholesterin- und Triglyzeridserumspiegel, die Präsenz von β -VLDL (cholesterinreiche Remnants intestinaler Chylomikronen und hepatisches VLDL), Xanthelasmen und vorzeitige Gefäßkrankheit (KHK und PAVK) charakterisiert. Sie tritt mit einer Häufigkeit von 1-5/5000 auf, wobei die ApoE 2-Homozygotie mit einer Häufigkeit von 0,5-1/100 in kaukasischen Populationen vertreten ist. Somit steuert der Genotyp zur Entwicklung einer Hyperlipoproteinämie III bei, ohne der einzige Grund dafür zu sein (Eichner 2002).

In der Normalbevölkerung kommt ApoE 3 mit einer Allelfrequenz von 0,773-0,782 am häufigsten vor, gefolgt von ApoE 4 mit einer Allelfrequenz von 0,136-0,150 und ApoE 2 mit einer Allelfrequenz von 0,077-0,082 (n=1031, Marburg und Giessen (Assmann 1984; Utermann 1982)).

Die Allelverteilungen der Beobachtungseinheit entsprechen denen der Normalbevölkerung. Anteilsverschiebungen sind aufgrund der niedrigen Fallzahl statistisch nicht sicher auswertbar. Unabhängig von der Fettstoffwechselfdiagnose tritt ApoE 3 am häufigsten auf. Der überwiegende Anteil ist homozygot für das Allel E3, und 5 Patienten sind Träger des Allels E4. Bei einer

Patientin besteht als zusätzlicher Risikofaktor eine Homozygotie für E2 (siehe Einzelfalldarstellung im Kapitel 3.6.3).

4.5 Schlussfolgerung

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass:

1. die Lipid-Apherese im Stande ist, erhöhte bis massiv erhöhte Lipoprotein(a)-Serumwerte effektiv zu reduzieren,
2. die jährlichen Ereignis- und Interventionsraten pro Patient signifikant bis hoch signifikant unter Apheresetherapie sinken sowie
3. die Lipid-Apherese auf Basis einer konservativen und medikamentösen Therapie hinsichtlich der intraindividuellen Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und Interventionen der alleinigen konservativen und medikamentösen Therapie überlegen ist.

Die Limitation dieser Arbeit liegt in ihrer geringen Fallzahl und dem Fehlen einer Kontrollgruppe. Um der Forderung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach einem Nachweis für die Effektivität der Lipid-Apherese bei der Behandlung von Patienten mit erhöhtem Lipoprotein(a) und progressiver koronarer Herzkrankheit nachzukommen, wurde die ELAILa Studie geplant. ELAILa ist eine randomisierte kontrollierte Studie zur Effektivität und Sicherheit der Lipid-Apherese in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit einer progredienten kardiovaskulären Erkrankung, bei Lipoprotein(a)-Konzentrationen ≥ 60 mg/dl und bei LDL-Cholesterin-Konzentrationen < 130 mg/dl unter maximal tolerierter lipidsenkender Therapie (Kassner 2009). Erst mit Vorliegen einer solchen Studie könnte eine Kosten-Effektivitäts-Analyse erfolgen, die die bisherigen Annahmen untersucht, dass durch die Apheresetherapie neben der Morbidität und Mortalität auch die Kosten stationärer Krankenhausaufenthalte, kardiologischer Interventionen und kardiochirurgischer Eingriffe gesenkt werden.

Da Lipoprotein(a) ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer vorzeitigen koronaren Herzkrankheit ohne Schwellenwert ist, muss das Ziel die möglichst hohe Absenkung von Lipoprotein(a)-Serumspiegeln sein. Dies lässt sich derzeit nur mit einer Apheresetherapie realisieren.

5 Zusammenfassung

Lipoprotein(a) ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (Erqou 2009). Die physiologische Rolle des in der Leber synthetisierten Lipoproteins ist noch unklar. Für den Risikofaktor ohne Schwellenwert wurde der Grenzwert bei 30 mg/dl festgelegt (Graham 2007). Patienten mit erhöhten Lipoprotein(a)-Serumspiegeln können auch bei Abwesenheit anderer Risikofaktoren eine vorzeitige atherosklerotische kardiovaskuläre Krankheit entwickeln. Auch die atherosklerotisch zerebrovaskuläre Krankheit und die periphere arterielle Verschlusskrankheit stehen im Zusammenhang mit erhöhten Lipoprotein(a)-Serumspiegeln (Jones 2007). Diese können jedoch weder durch eine cholesterinreduzierte, fettmodifizierte Ernährung noch durch eine medikamentöse Therapie ausreichend gesenkt werden. Für Nikotinsäure konnte gezeigt werden, dass in einer Dosierung von 4 g eine Lipoprotein(a)-Reduktion um bis zu 38 % erreicht werden kann (Carlson 1989). Solch hohe Dosierungen können jedoch wegen der Hauptnebenwirkung, der Flushsymptomatik, nur eingeschränkt angewendet werden. Neue, sich noch in der Entwicklung und Erprobung befindende, viel versprechende Medikamente sind Mipomersen Natrium, ein Antisense Oligonukleotid des Apolipoprotein B-100-Gens, das die Synthese von ApoB-100 hemmt, und Eprotirome, einem selektiven Schilddrüsenhormonanalogen. Derzeit ist jedoch die Lipid-Apherese neben der medikamentösen Therapie mit Nikotinsäure die einzige Möglichkeit die Lipoprotein(a)-Serumspiegel bei Patienten mit erhöhtem Lipoprotein(a) signifikant zu senken. Prospektive, randomisierte Untersuchungen zum Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen unter Apheresetherapie bei Patienten mit isolierter Hyperlipoproteinämie(a) fehlen jedoch.

