

Aus dem Institut für Klinische Chemie der  
Ludwig-Maximilians-Universität München - Klinikum Großhadern  
Kommissarischer Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dietrich Seidel

**Langzeitkohortenstudie über die Effektivität der Lipidapherese zur  
Reduktion erhöhter Lipoprotein(a)-Plasmakonzentrationen und  
Prävention von Major Adverse Coronary Events**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Yvonne Richter

aus

Essen

Jahr

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dietrich Seidel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus G. Parhofer  
Priv. Doz. Dr. med. Heiko Methé

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Beate Roxane Jaeger

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser,  
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Juni 2009

Aufgrund der Aktualität des Themas wurden Teile aus dieser Dissertation bereits im  
März 2009 in der Fachzeitschrift

***Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine (2009)***  
***Volume 6, 229 - 239***

veröffentlicht.

*Für meine Eltern  
und Felix*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>10</b>
.....	
<b>1.1 Hintergrund</b>	<b>10</b>
.....	
<b>1.2 Studie</b>	<b>12</b>
.....	
<b>2. Lipoprotein(a)</b>	<b>13</b>
.....	
<b>2.1 Geschichte</b>	<b>13</b>
.....	
<b>2.2 Molekularer Aufbau</b>	<b>14</b>
.....	
<b>2.3 Lp(a) und Labor</b>	<b>16</b>
.....	
<b>2.4 Beeinflussung der Lp(a)-Plasmakonzentration</b>	<b>17</b>
.....	
<b>3. Methoden</b>	<b>18</b>
.....	
<b>3.1 Fragestellung</b>	<b>18</b>
.....	
<b>3.2 Zielgrößen</b>	<b>19</b>
.....	

<b>3.3 Patienten</b>	<b>19</b>
.....	
<b>3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien</b>	<b>21</b>
.....	
<b>3.3.2 Fragebögen</b>	<b>21</b>
.....	
<b>3.3.3 Medikation</b>	<b>22</b>
.....	
<b>3.3.4 Laborparameter</b>	<b>22</b>
.....	
<b>3.4 Lipidapherese</b>	<b>23</b>
.....	
<b>3.4.1 Definition</b>	<b>23</b>
.....	
<b>3.4.2 Ablauf</b>	<b>24</b>
.....	
<b>3.4.3 Nebenwirkungen</b>	<b>24</b>
.....	
<b>3.4.4 Verwendete Verfahren</b>	<b>25</b>
.....	
<b>3.5 Datenauswertung</b>	<b>26</b>
.....	
<b>3.6 Statistische Analyse</b>	<b>26</b>
.....	
<b>3.6.1 Komplikationsraten</b>	<b>27</b>
.....	
<b>3.6.2 Statistischer Test</b>	<b>28</b>
.....	
<b>3.6.3 Subgruppenanalyse I</b>	<b>29</b>
.....	
<b>3.6.4 Subgruppenanalyse II</b>	<b>29</b>
.....	

<b>4. Ergebnis</b>	<b>30</b>
4.1 Patientencharakteristika	30
4.2 Kardiovaskuläres Risikoprofil und Begleiterkrankungen	32
4.3 Unerwünschte Nebenwirkungen unter lipidsenkender Therapie	32
4.4 Labor vor ( <i>Prä-Phase</i> ) und nach Apherese-Beginn ( <i>Post-Phase</i> )	33
4.5 Medikation und Apherese	35
4.6 Kardiovaskuläre Ereignisse	37
4.6.1 Kardiovaskuläre Ereignisse vor Apherese-Beginn ( <i>Prä-Phase</i> )	37
4.6.2 Kardiovaskuläre Ereignisse unter Apheresetherapie ( <i>Post-Phase</i> )	39
4.7 Kardiovaskuläre Komplikationsraten	41
4.7.1 Kardiovaskuläre Komplikationsraten der <i>Prä-</i> und <i>Post-Phase</i>	41
4.7.2 Komplikationsrate nach Unterbrechung oder Absetzen der Apherese	44
4.8 Zerebrovaskuläre Ereignisse (Stroke)	44
4.9 Subgruppenanalyse	45
4.9.1 Effekte der Lp(a)-Senkung in Abhängigkeit vom LDL-C-Basiswert	45
4.9.2 Laborwerte der Subgruppen	46
4.9.3 Kardiovaskuläre Komplikationsraten der Subgruppen	48

<b>4.10 Langzeitverträglichkeit von Medikation und Apherese</b>	<b>50</b>
.....	
<b>5. Diskussion</b>	<b>51</b>
.....	
<b>5.1 Rezension</b>	<b>55</b>
.....	
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>56</b>
.....	
<b>6.1 Epilog</b>	<b>57</b>
.....	
<b>7. Erklärung zur Dissertation</b>	<b>59</b>
.....	
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>60</b>
.....	
<b>9. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>66</b>
.....	
<b>10. Tabellenverzeichnis</b>	<b>67</b>
.....	
<b>11. Beteiligte Apheresezentren</b>	<b>68</b>
.....	
<b>12. Danksagung</b>	<b>72</b>
.....	
<b>13. Lebenslauf</b>	<b>73</b>
.....	
<b>14. Anhang</b>	<b>74</b>
.....	

<b>14.1 Standardisierter Fragebogen</b>	
.....	<b>75</b>
<b>14.2 Einverständniserklärung</b>	
.....	<b>76</b>

## 1. Einleitung

Erhöhte Lipoprotein(a)-Plasmakonzentrationen sind mit atherothrombotischen Komplikationen und der koronaren Herzkrankheit [KHK] assoziiert <sup>6,7,11,13,16,18,28,33,37,39,48,56</sup>. Wir haben in einer langfristigen retro- und prospektiven, multizentrischen Kohortenanalyse überprüft, ob - durch die kombiniert angewandte Therapie von Lipidapherese (siehe 3.4.1 Definition) und lipidsenkender Medikation - extrem hohe Lipoprotein(a)-Plasmakonzentrationen adäquat gesenkt werden können. Insbesondere sollte geprüft werden, ob infolgedessen die Ereignisraten von Major Adverse Coronary Events [MACE] - effektiver als durch die maximale medikamentöse Therapie allein - gesenkt werden konnten. In der vorliegenden Studie werden wir zeigen, dass das Lipoprotein(a) durch ein extrakorporales Aphereseverfahren drastisch gesenkt wird und Patienten mit erhöhten Lp(a)-Werten und manifester koronarer Herzerkrankung durch regelmäßig angewandte Apheresen signifikant weniger MACE erleiden.

### 1.1 Hintergrund

Ziel dieser vorliegenden Arbeit ist es, die Aufmerksamkeit der Kollegen im klinischen Alltag, besonders bei der Behandlung von Patienten mit prämaturer Atherosklerose oder hochpositiver Familienanamnese für atherothrombotische Ereignisse, erneut auf das Lipoprotein(a) [Lp(a)] zu lenken. Leider hat sich, trotz des Vorliegens epidemiologischer und experimenteller Studien, in welchen Lp(a) als unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose und thrombotische Ereignisse bestätigt wird, die Bestimmung als Screeningparameter in der Praxis noch nicht oder nur in unbefriedigendem Maße durchsetzen können. Bis heute ist nicht geklärt, welchen Anteil Lipoprotein(a) an der Entstehung der Atherosklerose und -thrombose hat und ob eine drastische Senkung der Plasmakonzentration Einfluss auf den progressiven Verlauf der Erkrankung haben könnte. Dass Lp(a) im klinischen Alltag in seiner atherogenen Wirkung häufig unterschätzt wird, hat im Wesentlichen drei Gründe:

1. verhält sich der Lp(a)-Partikel strukturell und funktionell heterogen. Lipoprotein(a) setzt sich aus einem Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin-Partikel [LDL-C] und dem Apoprotein(a) [Apo(a)] zusammen. Es existieren verschiedene Apoprotein(a)-Polymorphismen unterschiedlicher Pathogenität, wodurch widersprüchliche klinische Beobachtungen resultieren. In einigen Studien wird Lp(a) als Langlebigkeitsfaktor beschrieben <sup>44</sup>, in anderen wiederum als Kausalfaktor für Schlaganfälle bei Kindern <sup>52</sup> und Herzinfarkte bei jungen Menschen <sup>13,33</sup>. Auch die physiologische Bedeutung von Lp(a) ist noch immer nicht vollständig geklärt. Apo(a) ist dem Plasminogen in seinem molekularen Aufbau sehr ähnlich und wird als kompetitiver Inhibitor von Plasminogen beschrieben. Daraus lässt sich die duale Bedeutung von Lp(a) sowohl für den Fett-, als auch den Gerinnungsstoffwechsel ableiten. Tatsächlich findet sich Lp(a) nachweislich bereits in den frühesten atherosklerotischen Läsionen, transportiert oxidierte Phospholipide, hat eine wesentlich höhere Affinität zu Fibrinogen als LDL-C und hemmt den tissue factor pathway inhibitor, weshalb eine prothrombotische Funktion bei der Wundheilung anzunehmen ist. Darüber hinaus reagiert Apo(a) als Akut- und Chronische-Phase-Protein.
2. sind isolierte, massive Lp(a)-Erhöhungen verbunden mit schweren atherosklerotischen Komplikationen bei jungen Menschen selten. Häufiger findet man dagegen Patienten mit koronarer Herzerkrankung, bei denen die LDL-C- und Lp(a)-Plasmakonzentrationen kombiniert erhöht sind. In diesen Fällen wird dem LDL-Cholesterin epidemiologisch die höhere Pathogenität zugeschrieben und Lipoprotein(a) lediglich als Progressionsfaktor gewertet <sup>38,40,55</sup>. Im klinischen Alltag wird Lp(a) - im Gegensatz zum LDL-Cholesterin - häufig nicht als Screeningparameter bei KHK-Patienten bestimmt.
3. fehlen Interventionsstudien zu Patienten mit koronarer Herzerkrankung und erhöhten Lp(a)-Werten, die belegen, inwieweit solche Patienten von einer Lp(a)-Senkung profitieren könnten oder nicht. Da es sich beim Lp(a) um einen Erbfaktor handelt, kann man diesen nur minimal durch eine Änderung der Lebensweise beeinflussen und medikamentös - z.B. durch Nikotinsäure <sup>12</sup>, Nateglinide <sup>20</sup> oder Östrogene als Hormonersatzmittel <sup>19</sup> - maximal um 10 - 30% senken.

Möchte man also bei massiver Erhöhung des Lipoprotein(a) eine Normalisierung der Werte erzielen, so muss man auf extrakorporale Lipidaphereseverfahren zurückgreifen, die - nach Abschluss eines sehr aufwendigen und komplizierten Genehmigungsverfahrens - zurzeit nur Hochrisikopatienten vorbehalten sind.

## **1.2 Studie**

Bei dieser ersten Interventionsstudie handelt es sich um eine multizentrische, retro- und prospektive Kohortenanalyse von 120 KHK-Patienten mit massiv erhöhten Lp(a)-Konzentrationen von im Median 112 mg/dl. Das Ziel war die Darstellung der Krankheitsverläufe in einem ersten Intervall unter maximaler lipidsenkender Therapie allein und die anschließende Überprüfung des Effektes der Lp(a)-Senkung durch zusätzliche Behandlung mit einem extrakorporalen Aphereseverfahren in einem zweiten Intervall. Wir wollten wissen, ob die Apherese als letzte Option die Ereignisraten der Major Adverse Coronary Events im Vergleich zur alleinigen maximal verträglichen medikamentösen Therapie senken kann oder nicht. Dazu wurden die Ergebnisse aus 27 Apheresezentren bundesweit zusammengetragen.

Wir konnten beobachten, dass durch die Lipidapherese die jährliche kardiovaskuläre Komplikationsrate der MACE über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 10.9 Jahren um 86% im Vergleich zur Standardtherapie gesenkt werden konnte, wobei - differenziert betrachtete - die jährliche Herzinfarktrate sogar um 97% fiel. Patienten mit kombinierter LDL-C- und Lp(a)-Erhöhung profitierten gleichermaßen wie Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung. Dies ist nach unserem besten Wissen die erste Langzeitinterventionsstudie zu Lipoprotein(a) und Atherosklerose.