Daher war es das Ziel dieser retrospektiven Anwendungsbeobachtung den Effekt der Lipid-Apherese auf den Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit isolierter Hyperlipoproteinämie(a) zu erfassen und auszuwerten. Als Verlaufsp Parameter dienten schwere zerebrovaskuläre, peripher-arterielle und kardiale Ereignisse (MACE). Weiterhin sollte die Effektivität der Apherese in Bezug auf die Absenkungen der Lipidparameter, insbesondere von Lipoprotein(a), ausgewertet werden. Und letztendlich sollen die Daten als Information für weiterführende Studien dienen.

Es wurden die Krankheitsverläufe von 15 Patienten, die in der Lipidambulanz der Charité Campus Virchow-Klinikum Berlin wegen einer isolierten Hyperlipoproteinämie(a) und progredienter atherosklerotischer Gefäßerkrankung mittels Lipid-Apherese behandelt wurden, verfolgt. Dabei wurden die Anzahl der aufgetretenen Ereignisse und der durchgeführten Interventionen im Zeitraum vor Beginn der Apheresetherapie (ab der Erstmanifestation) und dem

Zeitraum unter der Apheresetherapie (bis zum Abschluss der Anwendungsbeobachtung im Juli 2007) miteinander verglichen und pro Patient und Jahr ausgewertet. Weiterhin wurde der lipidsenkende Effekt durch die Apheresetherapie untersucht.

Im Median betrug der Beobachtungszeitraum vor Beginn der Apheresetherapie 3 Jahre (Min.: 8 Monate, Max.: 30 Jahre und 8,5 Monate). Der Beobachtungszeitraum unter Apheresetherapie lag im Median bei 2 Jahren und 5 Monaten (Min.: 1 Jahr, Max.: 9 Jahre und 5 Monate). Die Ereignisrate pro Patient und Beobachtungsjahr sank signifikant von 0,37 (Median, Min.: 0, Max.: 2,5) auf 0 Ereignisse pro Patient und Jahr (Median, Min.: 0, Max.: 1). Die Interventionsrate pro Patient und Beobachtungsjahr sank hoch signifikant von 1,3 (Median, Min.: 0,07, Max.: 4,71) auf 0 Interventionen pro Patient und Jahr (Median, Min.: 0, Max.: 0,09). Durch eine einzelne Apheresesitzung konnten höchst signifikante Akutabsenkungen von Lipoprotein(a) um bis zu 70,2 % (Max., Median: 66,0 %, Min.: 55,7 %) bei Prä-Apherese-Werten von 83,3 mg/dl (Median, Min.: 62 mg/dl, Max.: 155,7 mg/dl) erreicht werden. Die statistische Aussagekraft bei dieser sehr kleinen Beobachtungseinheit und stark variierenden Beobachtungszeiträumen ist sicherlich kritisch zu hinterfragen. Die Ergebnisse der pro Patient und Jahr ausgewerteten Ereignis- und Interventionsraten weisen trotzdem in eine viel versprechende Richtung. Daneben belegen die Daten die Effektivität der Lipid-Apherese hinsichtlich der Lipidabsenkungen.

Im Juni 2008 wurde die Apheresetherapie für die Behandlung von Patienten mit einer isolierten Hyperlipoproteinämie(a) > 60 mg/dl, LDL-Cholesterin im Zielbereich sowie gleichzeitig dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (KHK, PAVK, CVK) vom Gemeinsamen Bundesausschuss für die vertragsärztliche Versorgung zugelassen. Zeitgleich wurden die Leistungserbringer zur Initiierung eines Aphereseregisters und zur Durchführung einer kontrollierten Studie zum Nachweis der Effektivität der Lipid-Apherese für diese Indikation und Erhöhung der Evidenzlage verpflichtet. Daher wurde auf Grundlage der Daten dieser Arbeit eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie entworfen, welche die Hypothese prüft, dass die Lipid-Apherese kardiovaskuläre Ereignisse reduziert. Derzeit wird diskutiert, ob ein kontrolliertes Studiendesign ethisch vertretbar ist.

6 Literaturverzeichnis

- Aboyans V, Criqui M, Denenberg J et al. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation*. 2006 Jun 6;113(22):2623-9.
- Aengevaeren W, Kroon A, Stalenhoef A et al. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). *J Am Coll Cardiol*. 1996 Dec;28(7):1696-704.
- Agishi T, Kaneko I, Hasuo Y et al. - Double filtration plasmapheresis. 1980. *Ther Apher*. 2000 Feb;4(1):29-33.
- Akaike M, Azuma H, Kagawa A et al. Effect of aspirin treatment on serum concentrations of lipoprotein(a) in patients with atherosclerotic diseases. *Clin Chem*. 2002 Sep;48(9):1454-9.
- Albers J, Marcovina S and Lodge M. The unique lipoprotein(a): properties and immunochemical measurement. *Clin Chem*. 1990 Dec;36(12):2019-26.
- Alberti K, Eckel R, Grundy S et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
- Allen S, Khan S, Tam S et al. Expression of adhesion molecules by lp(a): a potential novel mechanism for its atherogenicity. *FASEB J*. 1998 Dec;12(15):1765-76.
- Angelin B. Therapy for lowering lipoprotein (a) levels. *Curr Opin Lipidol*. 1997 Dec;8(6):337-41.
- Apstein C, Zilversmit D, Lees R et al. Effect of intensive plasmapheresis on the plasma cholesterol concentration with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1978 Oct;31(2):105-15.
- Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Therapeutische Hämapheresen (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung) - Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V. 25.07.2003. Abgerufen am 08.09.2010 unter <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-240/HTA-Apheresen.pdf>.
- Argraves K, Kozarsky K, Fallon J et al. The atherogenic lipoprotein Lp(a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor. *J Clin Invest*. 1997 Nov 1;100(9):2170-81.
- Armstrong V, Schuff-Werner P, Eisenhauer T et al. Heparin extracorporeal LDL precipitation (HELP): an effective apheresis procedure for lowering Lp(a) levels. *Chem Phys Lipids*. 1994 Jan;67-68:315-21.
- Assmann G, Schmitz G, Menzel H et al. Apolipoprotein E polymorphism and hyperlipidemia. *Clin Chem*. 1984 May;30(5):641-3.
- Bambauer R. Low-density lipoprotein apheresis: clinical results with different methods. *Artif Organs*. 2002 Feb;26(2):133-9.
- Bambauer R. Is lipoprotein (a)-apheresis useful? *Ther Apher Dial*. 2005 Apr;9(2):142-7.
- Banisch D. Die Lebensqualität von Patienten mit Lipidapherese. 19.03.2010. Abgerufen am 27.11.2010 unter http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_000000015179.

- Bennet A, Di Angelantonio E, Ye Z et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA*. 2007 Sep 19;298(11):1300-11.
- Berg K. A new serum type system in man - the LP system. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1963;59:369-82.
- Berg K, Dahlen G, Christophersen B et al. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Genet*. 1997 Nov;52(5):254-61.
- Blessing F, Jaeger B, Wang Y et al. Heparin-mediated extracorporeal LDL precipitation treating a peripheral arterial disease patient suffering from repeated postoperative bypass occlusion. *Thromb Res*. 2005;115(1-2):39-43.
- Blessing F, Wang Y, Walli A et al. Heparin-mediated extracorporeal low-density lipoprotein precipitation: rationale for a specific adjuvant therapy in cardiovascular disease. *Transfus Apher Sci*. 2004 Jun;30(3):255-66.
- Boffa M, Marcovina S and Koschinsky M. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem*. 2004 May;37(5):333-43.
- Bohl S, Kassner U, Eckardt R et al. Single lipoprotein apheresis session improves cardiac microvascular function in patients with elevated lipoprotein(a): detection by stress/rest perfusion magnetic resonance imaging. *Ther Apher Dial*. 2009 Apr;13(2):129-37.
- Borberg H. Comparison of different Lp (a) elimination techniques: a retrospective evaluation. *Transfus Apher Sci*. 2009 Aug;41(1):61-5.
- Bosch T, Gahr S, Belschner U et al. Direct adsorption of low-density lipoprotein by DALI-LDL-apheresis: results of a prospective long-term multicenter follow-up covering 12,291 sessions. *Ther Apher Dial*. 2006 Jun;10(3):210-8.
- Bosch T, Lennertz A, Schenzle D et al. Direct adsorption of low-density lipoprotein and lipoprotein(a) from whole blood: results of the first clinical long-term multicenter study using DALI apheresis. *J Clin Apher*. 2002;17(4):161-9.
- Bosch T, Schmidt B, Blumenstein M et al. Lipid apheresis by hemoperfusion: in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. *Artif Organs*. 1993 Jul;17(7):640-52.
- cBosch T and Wendler T. State of the art of low-density lipoprotein apheresis in the year 2003. *Ther Apher Dial*. 2004 Apr;8(2):76-9.
- Bostom A, Cupples L, Jenner J et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA*. 1996 Aug 21;276(7):544-8.
- Brunner C, Lobentanz E, Petho-Schramm A et al. The number of identical kringle IV repeats in apolipoprotein(a) affects its processing and secretion by HepG2 cells. *J Biol Chem*. 1996 Dec 13;271(50):32403-10.
- Cannon C, Giugliano R, Blazing M et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008 Nov;156(5):826-32.
- Cantin B, Gagnon F, Moorjani S et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Mar 1;31(3):519-25.
- Carlson L, Hamsten A and Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med*. 1989

- Oct;226(4):271-6.
- Catena C, Novello M, Dotto L et al. Serum lipoprotein(a) concentrations and alcohol consumption in hypertension: possible relevance for cardiovascular damage. *J Hypertens.* 2003 Feb;21(2):281-8.
- Cheng S, Ting A and Wong J. Lipoprotein (a) and its relationship to risk factors and severity of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997 Jul;14(1):17-23.
- Clarke R, Peden J, Hopewell J et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009 Dec 24;361(26):2518-28.
- Cremer P, Nagel D, Mann H et al. Ten-year follow-up results from the Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis.* 1997 Mar 21;129(2):221-30.
- Critchley J and Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA.* 2003 Jul 2;290(1):86-97.
- Daida H, Lee Y, Yokoi H et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by Reducing Lipoprotein (a) Levels with Low-Density Lipoprotein Apheresis. *Am J Cardiol.* 1994 Jun 1;73(15):1037-40.
- Dangas G, Mehran R, Harpel P et al. Lipoprotein(a) and inflammation in human coronary atheroma: association with the Severity of Clinical Presentation. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Dec;32(7):2035-42.
- Dati F, Tate J, Marcovina S et al. First WHO/IFCC International Reference Reagent for Lipoprotein(a) for Immunoassay - Lp(a) SRM 2B. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(6):670-6.
- Davidson M. Novel nonstatin strategies to lower low-density lipoprotein cholesterol. *Curr Atheroscler Rep.* 2009 Jan;11(1):67-70.
- Desmarais R, Sarembock I, Ayers C et al. Elevated serum lipoprotein(a) is a risk factor for clinical recurrence after Coronary Balloon Angioplasty. *Circulation.* 1995 Mar 1;91(5):1403-9.
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft Klinische Nephrologie e.V. Apheresestandard. 2003. Abgerufen am 02.03.2011 unter http://www.dgfn.eu/index.php?eID=tx_nawsecured1&u=0&file=fileadmin/download/Apharesestandard_2003.pdf&t=1299176492&hash=ae0269aa3a50660300521efb9ac11b46b2d2cf03.
- Di Minno M, Tremoli E, Tufano A et al. Exploring newer cardioprotective strategies: omega-3 fatty acids in perspective. *Thromb Haemost.* 2010 Oct;104(4):664-80.
- Dieplinger B, Lingenhel A, Baumgartner N et al. Increased serum lipoprotein(a) concentrations and low molecular weight phenotypes of apolipoprotein(a) are associated with symptomatic peripheral arterial disease. *Clin Chem.* 2007 Jul;53(7):1298-305.
- Dieplinger H and Kronenberg F. Genetics and metabolism of lipoprotein(a) and their clinical implications , Part 1. *Wien Klin Wochenschr.* 1999 Jan 15;111(1):5-20.
- Dieplinger H, Lackner C, Kronenberg F et al. Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in patients with end-stage renal disease are not related to the size polymorphism of apolipoprotein(a). *J Clin Invest.* 1993 Feb;91(2):397-401.
- Dirisamer A, Widhalm H, Aldover-Macasaet E et al. Elevated Lp(a) with a small apo(a) isoform in children: risk factor for the development of premature coronary artery disease. *Acta Paediatr.* 2008 Dec;97(12):1653-7.