Die Studie wurde zu keinem Zeitpunkt subventioniert und basiert allein auf den Anstrengungen und Bemühungen der Kollegen und Patienten.

## 2. Lipoprotein(a)

In verschiedenen Studien wurde der Zusammenhang zwischen extrem erhöhten Lp(a)-Plasmakonzentrationen und dem simultan zunehmenden Risiko für atherothrombotische Komplikationen bereits diskutiert. In Kombination mit weiteren Risikofaktoren, wie zum Beispiel arterieller Hypertonie, Rauchen oder Hypercholesterinämie, steigt das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse<sup>5,7,11,31</sup>. Massiv erhöhte Lp(a)-Werte (> 90. Perzentile) finden sich bei geschätzten 5 - 10% der Gesamtbevölkerung. Der Anteil derer, bei denen in Zukunft lebensbedrohliche atherothrombotische Komplikationen eintreten werden, ist potenziell hoch.

Lp(a) gilt heute als eigenständiger, unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose und als potentieller Risikofaktor für zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen. Der Referenzbereich ist mit  $\leq 30$  mg/dl definiert, mit einem Maximum von 11 mg/dl ist das Lipoprotein linkslogarithmisch verteilt.

### 2.1 Geschichte

Das Lipoprotein(a) wurde 1963 erstmals von Kåre Berg<sup>6</sup> als „lipoprotein associated antigen“ beschrieben. Bis heute weiß man, dass Lp(a) zu 95% genetisch determiniert in den Hepatozyten der Leber synthetisiert wird und die produzierte Menge zeitlebens relativ konstant bleibt. Über den Abbauweg ist bislang nur wenig bekannt, ebenso über die physiologische Funktion.

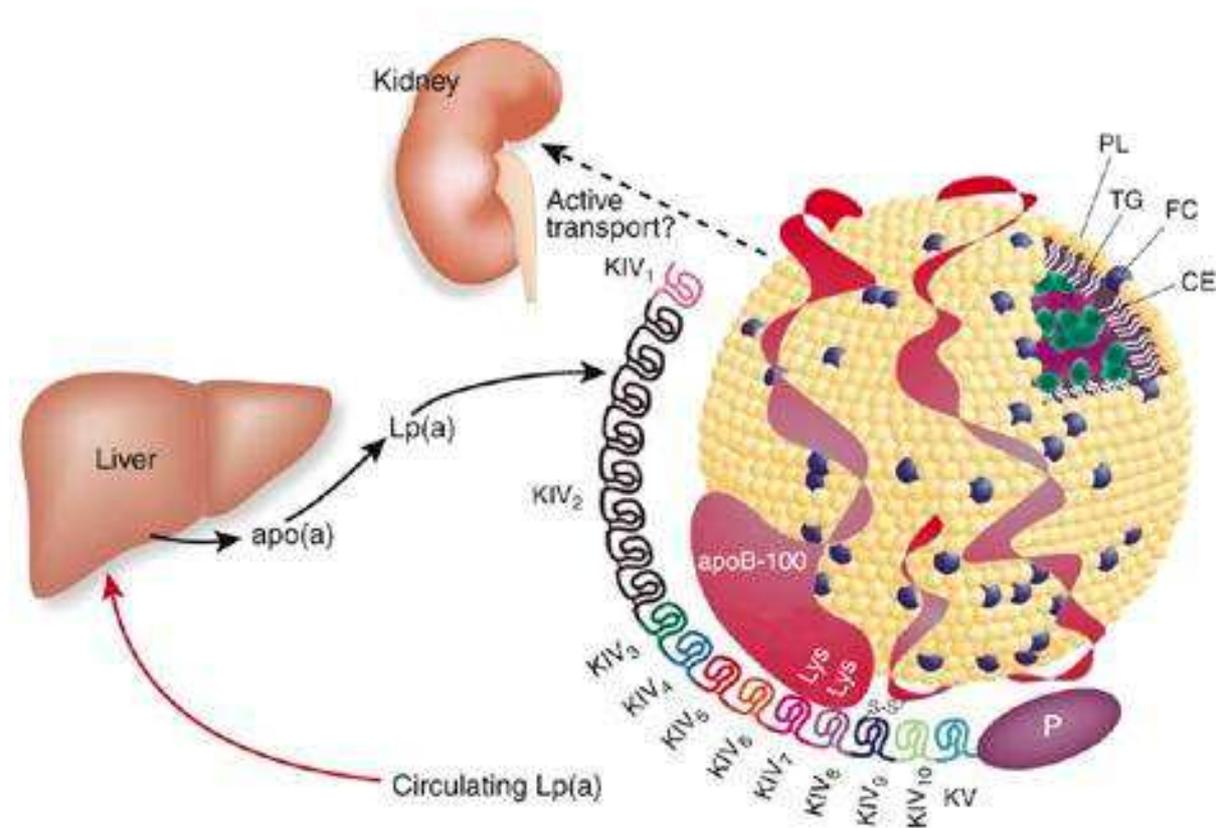
Seit der Erstbeschreibung haben verschiedenste Studien einen Zusammenhang zwischen erhöhten Lp(a)-Plasmaspiegeln und wiederholt auftretende atherothrombotische Ereignisse diskutiert<sup>5,7,11,13,18,28,33,27,39,48,56</sup>. Dabei lag der Fokus insbesondere auf der Untersuchung von Herzinfarkten<sup>13,33</sup> und Schlaganfällen bei jungen Menschen<sup>52</sup>, peripherer arterieller Verschlusskrankheit<sup>22</sup> und progressiver koronarer Herzerkrankung<sup>23</sup>. In anderen Studien hingegen wird Lp(a) als Langlebigkeitsfaktor oder aber auch als Risikofaktor gewertet, der bei gut eingestelltem LDL-C nebensächlich betrachtet bleibt<sup>38,40,55</sup>.

Die widersprüchlichen Aussagen hinsichtlich der Einschätzung des Risikos haben das Vorgehen der Kollegen im klinischen Alltag bezüglich der Behandlung von Patienten mit exzessiv erhöhten Lp(a)-Werten wesentlich beeinflusst.

## 2.2 Molekularer Aufbau

Strukturell entspricht das Lipoprotein(a) einem makromolekularen Fett-Eiweiß-Komplex und setzt sich aus einem LDL-C-Partikel und dem Apolipoprotein(a), einem Glykoprotein, zusammen. Das Apo(a) ist über eine Disulfidbrücke mit dem Apolipoprotein B<sub>100</sub> verbunden<sup>24</sup>. Siehe Abbildung 1.

**Abbildung 1: Aufbau und schematische Darstellung der möglichen Stoffwechselwege von Lipoprotein(a)**



**Abb. 1:** Zirkulierendes Lp(a) entsteht aus Apo(a), welches in der Leber synthetisiert wird und obwohl der Abbau von Lp(a) in vivo unklar ist, scheint die Leber auch hier eine tragende Rolle zu spielen. Auch die Ausscheidung eines wesentlichen Anteils des Lipoproteins über die Nieren scheint nicht ausgeschlossen. So wurden bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz kumulierende Lp(a)-Plasmaspiegel beobachtet <sup>26</sup>. (Bildquelle: Albers J.J. et al. Evidence mounts for a role of the kidney in lipoprotein(a) catabolism. *Kidney Int.* 2007 May;71(10): 961 - 962)

Die cDNA des Apo(a) ist der cDNA des Plasminogens strukturell sehr ähnlich. Eine Studie beschreibt, dass sich das Gen für Apo(a) durch eine Duplikation des Gens für Plasminogen auf dem Chromosom 6 entwickelt hat <sup>25,42</sup>. Bis heute sind mehr als 30 Isoformen des Apo(a) bekannt, die sich in ihrem Molekulargewicht erheblich voneinander unterscheiden. Die cDNA des Apo(a) kodiert ein Protein, welches sich aus einer variablen Anzahl von Kringel-IV-Domänen, einer Kringel-V- und einer Protease-Domäne zusammensetzt. Die Kringel-IV-Domäne kommt in 10 unterschiedlichen Variationen vor, wobei alle Typen - mit Ausnahme des Typ2 - nur einmal vorkommen, siehe Abbildung 1. Die Größe der Kringel-IV-Typ2-Domäne bestimmt folglich auch die Größe des Apo(a), welches wiederum mit der Plasmakonzentration von Lp(a) korreliert <sup>32,35</sup>. Auf welchem Mechanismus das enge Zusammenspiel zwischen Apo(a)-Isoform und Lp(a)-Plasmakonzentration beruht, ist bis heute unklar.

Die strukturelle Ähnlichkeit des Apo(a) zu Plasminogen weist auf die atherothrombotische Wirkung <sup>49</sup> hin. Als Gegenspieler des Plasminogens konkurriert Lp(a) um dessen Bindungsstellen an vaskulären Endothelzellen, hemmt diese kompetitiv und führt so zu einer verminderten fibrinolytischen Aktivität und erhöhter Plaquebildung. Thrombotische Mechanismen werden verstärkt, Thromben gebildet und stabilisiert, was zur Ausbreitung und zum Wachstum atherosklerotischer Läsionen führt. Als cholesterinhaltiges Lipoprotein lagert sich Lp(a) in Gefäßwänden ab und entfaltet dort seine lokale thrombotische Wirkung. Die Hemmung von Plasminogen durch Lp(a) verstärkt darüber hinaus das proatherogene Wachstum glatter Muskelzellen der Gefäßwand.

Lipoprotein(a) fördert durch Interaktion mit dem MAC-1-Integrin die Rekrutierung von Entzündung- und Endothelzellen und damit lokale Entzündungsreaktionen im Gefäß.

In vitro Studien haben gezeigt, dass die sich an der Endothelverletzung bildenden Fibrinthromben mit hoher Affinität Lp(a) binden. Diese Bindung erfolgt direkt an Fibrinogen. Das Apo(a) des Lp(a)-Partikels interagiert mit einer Vielzahl von Liganden die atherothrombotische Komplikationen begünstigen ( $\beta_2$ -Glykoprotein, Fibronectin, tissue factor pathway inhibitor).

### **2.3 Lp(a) und Labor**

Aufgrund eines fehlenden Standards ist die Bestimmung der Lp(a)-Plasmakonzentration heute noch immer ein Problem <sup>41</sup>. Weiter ist bekannt, dass routinemäßig bestimmtes LDL-Cholesterin aufgrund des LDL-C-Anteils im Lp(a)-Molekül bei gleichzeitig erhöhtem Lp(a)-Spiegel falsch hoch bestimmt wird <sup>34,36</sup>. Durch diesen analytischen Fehler wird die Beurteilung und Einschätzung des tatsächlichen Risikos für die Patienten mit erhöhten Lp(a)-Werten wesentlich unterschätzt.

## 2.4 Beeinflussung der Lp(a)-Plasmakonzentration

Die mögliche Senkung der Lp(a)-Plasmakonzentration durch eine Änderung des Lebensstils ist umstritten. In verschiedenen Studien wurde beschrieben, dass Transfett- und Stearinsäuren die Lp(a)-Konzentration erhöhen<sup>1,50,54</sup>, Eicosapentaensäure dagegen hat eine Lp(a)-senkenden Wirkung<sup>50</sup>. Weitere Studien, in denen diätetische Maßnahmen zur Senkung des Lp(a)-Spiegels dargestellt wurden, zeigten teilweise sogar einen Anstieg des Lipoproteins<sup>27</sup>.

Medikamente wie Nikotinsäure<sup>12</sup>, Nateglinide<sup>20</sup> und Östrogene<sup>19</sup> können den Lp(a)-Spiegel um 10 - 30% senken. Die Lipidapherese reduziert erhöhte Lp(a)-Werte - je nach Verfahren - um 60 - 75%. Patienten mit koronarer Herzerkrankung in Verbindung mit familiärer Hyperlipoproteinämie wurden bereits erfolgreich mit dieser „Ultima-ratio-Therapie“ behandelt. Darüber hinaus konnten extrakorporale Aphereseverfahren nach erfolgreicher PTCA-Intervention zur Prävention der Restenosierung und bei herztransplantierten Patienten zur Prävention der Transplantatatherosklerose eingesetzt werden<sup>17,29,53</sup>.