- Dobson A, Alexander H, Heller R et al. How soon after quitting smoking does risk of heart attack decline? *J Clin Epidemiol*. 1991;44(11):1247-53.
- Eichner J, Dunn S, Perveen G et al. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2002 Mar 15;155(6):487-95.
- Enas E, Chacko V, Senthilkumar A et al. Elevated lipoprotein(a) - a genetic risk factor for premature vascular disease in people with and without standard risk factors: a review. *Dis Mon*. 2006 Jan;52(1):5-50.
- Erqou S, Kaptoge S, Perry P et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009 Jul 22;302(4):412-23.
- Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 11;55(19):2160-7.
- Farnier M. Update on the clinical utility of fenofibrate in mixed dyslipidemias: mechanisms of action and rational prescribing. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(5):991-1000.
- Frank S, Klisak I, Sparkes R et al. The apolipoprotein(a) gene resides on human chromosome 6q26-27, in close proximity to the homologous gene for plasminogen. *Hum Genet*. 1988 Aug;79(4):352-6.
- Fresenius. Therapeutische Apherese DALI ® Direkte Adsorption von Lipoproteinen. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH. 2005, Abgerufen am 17.09.2010 unter [http://www.fresenius.de/internet/fag/de/faginpub.nsf/AttachmentsByTitle/DALI+Brosch%C3%BCre+deutsch.pdf/\\$FILE/DALI+Brosch%C3%BCre+deutsch.pdf](http://www.fresenius.de/internet/fag/de/faginpub.nsf/AttachmentsByTitle/DALI+Brosch%C3%BCre+deutsch.pdf/$FILE/DALI+Brosch%C3%BCre+deutsch.pdf).
- Friedewald W, Levy R and Fredrickson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502.
- Gavish D and Breslow J. Lipoprotein(a) reduction by N-acetylcysteine. *Lancet*. 1991 Jan 26;337(8735):203-4.
- GBA. Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung - Zusammenfassende Dokumentation zum Bewertungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. 19.06.2008. Abgerufen am 08.09.2010 unter <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-724/2008-06-19-Abschluss-Apherese.pdf>.
- GBA. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztlicher Versorgung). *Bundesanzeiger* 2010;109:2561.
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle für die 10 häufigsten Todesursachen. Abgerufen am 21.02.2011 um 15.05 Uhr unter http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&paid=12247843&nummer=516&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=9796242.
- Gordon D, Probstfield J, Garrison R et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989 Jan;79(1):8-15.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007 Sep;14 Suppl 2:E1-40.
- Grainger D, Kemp P, Liu A et al. Activation of transforming growth factor-beta is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice. *Nature*. 1994 Aug 11;370(6489):460-2.

- Grundey S, Cleeman J, Merz C et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Aug 4;44(3):720-32.
- Hajjar K and Nachman R. The role of lipoprotein(a) in atherogenesis and thrombosis. *Annu Rev Med.* 1996;47:423-42.
- Hambrecht R, Wolf A, Gielen S et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000 Feb 17;342(7):454-60.
- Hoff H, Beck G, Skibinski C et al. Serum Lp(a) level as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients. *Circulation.* 1988 Jun;77(6):1238-44.
- Hooper L, Summerbell C, Higgins J et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD002137.
- Horimoto M, Hasegawa A, Takenaka T et al. Long-term administration of pravastatin reduces serum lipoprotein(a) levels. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003 Nov;41(11):524-30.
- Ilveskoski E, Perola M, Lehtimäki T et al. Age-dependent association of apolipoprotein E genotype with coronary and aortic atherosclerosis in middle-aged men: an autopsy study. *Circulation.* 1999 Aug 10;100(6):608-13.
- Jaeger B. The HELP system for the treatment of atherothrombotic disorders: a review. *Ther Apher Dial.* 2003 Aug;7(4):391-6.
- Jaeger B, Richter Y, Nagel D et al. 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 Mar;6(3):229-39.
- Jöckel K, Lehmann N, Jaeger B et al. Smoking cessation and subclinical atherosclerosis--results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Atherosclerosis.* 2009 Mar;203(1):221-7.
- Jones G, van Rij A, Cole J et al. Plasma lipoprotein(a) indicates risk for 4 distinct forms of vascular disease. *Clin Chem.* 2007 Apr;53(4):679-85.
- Journal MED. SHARP-Studie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz: Signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse durch Ezetimib/Simvastatin. 29.11.2010. Abgerufen am 29.03.2011 unter <http://www.journalmed.de/newsview.php?id=32320>.
- Julius U, Metzler W, Pietzsch J et al. Intraindividual comparison of two extracorporeal LDL apheresis methods: lipidfiltration and HELP. *Int J Artif Organs.* 2002 Dec;25(12):1180-8.
- Kamanna V and Kashyap M. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol.* 2008 Apr 17;101(8A):20B-26B.
- Kamstrup P, Benn M, Tybaerg-Hansen A et al. Extreme Lipoprotein(a) Levels and Risk of Myocardial Infarction in the General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2008 Jan 15;117(2):176-84.
- Kassner U, Vogt A, Rosada A et al. Designing a study to evaluate the effect of apheresis in patients with elevated lipoprotein(a). *Atheroscler Suppl.* 2009 Dec 29;10(5):85-88.
- Kawachi I, Colditz G, Stampfer M et al. Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women. *Arch Intern Med.* 1994 Jan 24;154(2):169-75.
- Keller C and Spengel F. Changes of atherosclerosis of the carotid arteries due to severe familial hypercholesterolemia following long-term plasmapheresis, assessed by duplex scan. *Klin Wochenschr.* 1988 Feb 15;66(4):149-52.
- Komai N, Morishita R, Yamada S et al. Mitogenic activity of oxidized lipoprotein (a) on human vascular smooth muscle Hypertension. 2002 Sep;40(3):310-4.
- Kostner G and Steinmetz A. Standardization of Lp(a) measurements. *Clin Genet.* 1997