### 3. Methoden

#### 3.1 Fragestellung

Bei der Planung und Auswertung der Studie haben wir folgende Punkte berücksichtigt:

- Wie wirkt sich die Optimierung der Risikofaktoren durch Medikamente und Änderung des Lebensstils im Intervall vor Beginn der Apheresetherapie ( $5.6 \pm 5.8$  Jahre) auf die kardiovaskulären Ereignisse und Schlaganfälle in Absolutzahlen aus?
- Wie werden nachfolgend über weitere  $5.0 \pm 3.6$  Jahre bei denselben Patienten unter Fortführung der medikamentösen Therapie (Lipidsenker, Antihypertensiva, gerinnungswirksame Medikamente) die kardiovaskulären und zerebrovaskulären Komplikationen infolge der Lp(a)-Senkung durch ein Aphereseverfahren beeinflusst?
- Unterscheiden sich Patienten mit kombinierter LDL-C- und Lp(a)-Erhöhung ( $n=78$ ) prognostisch von Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung ( $n=42$ )?
- Wie wirkt sich das Absetzen bzw. Unterbrechen der Apheresetherapie auf die kardiovaskulären Ereignisse aus ( $n=17$ )?

### 3.2 Zielgrößen

#### **Primäre Zielgrößen**

Kardiovaskuläre Ereignisse:

Koronarintervention (PCI), Myokardinfarkt (MI), Bypass-Operation (CABG), Herztod

#### **Sekundäre Zielgrößen**

Lp(a)-Absenkung

Gesamtmortalität

Zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall)

Erfassung des natürlichen Verlaufes der Atherosklerose

Langzeitverträglichkeit der lipidsenkenden Therapie (Medikamente und Apherese)

### 3.3 Patienten

Die Daten der - von uns fortlaufend durchnummerierten - Patienten wurden zwischen Dezember 2004 und Dezember 2005 erhoben und ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum umfasste eine Spanne vom 01.01.1971 bis zum 31.12.2005. Die mittlere Beobachtungszeit betrug  $10.9 \pm 6.6$  Jahre. Wir verglichen bei jedem Patienten die kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Komplikationsrate vor und nach Beginn der Apheresetherapie, sodass ein jeder Patienten als eigene Kontrolle für die statistische Bewertung des Effektes der Lp(a)-Senkung zur Verfügung stand.

Im Vorfeld haben wir bundesweit 84 Apheresezentren kontaktiert und über unser Vorhaben informiert. In 27 Zentren wurden Patienten mit koronarer Herzerkrankung in Kombination mit massiv erhöhten Lp(a)-Plasmakonzentrationen behandelt.

Diese insgesamt 179 Patienten erklärten sich, nach umfassender Information über das Forschungsvorhaben, zur Teilnahme an der Studie bereit. Nach ausführlicher Aufklärung und Diskussion aller offenen Fragen, wurde der standardisierte Fragebogen - mit Hilfe des jeweiligen behandelnden Arztes - vom Patienten ausgefüllt. Da die Aufnahme in ein Apherese-Programm eine lückenlose Dokumentation voraussetzt und die Patienten in der Regel bereits jahrelang von Nephrologen und Kardiologen in den Praxen und Kliniken betreut wurden, konnten wir auf valides Datenmaterial zurückgreifen. Ein jeder Teilnehmer bekundete sein schriftliches Einverständnis zur Verarbeitung und anonymisierten Veröffentlichung der persönlichen Daten.

Da im Rahmen dieser Studie keine zusätzlichen Untersuchungen erforderlich waren, wurde auf ein Ethikvotum verzichtet.

Die Krankengeschichten der an dieser Studie teilnehmenden Patienten wurden ausnahmslos gutachterlich geprüft. Ein Aphereseverfahren war nur dann genehmigt worden, wenn sichergestellt war, dass es sich um eine „Ultima-ratio-Therapie“ für Patienten mit rasch progredienter KHK handelte, deren LDL-C- und/oder Lp(a)-Plasmakonzentrationen medikamentös und/oder durch Lebensstiländerung nicht ausreichend gesenkt werden konnten. Entsprechend den deutschen Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [BUB] <sup>47</sup>, wird in Deutschland ein extrakorporales Aphereseverfahren nur dann genehmigt, wenn zuvor jegliche alternative Form der Therapie erfolglos war. Externe Gutachten durch Lipidologen und Kardiologen sind obligat. Alle medikamentösen Maßnahmen müssen implizit im Vorfeld maximal ausgeschöpft sein. In der Regel handelt es sich dann um Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie oder rasch progredienter koronarer Herzerkrankung mit LDL-Cholesterin- oder Lp(a)-Plasmakonzentrationen weit über den Referenzbereichen. Die Genehmigung zum Aphereseverfahren setzt eine kontinuierliche und lückenlose Dokumentation über den Verlauf der Erkrankung - einschließlich Beginn und Dauer der Therapie - voraus. Dieser Sachverhalt war der Datenqualität der Auswertung genauso förderlich wie die Tatsache, dass unsere Patienten - insbesondere nach Genehmigung - jahrelang engmaschig in den 27 beteiligten deutschen Apheresezentren betreut und behandelt wurden.

### **3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Für die Aufnahme in die Studie mussten die Teilnehmer folgende Voraussetzungen erfüllen:

1. Der Lp(a)-Basiswert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose koronare Herzerkrankung musste das Doppelte des oberen Referenzwertes, also mindestens 60 mg/dl betragen.
2. musste eine angiographisch validierte, mehr als 50%ige Stenosierung eines Herzkranzgefäßes vorgelegen und/oder der Patient einen Myokardinfarkt erlitten haben.
3. war die sorgfältige Dokumentation des Einsatzes der lipidsenkenden Medikation obligat. Die maximal verträgliche Dosis - mit gegebenenfalls aufgetretenen Nebenwirkungen - und die aktuelle Medikation mussten verfügbar sein. Außerdem war der Nachweis über die Anwendung eines Aphereseverfahrens über mindestens 3 Monate in Folge erforderlich.

Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer ausschließlich extrakardialen Atherosklerose oder einer familiären Hypercholesterinämie mit nachgewiesenem LDL-Rezeptordefekt und LDL-Cholesterin-Konzentrationen - trotz maximaler lipidsenkender Therapie - über 250 mg/dl.

Von den 179 Patienten konnten 120 in die Studie aufgenommen werden.

### **3.3.2 Fragebögen**

Die standardisierten Fragebögen (siehe Anhang) wurden den teilnehmenden Apheresezentren zugesandt und gemeinsam vom Patienten und dem jeweiligen behandelnden Facharzt ausgefüllt. Der Bogen beinhaltete sowohl Fragen zum familiären und individuellen kardiovaskulären Risikoprofil, zu Angina pectoris und Herzinsuffizienz, zu Anzahl und Datum stattgehabter kardialer Ereignisse und Koronarinterventionen, als auch zu extrakardialer Atherosklerose. Alle Medikamente wurden bezüglich Dosis, Einnahmeintervall und Langzeitverträglichkeit abgefragt.

Bei der Auswertung lag der Schwerpunkt speziell bei den Lipidsenkern, Antihypertensiva und gerinnungswirksamen Medikamenten.

Verfügbare Herzkatheterprotokolle und Arztbriefe wurden ebenfalls angenommen und anonymisiert ausgewertet, sodass die Daten der stattgehabten Komplikationen präzise mit Datum im Verlauf erfasst werden konnten. Das angewandte Aphereseverfahren wurde dokumentiert, ebenso die durchschnittlich behandelte Blut-, bzw. Plasmamenge, das Behandlungsintervall (wöchentlich, 10- oder 14-tägig) und eventuell aufgetretene therapieassoziierte Komplikationen. Weiter waren die Laborwerte vor und nach Beginn der Apheresetherapie erforderlich.

### **3.3.3 Medikation**

Bekannte Risikofaktoren für die koronare Herzerkrankung, z.B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Hypercholesterinämie, wurden bei allen Teilnehmern über den Verlauf der gesamten Studie entsprechend den ACC/AHA-Richtlinien<sup>51</sup> therapiert. Die Mehrzahl der Patienten erhielt Antihypertensiva (70%) und alle erhielten Thrombozytenaggregationshemmer. Die lipidsenkende Medikation bestand im Wesentlichen aus Statinen, Ezetimib, Nikotinsäure, Fibraten und Omega-3-Fettsäuren. Die Therapie wurde im Verlauf mit der Verfügbarkeit potenterer Medikamente entsprechend umgestellt. Auch unter der Apherese-Behandlung haben alle Patienten die lipidsenkenden Medikamente in maximal verträglicher Dosis weiter eingenommen.

### **3.3.4 Laborparameter**

Bezüglich der Laborwerte wurden die jeweiligen in den Apheresezentren bestimmten Parameter zugrunde gelegt, die mit Routineverfahren der klinischen Chemie in Referenzlabors gemessen wurden. Erfasst wurden Basiswerte für Gesamt-Cholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride, Lp(a), Fibrinogen, Kreatinin und CRP, im Verlauf nach Apherese: Gesamt-Cholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride, Lp(a) und Fibrinogen. Dabei wurde die LDL-C-Konzentration gemessen und nicht mittels Friedwald-Formel berechnet. Da - wie oben bereits erwähnt - bei den gängig angewandten LDL-C-Assays fälschlicherweise ca. 45% des im Lp(a)-Partikel vorhandenen LDL-C zum Gesamt-LDL-Cholesterin gezählt werden, haben wir zusätzlich das korrigierte LDL-C berechnet<sup>34,36</sup>.

Alle Apheresezentren arbeiteten vor und nach jeder Apheresesitzung mit denselben standardisierten Labormethoden. Die Laborwerte wurden - zum Zeitpunkt maximaler Reduktion aller im Blut zirkulierenden Lipide - 30 Minuten nach Abschluss der Apherese ermittelt. Bekanntlich steigen die Parameter bis zur nächsten Apherese wieder auf das Ausgangsniveau.

### **3.4 Lipidapherese**

Die Studienteilnehmer unterzogen sich - für mindestens 3 Monate in Folge - wöchentlich, 10- oder 14tägig der Apherese. Der Einsatz der therapeutischen Apherese erfolgt heute noch immer als Differentialindikation und ist in der Regel eine „Ultima-ratio-Therapie“. Die Indikation zur extrakorporalen Eliminierung pathogener Proteine ist für einige Krankheitsbilder, Autoimmunerkrankungen zum Beispiel, gesichert - die (genetisch determinierte) Lp(a)-Erhöhung gehört bislang nicht dazu.

Die Apherese-Behandlung muss kontinuierlich und regelmäßig, zeitlebens durchgeführt werden. Auf die geprüfte Wirksamkeit der unterschiedlichen Verfahren wird, nicht zuletzt wegen des erheblichen finanziellen Aufwandes, großen Wert gelegt. Die Apherese kann sowohl in der Klinik, als auch der entsprechend ausgestatteten ambulanten Praxis durchgeführt werden.

#### **3.4.1 Definition**

Der Therapieeffekt der Apherese entsteht durch die extrakorporale Entfernung pathogener Proteine, Zellen oder proteingebundener pathogener Substanzen aus dem Blut <sup>8</sup>. Die Eliminierung kann selektiv oder unselektiv erfolgen. Bei der selektiven Apherese wird das Plasma zunächst separiert oder hämozentrifugiert. Dann wird durch Adsorption, Präzipitation oder Filtration das pathogene Protein aus dem Plasma entfernt. Das Plasma kann anschließend reinfundiert werden. Bei der unselektiven Apherese (Plasmapherese) hingegen, werden neben den pathogenen Bestandteilen auch andere Eiweiße beseitigt. Elektrolyte, Humanalbumin oder Frischplasma müssen substituiert werden. Neben den genannten Verfahren ist die Vollblutapherese ein Weiteres. Pathogene Eiweiße werden selektiv - ohne vorherige Plasmaseparation - direkt aus dem nicht vorbehandelten Blut adsorbiert.

Wir legen im Folgenden den Begriff „Lipidapherese“ als Hyperonym für die verschiedenen Formen der in unserer Studie angewandten medizinischen Aphereseverfahren fest.

### **3.4.2 Ablauf**

Bei allen Aphereseverfahren wird Blut aus einer peripheren Vene, alternativ aus einem zentralen Venenkatheter oder einer AV-Fistel (Cimino-Shunt), in einen extrakorporalen Kreislauf gepumpt und nach Entfernung des Pathogens über eine zweite Vene retransfundiert. Der Blutfluss beträgt zwischen 60 und 120 ml/min, der Plasmafluss entsprechend 20 - 30 ml/min. Das Blut wird mit Heparin und/oder Natriumcitrat antikoaguliert, wobei das Ziel die biokompatible Bearbeitung des Blutes ohne Aktivierung der Gerinnung oder des Komplementsystems ist.

In der Regel wird das Ein- bis Zweifache des Plasmavolumens behandelt, sodass theoretisch eine maximale Reduktion des Pathogens um 60 - 75% erreicht werden kann. Bei den Vollblutaphereseverfahren gilt das Entsprechende für das behandelte Blutvolumen.

### **3.4.3 Nebenwirkungen**

Je nach Aphereseverfahren können unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, die in der Regel ein unmittelbares Eingreifen erfordern. Beschrieben wurden bisher symptomatische Hypotension, in Einzelfällen Muskelkrämpfe, Fieber, Hämolyse, Anämie, Heparin-induzierte Thrombozytopenie, Störungen des Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushaltes und Mangel an Gerinnungsfaktoren oder anderen körpereigenen Substanzen (z.B. Immunglobuline).

### 3.4.4 Verwendete Verfahren

An dieser Stelle folgt eine kurze Übersicht über Funktion und Wirkungsprinzip der von unseren Teilnehmern genutzten Verfahren:

<b>HELP®</b>	Heparin induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation LDL-C, Lp(a), Fibrinogen und CRP werden nach Plasmaseparation bei einem pH-Wert von 5.1 mittels Heparin aus dem Plasma gefällt und abfiltriert <sup>2,9</sup>
<b>DALI®</b>	Direkte Adsorption von Lipoproteinen Immunadsorption aus Vollblut Adsorption von LDL-C und Lp(a) durch negativ geladene Membranen (Polyacrylsäure/Polyacrylamid) <sup>3,10</sup>
<b>MDF®</b>	Membran-Differential-Filtration Doppelmembran-, Kaskadenfiltration Filtration von LDL-C und Lp(a) bei entsprechender Porengröße. HDL-C, Immunglobuline und andere Plasmabestandteile können den Filter passieren <sup>30</sup>
<b>Liposorber®</b>	Chemoadsorption Adsorption von LDL-C und Lp(a) durch Dextransulfat/negativ geladene Zellulose <sup>3</sup>
<b>LDL-Therasorb®</b>	Immunadsorption aus Plasma Adsorption von LDL-C und Lp(a) durch Apoprotein-B-Antikörper (Schaf)/Sephrose <sup>3,45</sup>
<b>Immunosorba®</b>	Immunadsorption aus Plasma Adsorption von IgG, IgA und IgM durch Staphylokokken-Protein-A/Sephrose <sup>9</sup>

### **3.5 Datenauswertung**

Bei der Analyse der Kohorte wurde von jedem Patienten erfasst:

1. Der Zeitraum vom Zeitpunkt der Diagnosestellung KHK bis zur Ausschöpfung konventioneller und interventioneller Maßnahmen.
2. Nahtlos der sich anschließenden Zeitraum vom Start der Apheresetherapie - also der Lp(a)-senkenden Behandlung durch ein extrakorporales Aphereseverfahren - bis zum Ende der Beobachtungszeit am 31.12.2005.

Die primär zu untersuchenden Größen waren Major Adverse Coronary Events, die sich im Folgenden aus Myokardinfarkt [MI], Koronarintervention [PCI] und/oder Bypass-Operation [CABG] und Herztod zusammensetzen. Sekundär zu untersuchende Größen waren die Reduktion von Lp(a), die Gesamtmortalität und die Erfassung zerebrovaskulärer Ereignisse, ebenso die Langzeitverträglichkeit der lipidsenkenden Medikation und die Erfassung des natürlichen Verlaufes der Atherosklerose. Im oben bereits erwähnten Standard-Fragebogen wurden die Zielgrößen erfasst und die zusätzlich notwendigen Informationen erfragt.

Die Studie wurde entsprechend dem Utstein-Style <sup>14</sup> dokumentiert. Das Material wurde in eine Basisdatei eingepflegt und von zwei voneinander unabhängigen Personen, denen die Patienten und deren Anamnesen unbekannt waren, geprüft.

### **3.6 Statistische Analyse**

Das primäre Ziel war der Vergleich der jährlichen MACE-Komplikationsrate unter maximaler lipidsenkender Therapie mit der MACE-Komplikationsrate unter maximaler lipidsenkender Therapie plus Apherese.

### 3.6.1 Komplikationsraten

Da die Intervalle für jeden Abschnitt der Therapie bei jedem Teilnehmer individuell unterschiedlich waren, errechneten wir die jährliche Komplikationsrate für jeden Patienten einzeln. Dazu dividierten wir die Summe der Absolutzahlen für kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) durch die individuelle Beobachtungszeit der einzelnen Beobachtungsphasen

1.) jeweils vor Apherese unter alleiniger maximaler lipidsenkender Therapie:

#### ***Prä-Phase***

►  **$KR_{Prä}$** , individuelle jährliche Komplikationsrate im Intervall vor Apherese

$$KR_{Prä\ x} =$$

$$[(\sum \text{Herzinfarkt} + \text{Intervention} + \text{Bypass-Operation}) / t_{x1}]$$

t = Beobachtungsintervall

x = Patient 1 - 120

versus

2.) unter Apherese-Behandlung:

#### ***Post-Phase***

►  **$KR_{Post}$** , individuelle jährliche Komplikationsrate im Intervall unter Apherese

$$KR_{Post\ x} =$$

$$[(\sum \text{Herzinfarkt} + \text{Intervention} + \text{Bypass-Operation} + \text{plötzlicher Herztod}) / t_{x2}]$$

t = Beobachtungsintervall

x = Patient 1 - 120

Durch die Berechnung der Komplikationsraten für jeden Patienten, wurden diese miteinander vergleichbar. Zur detaillierten Übersicht berechneten wir die jährlichen Komplikationsraten für die einzelnen Komponenten Herzinfarkt, Koronarintervention und Bypass-Operation in gleicher Weise. Aus der Summe der individuellen Komplikationsraten wurde der jeweilige Mittelwert ermittelt.

Sollte es bei einem Patienten innerhalb von 24 Stunden zu mehreren kardiovaskulären Ereignissen in Folge gekommen sein, so wurde für die Berechnung der MACE-Komplikationsrate nur das schwerwiegendste Ereignis gezählt. Hatte ein Patient z.B. einen Herzinfarkt überlebt und wurde infolgedessen interveniert und am selben Tag Bypass-operiert, so wurde nur der Herzinfarkt gewertet.

Bei der Berechnung der Einzelkomponenten haben wir weiterhin jedes Ereignis einzeln gewertet (siehe 4.7.1 Kardiovaskuläre Komplikationsraten).

### **3.6.2 Statistischer Test**

Zur statistischen Validierung und Darstellung der Unterschiede zwischen dem Behandlungsintervall jeweils vor und nach Apherese-Beginn nutzten wir den Wilcoxon matched-pairs signed-rank Test ( $\alpha < 0.05$ ). Bei der Anwendung dieses Vergleichsverfahrens unterschätzen wir den Benefit der Lp(a)-Senkung möglicherweise aus zwei Gründen:

1. , hatten die Patienten bereits im Zeitintervall vor Apherese-Beginn kardiovaskuläre Komplikationen erlitten, was die Wahrscheinlichkeit für Folgekomplikationen überproportional erhöht und
2. , wird der Risikofaktor Lebensalter nicht berücksichtigt. Mit Einsatz der Apheresetherapie waren unsere Patienten im Mittel 5.5 Jahre älter.

Mit dem Kruskal-Wallis H-Test untersuchten wir die Effizienz der verschiedenen Apheresetechniken bezüglich der Senkung der MACE-Komplikationsrate.

### **3.6.3 Subgruppenanalyse I**

Wir wollten prüfen, inwieweit die gleichzeitige Absenkung der LDL-C-Plasmaspiegel durch die Apherese für die positiven Ergebnisse (mit-)verantwortlich war. Um den tatsächlichen Effekt der Lp(a)-Senkung eindeutig zu belegen, haben wir sekundär die Wirkung der LDL-C-Senkung auf die MACE-Komplikationsrate untersucht. Dazu stratifizierten wir die Patienten der Kohorte in Abhängigkeit von der LDL-C-Basiskonzentration:

Gruppe A: Patienten, die einen LDL-C-Wert  $\leq 100$  mg/dl bereits durch die alleinige lipidsenkende Medikation erreicht hatten.

Gruppe B: Patienten, die trotz maximaler lipidsenkender Medikation den LDL-C-Zielwert von 100 mg/dl nicht unterschreiten oder erreichen konnten.

### **3.6.4 Subgruppenanalyse II**

17 unserer 120 Patienten mussten die Therapie aufgrund der fehlenden Kostenübernahme durch die Krankenkassen für einige Zeit unter- oder letztendlich abbrechen. Für diese Patienten berechneten wir neben den Komplikationsraten vor und unter Apheresetherapie zusätzlich die kardiovaskuläre Komplikationsrate im „Apherese-freien“ Intervall.

## 4. Ergebnis

### 4.1 Patientencharakteristika

Die mittlere Beobachtungszeit der Patienten dieser Studie lag bei  $10.9 \pm 6.6$  Jahren. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der koronaren Herzerkrankung - angiographisch validiert - durchschnittlich  $48.8 \pm 11.0$  Jahre alt. Der jüngste Patient war bei seinem Erstereignis 16, der älteste 73.

Das Geschlechterverhältnis verhielt sich  $> 2 : 1$  zu Ungunsten der Männer. Der BMI lag mit  $26.7 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$  im altersentsprechenden Optimalbereich. Tabelle 1 zeigt die teilnehmenden Patienten und deren kardiovaskuläres Risikoprofil im Überblick.

**Tabelle 1: Patientencharakteristik und kardiovaskuläres Risikoprofil,  
120 Patienten**

	<b>Anzahl Patienten (%)</b>
<b>Anthropometrische Charakteristika</b>	
Männer	86 (71.7)
Frauen	34 (28.3)
Mittleres ( $\pm$ SD) Alter bei Erstdiagnose KHK (Jahre)	48.8 $\pm$ 11.0
Mittleres ( $\pm$ SD) Alter bei Start der Apheresetherapie (Jahre)	54.4 $\pm$ 10.6
Mittlerer ( $\pm$ SD) BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	26.7 $\pm$ 3.5
<b>Klinische Charakteristika</b>	
Positive Familienanamnese für KHK <sup>a)</sup>	92 (76.7)
Arterielle Hypertonie	84 (70.0)
Raucher	2 (1.7)
Ex-Raucher <sup>b)</sup>	58 (48.3)
Nichtraucher	60 (50.0)
Diabetes mellitus <sup>c)</sup>	19 (15.8)
Typ1-Diabetes	2 (1.7)
Typ2-Diabetes	17 (14.2)
Hyperfibrinogenämie (> 450 mg/dl)	16 (13.3)
Erhöhtes C-reaktives Protein (> 1.0 mg/dl)	20 (22.7)
Erhöhte Kreatinin-Werte (> 1.2 mg/dl) <sup>d)</sup>	16 (13.3)
Terminale Niereninsuffizienz	4 (3.3)
Nierenarterienstenose	5 (4.2)
Zerebrale Atherosklerose	66 (55.0)
Periphere Atherosklerose	32 (26.7)

**Tab. 1:** <sup>a)</sup> Positive Familienanamnese für koronare Herzerkrankung oder Schlaganfall bei Verwandten 1. Grades vor dem 65. Lebensjahr. <sup>b)</sup> 82% aus der Gruppe der Exraucher beendeten das Rauchen spätestens zum Zeitpunkt der Erstdiagnose KHK, weitere 12% stoppten den Konsum während der **Prä-Phase** und 6% hörten mit oder nach Beginn der Apheresetherapie auf zu rauchen. <sup>c)</sup> 17 der 19 Patienten mit Diabetes mellitus hatten Typ2-, zwei Typ1-Diabetes. Insulinpflichtig waren 17. <sup>d)</sup> Die mittlere Kreatinin-Baseline lag bei 1.1  $\pm$  0.6 mg/dl.