- Nov;52(5):393-7.
- Kraft H, Windegger M, Menzel H et al. Significant impact of the +93 C/T polymorphism in the apolipoprotein(a) gene on Lp(a) concentrations in Africans but not in Caucasians: confounding effect of linkage disequilibrium. *Hum Mol Genet.* 1998 Feb;7(2):257-64.
- Krieter D, Steinke J, Kerkhoff M et al. Contact activation in low-density lipoprotein apheresis systems. *Artif Organs.* 2005 Jan;29(1):47-52.
- Kronenberg F, Konig P, Lhotta K et al. Apolipoprotein(a) phenotype-associated decrease in lipoprotein(a) plasma concentrations after renal transplantation. *Arterioscler Thromb.* 1994 Sep;14(9):1399-404.
- Kronenberg F, Kronenberg M, Kiechl S et al. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: Prospective Results From the Bruneck Study. *Circulation.* 1999 Sep 14;100(11):1154-60.
- Kronenberg F, Lingenhel A, Lhotta K et al. Lipoprotein(a)- and low-density lipoprotein-derived cholesterol in nephrotic syndrome: Impact on lipid-lowering therapy? *Kidney Int.* 2004 Jul;66(1):348-54.
- Kronenberg F, Steinmetz A, Kostner G et al. Lipoprotein(a) in health and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1996 Dec;33(6):495-543.
- Kronenberg F, Trenkwalder E, Dieplinger H et al. Lipoprotein(a) in stored plasma samples and the ravages of time. Why epidemiological studies might fail. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996 Dec;16(12):1568-72.
- Kroon A, Demacker P and Stalenhoef A. N-acetylcysteine and serum concentrations of lipoprotein(a). *J Intern Med.* 1991 Dec;230(6):519-26.
- Kroon A, van't Hof M, Demacker P et al. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis.* 2000 Oct;152(2):519-26.
- Ladenson P, Kristensen J, Ridgway E et al. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med.* 2010 Mar 11;362(10):906-16.
- Lawn R. Lipoprotein A und Herzinfarkt. *Spektrum der Wissenschaft.* 1992 Aug; 23:78-85.
- Lawn R, Pearle A, Kunz L et al. Feedback mechanism of focal vascular lesion formation in transgenic apolipoprotein(a) mice. *J Biol Chem.* 1996 Dec 6;271(49):31367-71.
- Leischik R, Dworrak B and Gulker H. Lipoprotein(a) in coronary heart disease: clinical significance and therapeutic. *Dtsch Med Wochenschr.* 2005 Nov 4;130(44):2518-23.
- Liberopoulos E, Karabina S, Tselepis A et al. Are the effects of tamoxifen on the serum lipid profile modified by apolipoprotein E phenotypes? *Oncology.* 2002;62(2):115-20.
- Lippi G, Franchini M, Salvagno G et al. Lipoprotein(a) and cancer: anti-neoplastic effect besides its cardiovascular potency. *Cancer Treat Rev.* 2007 Aug;33(5):427-36.
- Lonn E and Yusuf S. Is there a role for antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular diseases? An update on epidemiological and clinical trials data. *Can J Cardiol.* 1997 Oct;13(10):957-65.
- Luc G, Bard J, Arveiler D et al. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis.* 2002 Aug;163(2):377-84.
- Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol.* 1998 Dec 15;82(12):1489-95.
- Maccubbin D, Bays H, Olsson A et al. Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropiprant in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed

- dyslipidaemia. *Int J Clin Pract.* 2008 Dec;62(12):1959-70.
- Mackinnon L, Hubinger L and Lepre F. Effects of physical activity and diet on lipoprotein(a). *Med Sci Sports Exerc.* 1997 Nov;29(11):1429-36.
- Marcovina S, Albers J, Gabel B et al. Effect of the number of apolipoprotein(a) kringle 4 domains on immunochemical measurements of lipoprotein(a). *Clin Chem.* 1995 Feb;41(2):246-55.
- Marcovina S and Morrisett J. Structure and metabolism of lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol.* 1995 Jun;6(3):136-45.
- Matsuda Y, Sueoka A and Nose Y. An effective LDL removal filter for the treatment of hyperlipidemia. *Artif Organs.* 1995 Feb;19(2):129-34.
- McElduff P, Dobson A, Beaglehole R et al. Rapid reduction in coronary risk for those who quit cigarette smoking. *Aust N Z J Public Health.* 1998 Dec;22(7):787-91.
- Mead A, Atkinson G, Albin D et al. Dietetic guidelines on food and nutrition in the secondary prevention of cardiovascular disease - evidence from systematic reviews of randomized controlled trials (second update, January 2006). *J Hum Nutr Diet.* 2006 Dec;19(6):401-19.
- Mellwig, KP, Baller D, Gleichmann U et al. Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 1998 Jul;139(1):173-8.
- Mellwig K, Baller D, Schmidt H et al. Myocardial perfusion under H.E.L.P. -apheresis. Objectification by PET. *Z Kardiol.* 2003;92(Suppl 3):III30-7.
- Mensink G, Lampert T and Bergmann E. Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984 bis 2003. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2005; 48(12):1348-1356.
- Merki E, Graham M, Mullick A et al. Antisense oligonucleotide directed to human apolipoprotein B-100 reduces lipoprotein(a) levels and oxidized phospholipids on human apolipoprotein B-100 particles in lipoprotein(a) transgenic mice. *Circulation.* 2008 Aug 12;118(7):743-53. Epub 2008 Jul 28.
- Microzensus. *Microzensus 2005: Fragen zur Gesundheit, Statistisches Bundesamt 2006. Kapitel: Rauchgewohnheiten der Patienten, Seite 13(Artikelnummer: 52339004059004).*
- Miller Er, Pastor-Barriuso R, Dalal D et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005 Jan 4;142(1):37-46.
- NCEP. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) - Executive Summary. May 2001. NIH Publication No. 01-3670.
- Nieminen T, Kahonen M, Viiri L et al. Pharmacogenetics of apolipoprotein E gene during lipid-lowering therapy: lipid levels and prevention of coronary heart disease. *Pharmacogenomics.* 2008 Oct;9(10):1475-86.
- Nordestgaard B, Chapman M, Ray K et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010 Dec;31(23):2844-53.
- Nowak-Göttl U, Junker R, Hartmeier M et al. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation.* 1999 Aug 17;100(7):743-8.
- Nowak-Göttl U, Strater R, Heinecke A et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood.* 1999 Dec 1;94(11):3678-82.
- O' Connor G, Buring J, Yusuf S et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with

- exercise after myocardial infarction. *Circulation*. 1989 Aug;80(2):234-44.
- Ober C, Nord A, Thompson E et al. Genome-wide association study of plasma lipoprotein(a) levels identifies multiple genes on chromosome 6q. *J Lipid Res*. 2009 May;50(5):798-806.
- Parhofer K, Geiss H and Schwandt P. Efficacy of different low-density lipoprotein apheresis methods. *Ther Apher*. 2000 Oct;4(5):382-5.
- Park J, Merz M and Braun P. Effect of HELP-LDL-apheresis on outcomes in patients with advanced coronary atherosclerosis and severe hypercholesterolemia *Atherosclerosis*. 1998 Aug;139(2):401-9.
- Parker T. Dextran-sulfate cellulose adsorption for lowering Lp(a). *Chem Phys Lipids*. 1994 Jan;67-68:331-8.
- Pati U and Pati N. Lipoprotein(a), atherosclerosis, and apolipoprotein(a) gene polymorphism. *Mol Genet Metab*. 2000 Sep-Oct;71(1-2):87-92.
- Pearson T, Denke M, McBride P et al. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc*. 2005 May;80(5):587-95.
- Pflumm J, Pomykaj T and Heintzen M. Secondary prevention after myocardial infarction. *Internist (Berl)*. 2008 Sep;49(9):1052-60.
- Pfohl M, Naoumova R, Klass C et al. Acute and chronic effects on cholesterol biosynthesis of LDL-apheresis with or without concomitant HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *J Lipid Res*. 1994 Nov;35(11):1946-55.
- Pokrovsky S, Adamova I, Afanasieva O et al. Immunosorbent for selective removal of lipoprotein (a) from human plasma: in vitro study. *Artif Organs*. 1991 Apr;15(2):136-40.
- Pokrovsky S, Ezhov M, Il'ina L et al. Association of lipoprotein(a) excess with early vein graft occlusions in middle-aged men undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Oct;126(4):1071-5.
- Pokrovsky S, Sussekov A, Afanasieva O et al. Extracorporeal immunoabsorption for the specific removal of lipoprotein (a): preliminary clinical data. *Chem Phys Lipids*. 1994 Jan;67-68:323-30.
- Poon M, Zhang X, Dunsky K et al. Apolipoprotein(a) is a human vascular endothelial cell agonist: studies on the induction in endothelial cells of monocyte chemotactic factor activity. *Clin Genet*. 1997 Nov;52(5):308-13.
- Qiao Q, Tervahauta M, Nissinen A et al. Mortality from all causes and from coronary heart disease related to smoking and changes in smoking during a 35-year follow-up of middle-aged Finnish men. *Eur Heart J*. 2000 Oct;21(19):1621-6.
- Raal F, Santos R, Blom D et al. 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 Mar 20;375(9719):998-1006.
- Richter W, Donner M and Schwandt P. Three low density lipoprotein apheresis techniques in treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a long-term evaluation. *Ther Apher*. 1999 Aug;3(3):203-8.
- Ridker P, Stampfer M and Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2481-5.