Der Zeitpunkt der Erstdiagnose Lp(a)-Erhöhung war 3.2 Jahre nach der Erstdiagnose koronare Herzerkrankung, was belegt, dass Lp(a) nicht Bestandteil des Screenings bei diesen KHK-Patienten war.

## **4.2 Kardiovaskuläres Risikoprofil und Begleiterkrankungen**

Erwartungsgemäß hoch lag der Anteil mit 77% bei Patienten mit positiver Familienanamnese. Ein signifikant hoher Anteil der Patienten litt zusätzlich unter zerebraler Atherosklerose (55%). Bei der Auswertung wurden zerebrale klinische Ereignisse wie TIA/PRIND und Apoplex (5 Patienten), aber auch die sonographisch gesicherte Karotissklerose oder -stenose berücksichtigt. 9 unserer Patienten mussten sich bereits einer Intervention im Bereich der Karotiden unterziehen. Weitere 27% litten unter der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, 18 von ihnen hatten anamnestisch bereits eine angiologische Intervention hinter sich (Dilatation, Stent, Bypass-Operation). 48% der Patienten waren Raucher, im Vergleich zur bundesdeutschen Gesamtbevölkerung (19%) mehr als doppelt so viele<sup>37</sup>. 70% der Teilnehmer litten unter arterieller Hypertonie und wurden spätestens mit der Diagnosestellung KHK diesbezüglich medikamentös behandelt.

Die häufigsten Begleiterkrankungen waren mit 27% Erkrankungen der Nieren und der Harnwege. Der Anteil der Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz lag bei 13%. 4 Patienten waren chronisch dialysepflichtig, bei 5 von 120 Patienten wurde eine Nierenarterienstenose diagnostiziert. Wie zu erwarten, dominierten bei den Begleiterkrankungen des Gastrointestinaltraktes - wovon insgesamt 10% der Patienten betroffen waren - anamnestisch Gastritiden, Ulcera ventriculi oder duodeni und Refluxösophagitiden, die mit der chronischen Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern in Verbindung gebracht werden konnten. 9% der Patienten litten an Erkrankungen der Leber und Gallenwege, wobei hierbei die Cholelithiasis am häufigsten auftrat (7 Patienten).

## **4.3 Unerwünschte Nebenwirkungen unter lipidsenkender Therapie**

Apherese-assoziierte Nebenwirkungen waren vereinzelt vasovagale Episoden, venöse Punktionsprobleme, Muskelkrämpfe oder Müdigkeit nach der Apherese. Im Laufe der gesamten Beobachtungszeit entwickelten 18% der Patienten unter der Einnahme von CSE-Hemmern, und 5% unter der Einnahme von Cholesterin-Resorptions-Hemmern typische, bereits beschriebene Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden oder Muskelschmerzen.

Rhabdomyolysen traten nicht auf. 15% der Patienten mussten die Statin-Therapie aufgrund unkontrollierbarer Nebenwirkungen absetzen, 3% von ihnen konnten auf ein anderes Statin ausweichen.

#### 4.4 Labor vor (*Prä-Phase*) und nach Apherese-Beginn (*Post-Phase*)

Lp(a) blieb, bezogen auf den Referenzbereich von 30 mg/dl, unter maximaler medikamentöser und konservativer Therapie - mit Werten von im Mittel  $118 \pm 42$  mg/dl und einem Medianwert von 112 mg/dl - der einzige kardiovaskuläre Risikofaktor vor Apherese-Beginn. Die Werte für Gesamt-Cholesterin, Triglyzeride, HDL-C, CRP und Fibrinogen zeigten keine oder eine nur geringe Abweichung vom jeweiligen Referenzbereich. Neben Lipoprotein(a) ebenfalls im Mittel erhöht war LDL-C mit  $126 \pm 49$  mg/dl unter lipidsenkender Therapie. Das CRP lag während der **Prä-Phase** im Mittel bei  $1.2 \pm 2.2$  mg/dl, Kreatinin bei  $1.1 \pm 0.6$  mg/dl.

Tabelle 2 zeigt sowohl die Laborparameter als mittlere Basiswerte vor Apherese- (► **Prä-Phase**), als auch nach Apherese-Beginn (► **Post-Phase**). Die Werte der **Prä-Phase** - unter maximaler lipidsenkender Therapie und vor der ersten Apheresesitzung bestimmt - wurden als Basiswerte gewählt, weil bei vielen unserer Patienten die nativen Parameter, d.h. Laborwerte ohne jegliche Behandlung, retrospektiv nicht lückenlos und konsequent nachzuvollziehen waren. Ein Grund ist, dass die Mehrzahl der Patienten im Vorfeld bereits durch den Hausarzt präventiv mit Lipidsenkern behandelt wurde und erst im Anschluss daran dem jeweiligen Apheresezentrum zugewiesen worden war.

**Tabelle 2: Laborwerte vor (*Prä-Phase*) und nach Apherese-Beginn (*Post-Phase*), 120 Patienten unter maximaler lipidsenkender Medikation**

Laborparameter	Referenz	<i>Prä-Phase</i> <sup>a)</sup>	<i>Post-Phase</i> <sup>b)</sup>
		<b>Mittelwert (mg/dl)</b>	
Lipoprotein(a) (mg/dl)	< 30	118 ± 42 (Median: 112)	33 ± 16 (Median: 30)
Gesamtchol. (mg/dl)	< 200	219 ± 72	102 ± 29
LDL-C (mg/dl)	< 100	126 ± 49	45 ± 23
HDL-C(mg/dl)	> 40	54 ± 17	46 ± 14
Triglyzeride (mg/dl) <sup>c)</sup>	< 180	181 ± 116	86 ± 56
Fibrinogen (mg/dl) <sup>d)</sup>	< 300	326 ± 96	197 ± 98

**Tab. 2:** P<0.0001 für alle Laborparameter. <sup>a)</sup> Laborwerte unter alleiniger, maximaler lipidsenkender Medikation. <sup>b)</sup> Laborwerte nach der Apherese-Behandlung, im Durchschnitt 30 Minuten nach Ende der Sitzung - also zum Zeitpunkt maximaler Reduktion - ermittelt. <sup>c)</sup> Laborwerte lediglich bei 96 und <sup>d)</sup> 89 Patienten verfügbar.

In der Gesamtkonstellation - besonders in Relation zu den therapeutischen Zielwerten bzw. Referenzbereichen - lag die hohe Lp(a)-Ausgangskonzentration mit Werten von im Mittel 118 mg/dl um ein Vielfaches über der oberen Referenzgrenze von 30 mg/dl und war somit der einzige unbehandelte, dominierender Risikofaktor. Verglichen damit waren die anderen atherogenen Blutbestandteile wie Gesamt-Cholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride, Fibrinogen und CRP nur mäßig oder gar nicht erhöht. Statistisch sind die Veränderungen der Laborparameter alle signifikant.

Die Apherese-Behandlung senkte Lp(a) von im Median 112 mg/dl auf 30 mg/dl, was einer Reduktion um 73% entspricht (P>0.0001).

## 4.5 Medikation und Apherese

Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus wurden spätestens seit der Erstdiagnose der koronaren Herzerkrankung medikamentös, nach gängigen medizinischen Standards behandelt. Parallel dazu erhielten alle Patienten bis zum Ende der Beobachtungszeit auch gerinnungswirksame Medikamente, in der Mehrzahl Acetylsalicylsäure (73%), Clopidogrel (30%), beide Präparate in Kombination (19%) oder Phenprocoumon (11%), wenn Vorhofflimmern oder Thrombosen aufgetreten waren. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die verordneten Medikamente.

**Tabelle 3: Medikamentöse Behandlung, 120 Patienten**

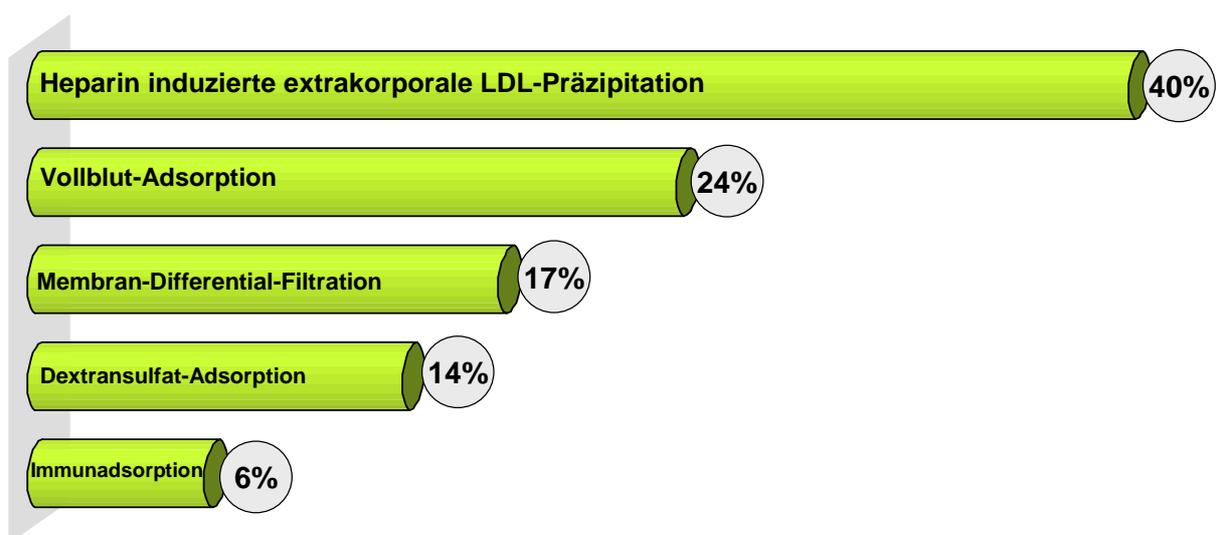
Medikament	Patienten (n=120)
<b>Antihypertensive Medikation <sup>a)</sup></b>	84 (70.0%)
β-Blocker <sup>b)</sup>	95 (79.2%)
Diuretika	54 (45.0%)
AT <sub>1</sub> -Antagonisten	48 (40.0%)
ACE-Hemmer	22 (18.3%)
Nitrate	26 (21.7%)
Kalziumkanal-Blocker	24 (20.0%)
<b>Thrombozytenaggregationshemmer</b>	120 (100.0%)
100 mg ASS/Tag	88 (73.3%)
75 mg Clopidogrel/Tag	36 (30.0%)
100 mg ASS + 75 mg Clopidogrel/Tag	23 (19.2%)
Phenprocoumon <sup>c)</sup>	13 (10.8%)
<b>Lipidsenkende Medikation</b>	120 (100.0%)
Statine <sup>d)</sup>	114 (95.0%)
Ezetimib	50 (41.7%)
Nikotinsäure	10 (8.3%)
Fibrate	7 (5.8%)
Cholestyramin	4 (3.3%)
Omega-3-Fettsäuren	4 (3.3%)

**Tab. 3:** <sup>a)</sup> 70% der Patienten wurden mit Antihypertensiva behandelt. <sup>b)</sup> In einigen Fällen wurden  $\beta$ -Blocker nicht als antihypertensive Medikation eingesetzt. <sup>c)</sup> Bei Vorhofflimmern oder Thrombose in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer. <sup>d)</sup> Bedeutet: 40 - 80 mg Atorvastatin/Tag, 40 - 80 mg Simvastatin/Tag oder 80 mg Fluvastatin/Tag.

Sowohl bei der lipidsenkenden Therapie, als auch bei den Antihypertensiva wurden zum Teil Kombinationstherapien nach den gängigen Richtlinien eingesetzt. Lipidsenker wurden in der höchstverträglichen Dosis verordnet und mit Verfügbarkeit von potenteren Statinen und Antihypertensiva entsprechende Therapieumstellungen veranlasst. Die lipidsenkende Medikation wurde gleichermaßen vor, wie unter der Apherese verabreicht, um die Intervalle zwischen 2 Sitzungen größtmöglichst wählen zu können.

Die bei den 120 Patienten angewandten Aphereseverfahren beschreibt Abbildung 2. War aus medizinischen Gründen der Wechsel eines Verfahrens notwendig, wurden diese für die Übersicht einzeln gezählt. Das erklärt, warum die Summe aller Verfahren mehr als 100% ergibt.

**Abbildung 2: Aphereseverfahren, 120 Patienten**



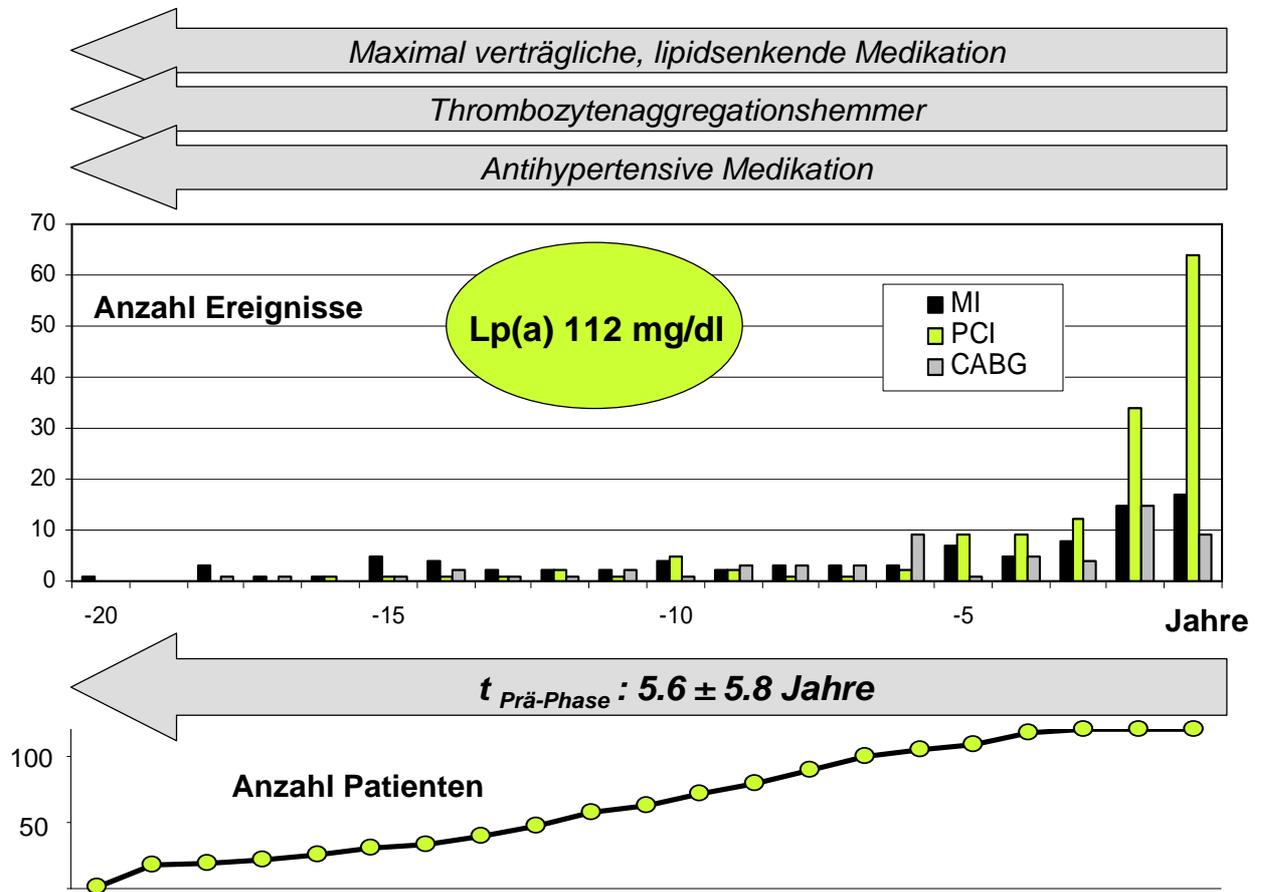
**Abb. 2:** Die eingesetzten Aphereseverfahren eliminieren - mit Ausnahme der mit selektiven Lp(a)-Säulen arbeitenden Immunadsorption - nicht nur Lp(a), sondern auch LDL-Cholesterin aus dem Blut. Das HELP®-Verfahren, DALI® und MDF® entfernen zusätzlich in relevantem Ausmaß Fibrinogen und CRP.

## 4.6 Kardiovaskuläre Ereignisse

### 4.6.1 Kardiovaskuläre Ereignisse vor Apherese-Beginn (*Prä-Phase*)

Die Ereignisrate der MACE stieg in den  $5.6 \pm 5.8$  Jahren des ersten Intervalls, also in der Zeit vor Apherese-Beginn (*Prä-Phase*), trotz engmaschiger ärztlicher Kontrollen und dauerhaft optimierter medikamentöser Therapie - im Einzelnen insbesondere für die Koronarinterventionen - im Zeitverlauf exponentiell an. Abbildung 3 gibt eine Übersicht über die Ereignisraten vor Apherese-Beginn.

**Abbildung 3: Kardiovaskuläre Ereignisse der Prä-Phase, 120 Patienten in Absolutzahlen**



**Abb. 3:** In Absolutzahlen erlitten die 120 Patienten 89 Myokardinfarkte (MI) und mussten sich 146 Koronarinterventionen (PCI) und 62 Bypass-Operationen (CABG) unterziehen. In summa waren das 297 kardiovaskuläre Ereignisse in durchschnittlich 5,6 Jahren.

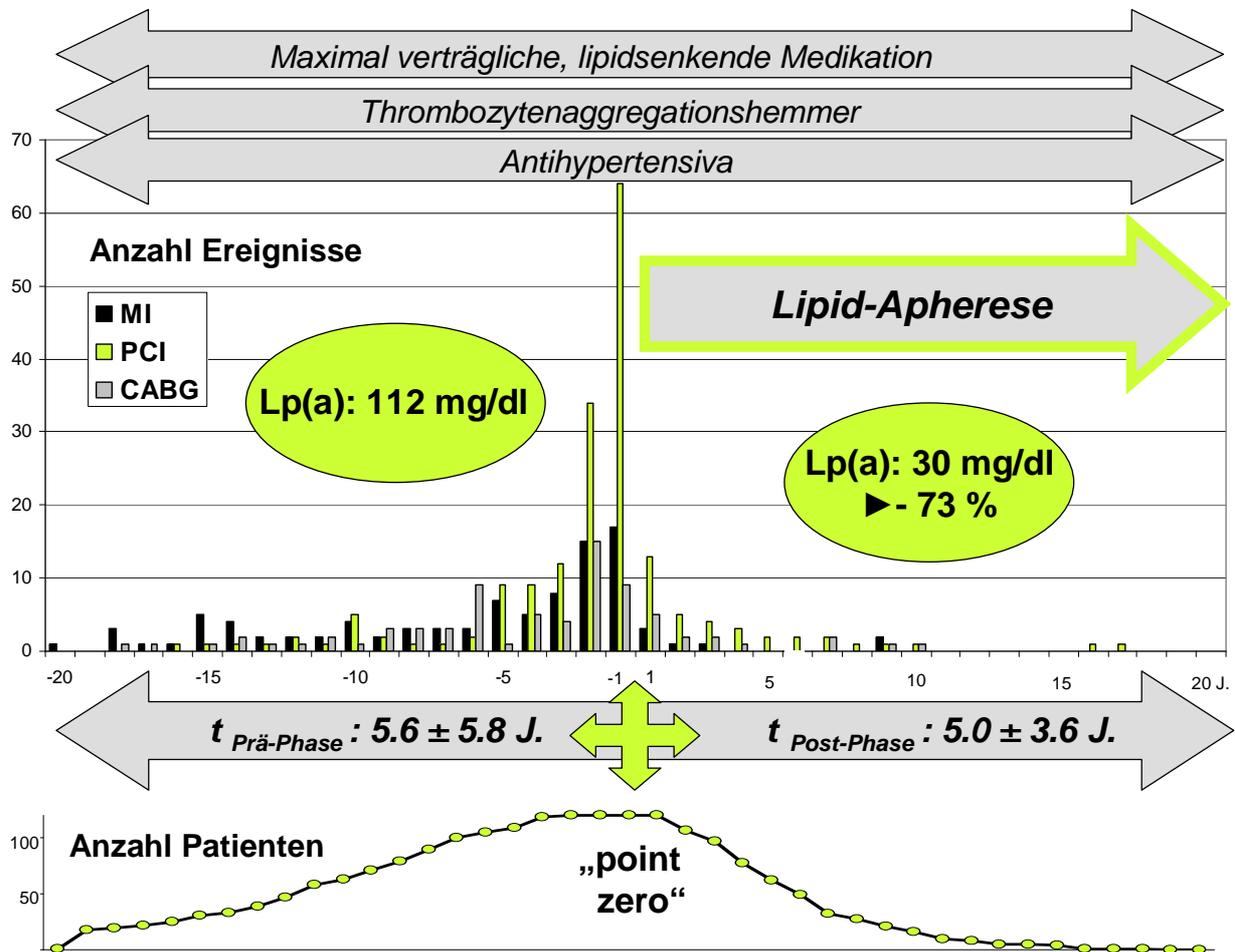
Der bei seinem Erstereignis jüngste Studienteilnehmer war 16 Jahre alt, als er den ersten von drei Herzinfarkten erlitt. Er war 33, als er mit der Apheresetherapie begann und ist seitdem (6 Jahre) „Ereignis-frei“.

18% der Bypass-Patienten wurden im Verlauf ein zweites Mal operiert - einer von Ihnen insgesamt sogar dreimal. Bei mehreren Patienten kam es kurz nach einer Intervention zu einer überschießenden Thrombusorganisation und -neubildung. Im schlimmsten Fall wurde ein Patient fünfmal innerhalb einer Woche re-intervenierte. Todesfälle wurden während der **Prä-Phase** nicht verzeichnet, da ein Einschlusskriterium die stattgehabte Apheresetherapie über mindestens 3 Monate war.

#### 4.6.2 Kardiovaskuläre Ereignisse unter Apheresetherapie (**Post-Phase**)

In den folgenden  $5.0 \pm 3.6$  Jahren unter Apheresetherapie fiel die Zahl der Ereignisse drastisch ab. In Absolutzahlen waren es noch 7 Myokardinfarkte, 36 Koronarinterventionen und 14 Bypass-Operationen. In summa waren das 57 kardiovaskuläre Komplikationen, siehe Abbildung 4.

**Abbildung 4: Kardiovaskuläre Ereignisse der *Prä-* und *Post-Phase*,  
120 Patienten in Absolutzahlen**



**Abb. 4:** Im Zeitverlauf zeigte sich eine exponentiell fallende Tendenz der klinischen Ereignisse mit Einsatz der Apherese-Behandlung (► „point zero“): Im ersten Jahr der **Post-Phase** traten allein 40% der Komplikationen auf, davon wiederum 77% in den ersten 6 Monaten.

Der Rückgang der Ereignisse unter Apherese ist umso bemerkenswerter, wenn man berücksichtigt, dass unsere Patienten am „point zero“ im Mittel 5.6 Jahre älter waren, als zu Beginn der Beobachtung. Weiter wurden In der **Prä-Phase** bereits 89 Herzinfarkte verzeichnet, was das Risiko für Folgekomplikationen überproportional erhöhte.

Insgesamt 5 Patienten verstarben an kardialen Komplikationen (→ 1 plötzlicher Herztod, 3 Herzinfarkte und 1 thrombembolischer Apoplex mit Todesfolge), was einer jährlichen Komplikationsrate - wie im Statistikeil beschrieben - für kardiovaskuläre Sterblichkeit von 1 Todesfall/261 Patientenjahre entspricht. 3 der 5 Todesfälle traten innerhalb des ersten Jahres der **Post-Phase** auf: Explizit in einem Fall nach 3 Monaten, im 2. Fall nach 7 und im 3. Fall 12 Monate nach Apherese-Beginn.

Bevor diese 3 Patienten zur Apherese zugelassen wurden, hatten sie lange Krankheitsverläufe mit umfangreicher Komorbidität hinter sich: 3 waren chronisch dialysepflichtig, einer litt an einer ausgeprägten diabetischen Nephropathie. Zusätzliche Erkrankungen - speziell bei diesen Patienten - waren anamnestisch: Ischämische Kardiomyopathie, Aortenklappenersatz, Reanimation und Lungenembolie über einen Zeitraum von im Mittel 14.9 Jahren vor Einsatz der Lipidapherese.

## 4.7 Kardiovaskuläre Komplikationsraten

### 4.7.1 Kardiovaskuläre Komplikationsraten der **Prä-** und **Post-Phase**

Wie oben bereits beschrieben, kam es bei den 120 Patienten in der **Prä-Phase** zu insgesamt 297 Ereignissen. Dabei handelte es sich im Einzelnen um 89 Myokardinfarkte bei 68 Patienten, 146 Koronarinterventionen bei 69 Patienten und 62 Bypass-Operationen bei 57 Patienten. Das entspricht insgesamt einer mittleren jährlichen kardiovaskulären Komplikationsrate von 1.056 MACE pro Patient und Jahr - ► **KR<sub>Prä</sub>** - wie im Statistikeil beschrieben.

In der folgenden **Post-Phase** fiel die Zahl der Gesamtereignisse auf insgesamt 57 und setzte sich aus 7 Myokardinfarkten bei 6 Patienten, 36 Koronarinterventionen bei 19 Patienten und 14 Bypass-Operationen bei 12 Patienten zusammen. Die sich daraus ergebende jährliche kardiovaskuläre Komplikationsrate - ► **KR<sub>Post</sub>** - belief sich somit auf 0.144 MACE pro Patient und Jahr, was einem kardiovaskulären Ereignis pro Patient alle 6.9 Jahre entspricht. Die Komplikationsraten, **KR<sub>Prä</sub>** und **KR<sub>Post</sub>**, werden in Tabelle 4 übersichtlich.

\* Bei den folgenden tabellarischen Übersichten ist zu beachten, dass - wie oben bereits erwähnt - im Falle einer Verkettung von MACE an einem einzigen Tag nur das jeweils auslösende Ereignis gewertet wurde. Bei der differenzierten Auswertung für MI, PI und CABG hingegen, wurde jedes Ereignis einzeln gezählt, sodass die Komplikationsraten der Einzelkomponenten in der Summe die Komplikationsrate der MACE übersteigen.

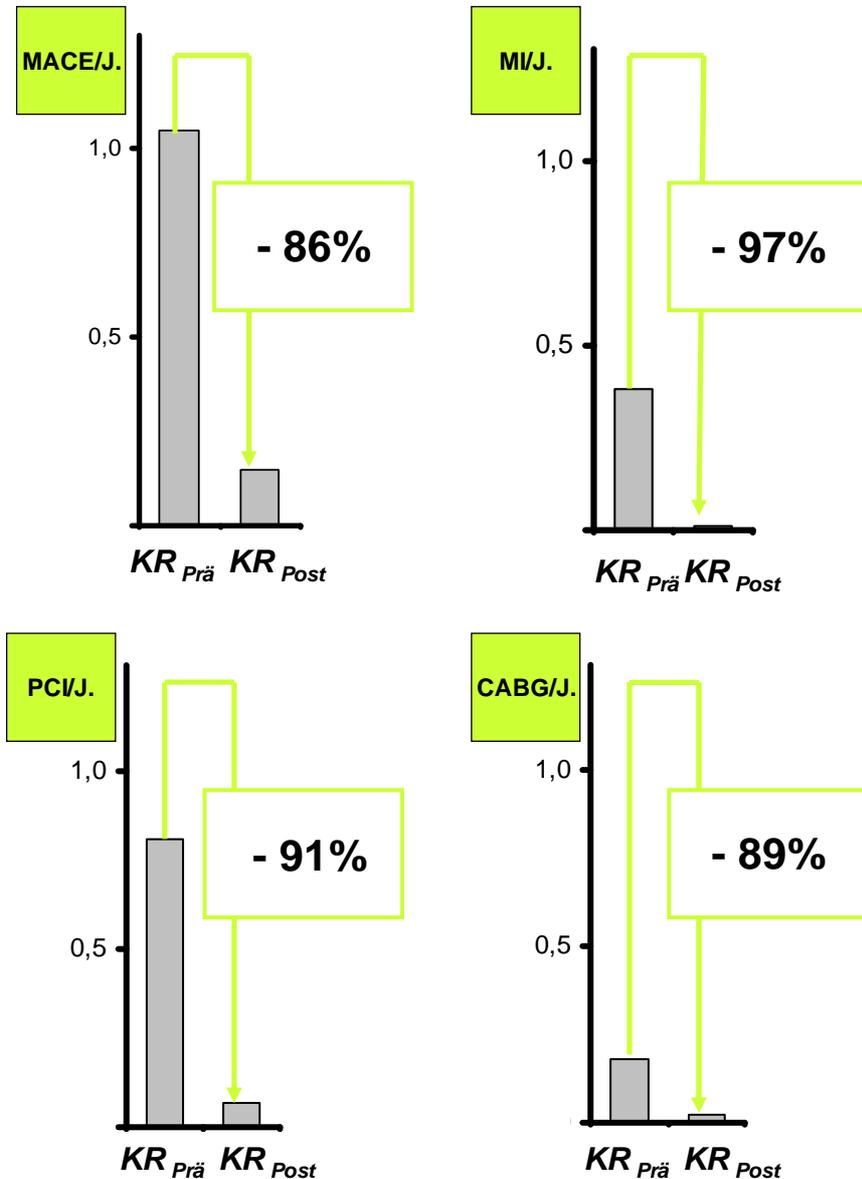
**Tabelle 4: Vergleich der Komplikationsraten  $KR_{Prä}$  und  $KR_{Post}$ ,  
120 Patienten**

	$KR_{Prä}$	$KR_{Post}$	Reduktion (%)	P-Wert
<b>MACE</b>	1.056	0.144	86%	<0.0001
<b>MI</b>	0.374*	0.011*	97%	<0.0001
<b>PCI</b>	0.797*	0.069*	91%	<0.0001
<b>CABG</b>	0.176*	0.020*	89%	<0.0001

**Tab. 4:** Im direkten Vergleich der Komplikationsraten ergibt sich eine relative Risikoreduktion für alle MACE von 86% ( $P < 0.0001$ ). Im Einzelnen sinkt die Myokardinfarkt-Komplikationsrate mit 97% am stärksten ab, die Komplikationsrate der Koronarinterventionen fällt um 91%, die der Bypass-Operationen um 89%, siehe auch Abbildung 5.

Bei 18% der Bypass-Operierten handelte es sich bereits um die 2. Operation, ein Patient wurde insgesamt dreimal operiert.

**Abbildung 5: Prozentuale Absenkung der MACE-Komplikationsraten, 120 Patienten unter Lipidapherese**



**Abb. 5:**  $KR_{Prä}$  beschreibt die jährliche Komplikationsrate der **Prä-Phase** ( $5.6 \pm 5.8$  Jahre),  $KR_{Post}$  entsprechend die Komplikationsrate der darauf folgenden  $5.0 \pm 3.6$  Jahre unter Apheresetherapie. Bei den Komplikationsraten der MACE ist zu beachten, dass im Fall einer Summation infolge Verkettung von Ereignissen innerhalb von 24 Stunden, nur das jeweils schwerwiegendste Ereignis gewertet wurde.

#### 4.7.2 Komplikationsrate nach Unterbrechung oder Absetzen der Apherese

Bei 17 unserer Patienten wurde die Apheresetherapie vorzeitig abgebrochen oder unterbrochen, weil die zuständigen Krankenkassen die fortlaufende Kostenübernahme verweigerten. Bei diesen Patienten haben wir - zusätzlich zu den Komplikationsraten  $KR_{Prä}$  und  $KR_{Post}$  - die kardiovaskuläre Komplikationsrate nach Absetzen oder Unterbrechung der Apherese-Behandlung, ►  $KR_{Ex}$ , gesondert berechnet.

In der **Prä-Phase** lag die Komplikationsrate in dieser Gruppe bei  $KR_{Prä} = 1.07$  pro Patient und Jahr. Während der **Post-Phase** ( $4.3 \pm 3.7$  Jahre) fiel die Komplikationsrate um 96% auf  $KR_{Post} = 0.04$  pro Patient und Jahr, um mit Unterbrechung oder Absetzen der Apherese ( $1.9 \pm 1.3$  Jahre) erneut um 69% auf eine  $KR_{Ex}$  von 0.13 anzusteigen. Konkret wurden bei 4 Patienten nach Absetzen oder Unterbrechung der Apherese 6 Koronarinterventionen und ein Myokardinfarkt mit Todesfolge registriert.

Auf eine statistische Berechnung wird aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet. Die Tendenz ist prägnant und nahe liegend, da nach Abbruch der Apherese die Konzentrationen der atherogenen Risikofaktoren - insbesondere von Lipoprotein(a) - im Blut der Patienten unabwendbar wieder auf das Ausgangsniveau ansteigen.

#### 4.8 Zerebrovaskuläre Ereignisse (Stroke)

Bei unseren 120 Patienten verzeichneten wir insgesamt 6 Schlaganfälle: 4 im Beobachtungszeitraum vor Beginn der Apheresetherapie, 2 im Intervall unter Therapie. Ein Patient erlitt zwei Schlaganfälle, wobei sich der zweite drei Monate vor Genehmigung der Apheresetherapie ereignete.

Präzise ereigneten sich die Schlaganfälle im 15., zweimal im 4. und einmal im 1. Jahr vor Apherese-Beginn. Einer der Patienten erlitt im 12. Jahr unter Apheresetherapie einen Apoplex, ein anderer verstarb nach einem Jahr unter Lipidapherese akut an den Folgen des zerebrovaskulären Ereignisses.

## 4.9 Subgruppenanalyse

Die bisher dargestellten Ergebnisse belegen, bezogen auf die drastische Senkung der kardiovaskulären Komplikationsrate bei den hier beobachteten Hochrisikopatienten, eindrucksvoll den Nutzen der Apherese. Es bleibt ungeklärt, welches Molekül für dieses Ergebnis verantwortlich ist, ob die Reduktion der klinischen Ereignisse vornehmlich durch die Lp(a)-Senkung erreicht wurde oder aber die gleichzeitig durch die Apherese bewirkte LDL-C-Senkung für die durchweg positiven Ergebnisse (mit-)verursachend war. Die folgende Subgruppenanalyse bestätigt Lipoprotein(a) als verantwortlichen Risikofaktor.

### 4.9.1 Effekte der Lp(a)-Senkung in Abhängigkeit vom LDL-C-Basiswert

LDL-C wurde, ähnlich wie Lp(a) (- 73%), mittels Apherese um 67% gesenkt. Um den positiven Effekt der LDL-C-Reduktion in diesem Zusammenhang zu evaluieren, führten wir eine Subgruppenanalyse durch. Bei dem Vergleich zweier Gruppen interessierte uns, ob die Senkung der kardiovaskulären Komplikationsrate eine Abhängigkeit von der LDL-C-Konzentration vor Apherese-Beginn zeigte oder nicht. Dazu teilten wir die Patienten unter Berücksichtigung des individuellen LDL-C-Basiswertes in 2 Gruppen ein. Die Zuordnung erfolgte anhand des therapeutischen LDL-C-Zielwertes von  $\leq 100$  mg/dl:

**Gruppe A** (n=42 Patienten)

Die Patienten hatten den LDL-C-Zielwert von  $\leq 100$  mg/dl unter maximaler medikamentöser Therapie im Mittel unterschritten.

Der Mittelwert für LDL-C lag bei  $76 \pm 17$  mg/dl.

**Gruppe B** (n=78 Patienten)

Die Patienten der Gruppe B hingegen erreichten den Zielwert von  $\leq 100$  mg/dl durch die medikamentöse lipidsenkende Therapie nicht.

Die LDL-C-Konzentration lag mit im Mittel  $153 \pm 37$  mg/dl deutlich über den allgemein gültigen Therapieempfehlungen.

#### 4.9.2 Laborwerte der Subgruppen

Tabelle 5 zeigt einen Vergleich der Laborparameter beider Subgruppen im Überblick: Es wird deutlich, dass sich weder die Mittelwerte für Lp(a), noch die für HDL-C, Triglyzeride oder Fibrinogen signifikant voneinander unterschieden. HDL-C und Fibrinogen befanden sich im jeweiligen Referenzbereich. Der wesentliche Unterschied betrifft die LDL-C- und die Gesamt-Cholesterin-Konzentration.

**Tabelle 5: Laborwerte der Subgruppen  
A (LDL-C ≤100 mg/dl) und B (LDL-C >100 mg/dl)  
im direkten Vergleich vor und unter Apheresetherapie**

mg/dl	Prä-Phase			Post-Phase		
	Gruppe A	Gruppe B	P-Wert	Gruppe A	Gruppe B	P-Wert
	n=42	n=78		n=42	n=78	
<b>Cholesterin</b>	170 ± 68	245 ± 60	<0.0001	87 ± 22	110 ± 30	<0.0001
<b>LDL-C</b>	76 ± 17	153 ± 37	<0.0001	32 ± 15	53 ± 24	<0.0001
<b>LDL-C<sub>Kor</sub></b>	23	99	<0.0001	18	38	<0.0001
<b>Lp(a)</b>	117 ± 34	119 ± 46	0.779	32 ± 15	34 ± 17	0.605
<b>HDL-C</b>	53 ± 18	55 ± 17	0.359	47 ± 14	46 ± 15	0.727
<b>Triglyceride</b>	167 ± 98	189 ± 124	0.555	72 ± 41	94 ± 63	0.104
<b>Fibrinogen</b>	324 ± 107	327 ± 91	0.726	194 ± 98	199 ± 99	0.799

**Tab. 5:** Die Tatsache, dass sich weder Lp(a) und Fibrinogen, noch HDL-C und Triglyzeride vor und unter der Apheresetherapie signifikant in den Subgruppen unterschieden (Lp(a): 117 versus 119), erleichtert den Vergleich in Hinblick auf die Wirkung des LDL-Cholesterins.

Aufgrund des Umstandes, dass die LDL-C-Werte unserer Patienten in Anwesenheit von Lp(a) im Vorfeld falsch hoch berechnet wurden, können wir anhand der vorliegenden Zahlen den korrigierten LDL-C-Wert - ohne den im Lp(a) vorhandenen LDL-C-Anteil - berechnen ► **LDL-C<sub>Kor</sub>**. Das korrigierte LDL-C lässt sich aus den im Labor ermittelten LDL-C-Werten abzüglich 45% des im Lp(a) enthaltenen LDL-C ermitteln<sup>23</sup>.

**LDL-C<sub>Kor</sub>** belief sich in Gruppe A auf im Mittel 23 mg/dl vor und 18 mg/dl nach Apherese-Behandlung. Folglich konnte die Reduktion von LDL-C für diese Gruppe nicht der ausschlaggebende Faktor gewesen sein. Die Reduktion war zu gering, um eine 89%ige Reduktion der MACE-Komplikationsrate erklären zu können. In Gruppe B lag der korrigierte LDL-C-Wert bei 99 mg/dl vor und 38 mg/dl unter Apheresetherapie.

#### 4.9.3 Kardiovaskuläre Komplikationsraten der Subgruppen

Die Komplikationsraten in der **Prä-Phase** waren in beiden Gruppen vergleichbar hoch: In beiden Gruppen fand sich eine steigende Tendenz vor Apherese. Unter Apheresetherapie fielen die Ereignisraten vergleichbar stark ab, wie im Folgenden aus Tabelle 6 ersichtlich wird. Der Vergleich der Komplikationsraten der Subgruppen untereinander bewies sich als nicht-signifikant.

**Tabelle 6: Komplikationsraten der Prä- und Post-Phase für die Subgruppen A (LDL-C ≤ 100 mg/dl) und B (LDL-C > 100 mg/dl) im direkten Vergleich**

Gruppe A					Gruppe B			
LDL-C ≤ 100 mg/dl, n=42					LDL-C > 100 mg/dl, n=78			
	<i>KR Prä</i>	<i>KR Post</i>	– %	P-Wert	<i>KR Prä</i>	<i>KR Post</i>	– %	P-Wert
<b>MACE</b>	1.190	0.136	89%	<0.0001	0.984	0.149	85%	<0.0001
<b>MI</b>	0.436*	0.008*	98%	<0.0001	0.314*	0.013*	96%	<0.0001
<b>PCI</b>	0.824*	0.053*	94%	<0.0001	0.783*	0.078*	90%	<0.0001
<b>CABG</b>	0.259*	0.029*	89%	0.0021	0.136*	0.015*	89%	<0.0001

**Tab. 6:** Wie deutlich wird, unterschieden sich Komplikationsraten der Gruppen A und B nur unwesentlich voneinander. Betrachtet man die Zahlen genauer, so kann man feststellen, dass Gruppe A mit einem deutlich niedrigeren LDL-C-Ausgangswert sogar einen prozentual höheren Benefit von der Apherese hatte. Im Vergleich zur Gruppe B im Durchschnitt 2.5 Prozentpunkte mehr (P<0.059).

Postuliert man nun, dass auch für Patienten mit stark erhöhten Lp(a)-Konzentrationen im Blut LDL-C der entscheidende Risikofaktor sei und nicht Lp(a) selbst, so ist unplausibel,

1. dass die Patienten der Gruppe A ( $\leq 100$  mg/dl) - mit LDL-C-Werten mit im Mittel  $76 \pm 17$  mg/dl trotz optimaler medikamentöser Therapie - einen derart starken Anstieg von Komplikationen im Intervall vor Apherese zeigten. Der Anstieg von **KR<sub>Prä</sub>** spricht vielmehr dafür, dass der entscheidende Risikofaktor nicht behandelt wurde: Lipoprotein(a).
2. dass die Patienten der Gruppe B ( $> 100$  mg/dl) unter medikamentöser Therapie und mit im Mittel deutlich erhöhten Werten für LDL-C (Mittel:  $153 \pm 37$  mg/dl) durch die simultane Eliminierung von LDL-C und Lp(a) von der therapeutischen Apherese nicht mehr profitiert haben, als die Patienten der Gruppe A mit optimalen LDL-C-Basiswerten.
3. dass in Gruppe A eine bereinigte LDL-C-Senkung von durchschnittlich 23 mg/dl auf 18 mg/dl eine 89%ige Reduktion der MACE bewirkt haben soll.

Ist jedoch Lp(a) der entscheidende Risikofaktor unserer Patienten in beiden Gruppen, so erklären sich die oben aufgeführten Punkte 1 - 3 leicht.

#### **4.10 Langzeitverträglichkeit von Medikation und Apherese**

Im Verlauf der Beobachtung konnten 15% der Patienten die Statin-Therapie aufgrund neu aufgetretener Myopathien nicht weiter fortführen, 3% von ihnen konnten auf ein anderes Medikament ausweichen. 5% der Teilnehmer klagten unter der Einnahme von Ezetimib ebenfalls über Myopathien und litten zusätzlich unter gastrointestinalen Beschwerden. Rhabdomyolysen wurden nicht verzeichnet.

Insgesamt war die Compliance der Patienten, sowohl bei wöchentlicher, als auch 10- und 14-tägiger Teilnahme, exzellent (100%). Es wurden keine größeren Zwischenfälle oder Nebenwirkungen beobachtet. Apherese-assoziierte Nebenwirkungen waren vasovagale Episoden, venöse Punktionsprobleme, transiente Hypotension, Muskelkrämpfe und Müdigkeit nach Therapie bei weniger als 5% der Patienten.

## 5. Diskussion

Unter der Annahme, dass extrem erhöhte Lp(a)-Werte eine ausschlaggebende Bedeutung für die Progredienz der Atherothrombose haben, müssten in Folge auf Dauer gesenkte Lp(a)-Plasmakonzentrationen zu einer Reduktion von atherothrombotischen Komplikationen führen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass unsere Patienten durch das Aphereseverfahren nahezu normale Lp(a)-Werte erreichten und die MACE zeitgleich mit dem Start der Apheresetherapie reduziert wurden. Dieses Resultat war in allen 27 teilnehmenden Zentren zu verzeichnen.

Zwei weitere wichtige Kriterien, welche für die Effektivität der Apherese sprechen, sind das über die Beobachtungszeit insgesamt gestiegene Alter unserer Patienten und die langen Anamnesen für koronare Herzerkrankung - ausschließlich mit lipidsenkender Medikation therapiert - vor Start der Apherese-Behandlung. Weiter registrierten wir innerhalb von 3 Jahren eine dreifache Steigerung der MACE nach Unterbrechung der Apheresetherapie.

Die MACE-Komplikationsrate war vor Start der Apherese-Behandlung, trotz maximal verträglicher - state-of-the-art - lipidsenkender Medikation, am höchsten. Die mittlere Lp(a)-Plasmakonzentration hielt sich, von der medikamentösen Therapie unbeeinträchtigt, bis zum Apherese-Start mit Werten von im Mittel  $118 \pm 42$  mg/dl vierfach über dem oberen Referenzbereich. Der Rückgang der MACE-Komplikationsrate unter der Apheresetherapie kongruierte mit der drastischen Reduktion der Lp(a)-Werte bis in den Normalbereich. Da die medikamentöse Therapie der anderen Risikofaktoren bereits vor Beginn der Apherese optimiert war und während der Apheresetherapie durchgehend weiter fortgeführt wurde, kann man davon ausgehen, dass weder der Confoundingeffekt zum Beispiel der guten Einstellung der arteriellen Hypertonie, noch der des Blutzuckers einen wesentlichen Anteil an dem sehr guten Ergebnis hatten. Auch der Zeitpunkt des Einstellens des Rauchens mit Diagnosestellung der koronaren Herzerkrankung erklärt nicht die MACE-Reduktion unter Apheresetherapie.

In Anlehnung an die Beziehung zwischen Lp(a) und MACE, bewies die Scandinavian Simvastatin Survival Study bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, dass insbesondere der Statin-Effekt auf die Reduktion der Mortalität, sowohl bei Patienten mit hohen, als auch mit moderaten Lp(a)-Werten, abnahm <sup>7</sup>. Die Kopenhagen-Studie beschrieb bei Patienten mit extrem erhöhten Lp(a)-Plasmakonzentrationen in Kombination mit arterieller Hypertonie und/oder Raucheranamnese ein absolutes 10-Jahres-Herzinfarkt-Risiko von 20% bei Frauen und 35% bei Männern <sup>31</sup>.

Gleichzeitig erhöhte Lp(a)- und LDL-Cholesterin-Werte multiplizieren das Risiko für MACE <sup>5,7,18,23,36,48</sup>. Zur Diskussion steht, ob das Ergebnis dieser Studie wirklich aus der Lp(a)-Reduktion oder aber aus der gleichzeitig durch die Apherese resultierende Senkung des LDL-Cholesterins entstanden ist. Eine Meinung ist, dass Lp(a)-Erhöhungen - auch für Patienten mit massiv erhöhten Lp(a)-