- Rifai N, Ma J, Sacks F et al. Apolipoprotein(a) Size and Lipoprotein(a) Concentration and Future Risk of Angina Pectoris with Evidence of Severe Coronary Atherosclerosis in Men: The Physicians' Health Study. *Clin Chem*. 2004 Aug;50(8):1364-71.
- Ring-Dimitriou S, von Duvillard S, Paulweber B et al. Nine months aerobic fitness induced changes on blood lipids and lipoproteins in untrained subjects versus controls. *Eur J Appl Physiol*. 2007 Feb;99(3):291-9.
- Rubba P, Faccenda F, Di Somma S et al. Cerebral blood flow velocity and systemic vascular resistance after acute reduction of low-density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. *Stroke*. 1993 Aug;24(8):1154-61.
- Rubba P, Iannuzzi A, Postiglione A et al. Hemodynamic changes in the peripheral circulation after repeat low density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1990 Feb;81(2):610-6.
- Scanu A. Lipoprotein(a): Looking ahead. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005 Oct;15(5):331-3.
- Scanu A and Bamba R. Niacin and lipoprotein(a): facts, uncertainties, and clinical considerations. *Am J Cardiol*. 2008 Apr 17;101(8A):44B-47B.
- Scanu A and Hinman J. Issues concerning the monitoring of statin therapy in hypercholesterolemic subjects with high plasma lipoprotein(a) levels. *Lipids*. 2002 May;37(5):439-44.
- Schettler V and Wieland E. Effects of LDL-apheresis--more than reduction of cholesterol? *Dtsch Med Wochenschr*. 2007 Mar 16;132(11):575-8.
- Schuff-Werner P. Clinical long-term results of H.E.L.P.-apheresis. *Z Kardiol*. 2003;92(Suppl 3):III28-9.
- Schunkert H, König I, Kathiresan S et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2011 Mar 6; doi:10.1038/ng.784.
- Schwandt P and Parhofer K. Nomenklatur und Einteilung der Lipoproteine. In: *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention*. 3. Auflage, Stuttgart: Schattauer, 2007:4-5.
- Seidel D. H.E.L.P. apheresis therapy in the treatment of severe hypercholesterolemia: 10 years of clinical experience. *Artif Organs*. 1996 Apr;20(4):303-10.
- Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010 Nov;160(5):785-794.
- Shekelle P, Morton SC, SC M et al. Effect of supplemental vitamin E for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Gen Intern Med*. 2004 Apr;19(4):380-9.
- Shinozaki K, Kambayashi J, Kawasaki T et al. The long-term effect of eicosapentaenoic acid on serum levels of lipoprotein (a) and lipids in patients with vascular disease. *J Atheroscler Thromb*. 1996;2(2):107-9.
- Shlipak M, Simon J, Vittinghoff E et al. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA*. 2000 Apr 12;283(14):1845-52.
- Simo J, Camps J, Gomez F et al. Evaluation of a fully-automated particle-enhanced turbidimetric immunoassay for the measurement of plasma lipoprotein(a). population-based reference values in an area with low incidence of cardiovascular disease., *Clin Biochem*. 2003 Mar;36(2):129-34.
- Sing C and Moll P. Genetics of variability of CHD risk. *Int J Epidemiol*. 1989;18(3 Suppl 1):S183-95.

- Smith S, Jr., Allen J, Blair S et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006 May 16;113(19):2363-72.
- Smolders B, Lemmens R and Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke*. 2007 Jun;38(6):1959-66.
- Sofi F, Lari B, Rogolino A et al. Thrombophilic risk factors for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2005 Feb;41(2):255-60.
- Sofi F, Marcucci R, Abbate R et al. Lipoprotein (a) and venous thromboembolism in adults: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007 Aug;120(8):728-33.
- Sofi F, Marcucci R, Giusti B et al. High levels of homocysteine, lipoprotein (a) and plasminogen activator inhibitor-1 are present in patients with abdominal aortic aneurysm. *Thromb Haemost*. 2005 Nov;94(5):1094-8.
- Steinhagen-Thiessen E and Borchelt M. Morbidität, Medikation und Funktionalität im Alter. In: K. U. Mayer & P. B. Baltes (Eds.), *Die Berliner Altersstudie (Forschungsberichte / Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften / Interdisziplinäre Arbeitsgruppen No. 3)* (pp. 151-183). Berlin: Akademie-Verlag.
- Stengard J, Weiss K and Sing C. An ecological study of association between coronary heart disease mortality rates in men and the relative frequencies of common allelic variations in the gene coding for apolipoprotein E. *Hum Genet*. 1998 Aug;103(2):234-41.
- Strater R, Becker S, von Eckardstein A et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood--a 5-year follow-up study. *Lancet*. 2002 Nov 16;360(9345):1540-5.
- Straube R and Kingreen H. - "Lipoprotein (a) immunapheresis in the treatment of familial lipoprotein (a) Hyperlipoproteinemia in a Patient with Coronary Heart Disease."- *Ther Apher*. 1998 Aug;2(3):243-5.
- Strittmatter W and Roses A. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 May 23;92(11):4725-7.
- Susca M. Heparin-Induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation futura, a new modification of HELP apheresis: technique and first clinical results. *Ther Apher*. 2001 Oct;5(5):387-93.
- Tamai O, Matsuoka H, Itabe H et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation*. 1997 Jan 7;95(1):76-82.
- Tascilar N, Dursun A, Ankarali H et al. Relationship of apoE polymorphism with lipoprotein(a), apoA, apoB and lipid levels in atherosclerotic infarct. *J Neurol Sci*. 2009 Feb 15;277(1-2):17-21.
- Taylor R, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004 May 15;116(10):682-92.
- Thiery J and Seidel D. Safety and effectiveness of long-term LDL-apheresis in patients at high risk. *Curr Opin Lipidol*. 1998 Dec;9(6):521-6.
- Thompson G. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2008 Jun;198(2):247-55.
- Thompson G, Lowenthal R and Myant N. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 1975 May 31;1(7918):1208-11.
- Thompson P, Buchner D, Pina I et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the

- Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003 Jun 24;107(24):3109-16.
- Trommsdorff M, Kochl S, Lingenhel A et al. A pentanucleotide repeat polymorphism in the 5' control region of the apolipoprotein(a) gene is associated with lipoprotein(a) plasma concentrations in Caucasians. *J Clin Invest*. 1995 Jul;96(1):150-7.
- Tsai A, Cushman M, Rosamond W et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002 May 27;162(10):1182-9.
- Tsimikas S, Kiechl S, Willeit J et al. Oxidized phospholipids predict the presence and progression of carotid and femoral atherosclerosis and symptomatic cardiovascular disease: five-year prospective results from the Bruneck study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 6;47(11):2219-28.
- Tsimikas S, Mallat Z, Talmud P et al. Oxidation-specific biomarkers, lipoprotein(a), and risk of fatal and nonfatal coronary events. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 14;56(12):946-55.
- Ullrich H, Lackner K and Schmitz G. Lipoprotein(a)-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. *Transfus Sci*. 1996 Dec;17(4):511-7.
- Utermann G. The Mysteries of Lipoprotein(a). *Science* 1989 Nov 17; 246(4932):904-910.
- Utermann G. Lipoprotein(a). In C Scriver et al (eds): *Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. www.ommbid.com, New York, McGraw-Hill, 2001, Chap. 116.
- Utermann G, Menzel H, Kraft H et al. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest*. 1987 Aug;80(2):458-65.
- Utermann G, Steinmetz A and Weber W. Genetic control of human apolipoprotein E polymorphism: comparison of one- and two-dimensional techniques of isoprotein analysis. *Hum Genet*. 1982;60(4):344-51.
- Valenti K, Aveyrier E, Leaute S et al. Contribution of apolipoprotein(a) size, pentanucleotide TTTTA repeat and C/T(+93) polymorphisms of the apo(a) gene to regulation of lipoprotein(a) plasma levels in a population of young European Caucasians. *Atherosclerosis*. 1999 Nov 1;147(1):17-24.
- Valentine R, Kaplan H, Green R et al. Lipoprotein (a), homocysteine, and hypercoagulable states in young men with premature peripheral atherosclerosis: a prospective, controlled analysis. *J Vasc Surg*. 1996 Jan;23(1):53-61, discussion 61-3.
- Volpato S, Vigna G, McDermott M et al. Lipoprotein(a), inflammation, and peripheral arterial disease in a community-based sample of older men and women (the InCHIANTI study). *Am J Cardiol*. 2010 Jun 15;105(12):1825-30.
- von Depka M, Nowak-Göttl U, Eisert R et al. Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood*. 2000 Nov 15;96(10):3364-8.
- von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P et al. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Feb;37(2):434-9.
- Vormittag R, Vukovich T, Stain M et al. Lipoprotein (a) in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2007;120(1):15-20.
- Walldius G, Jungner I, Aastveit A et al. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(12):1355-63.
- Wang Y, Blessing F, Walli A et al. Effects of heparin-mediated extracorporeal low-density lipoprotein precipitation beyond lowering proatherogenic lipoproteins--reduction of circulating proinflammatory and procoagulatory markers. *Atherosclerosis*. 2004

- Jul;175(1):145-50.
- Wanner C, Rader D, Bartens W et al. Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med.* 1993 Aug 15;119(4):263-9.
- WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
- WHO. Obesity and overweight. Fact sheet N°311, updated February 2011. Abgerufen am 24.02.2011 unter <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html#>
- Wiklund O, Fager G, Andersson A et al. N-acetylcysteine treatment lowers plasma homocysteine but not serum lipoprotein(a) levels. *Atherosclerosis.* 1996 Jan 5;119(1):99-106.
- Willeit J, Kiechl S, Santer P et al. Lipoprotein(a) and asymptomatic carotid artery disease. Evidence of a prominent role in the evolution of advanced carotid plaques: the Bruneck Study. *Stroke.* 1995 Sep;26(9):1582-7.
- Yano Y, Shimokawa K, Okada Y et al. Immunolocalization of lipoprotein(a) in wounded tissues. *J Histochem Cytochem.* 1997 Apr;45(4):559-68.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
- Zysow B, Lindahl G, Wade D et al. C/T polymorphism in the 5' untranslated region of the apolipoprotein(a) gene introduces an upstream ATG and reduces in vitro translation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995 Jan;15(1):58-64.

7 Publikationsliste

Publikationen, die Teile dieser Arbeit beinhalten:

Kassner U, Vogt A, Rosada A et al. Designing a study to evaluate the effect of apheresis in patients with elevated lipoprotein(a). *Atheroscler Suppl.* 2009 Dec 29;10(5):85-88.

8 Lebenslauf

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

9 Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Frau Prof. Dr. med. Elisabeth Steinhagen-Thiessen für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die engagierte Unterstützung.

Frau Dr. med. Anja Vogt und Frau Dr. med. Ursula Kassner gilt mein ganz besonderer Dank für die zuverlässige und unkomplizierte Betreuung auch über größere Entfernungen hinweg sowie die stetigen Ermutigungen und Ratschläge.

Herrn PD Dr. rer. nat. Werner Hopfenmüller danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung sowie Herrn Adrian Rosada und Herrn Dr. rer. nat. Christian Müller für fachliche Diskussionen und Anregungen.

Ganz herzlich danke ich den Schwestern der Lipidambulanz für die tatkräftige und fachkundige Unterstützung bei der Datenerhebung und die freundliche Aufnahme in das Arbeitsteam.

Inbesondere danke ich den Patienten, die mir bereitwillig Auskunft gaben. Ich wünsche ihnen alles Gute für die Zukunft!

Meiner Familie danke ich von Herzen für ihr Verständnis und den immer währenden Rückhalt.

Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Friederike Maria Weber, geb. Barz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Effekt der Lipid-Apherese auf den Verlauf kardiovaskulärer Krankheiten bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a)

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift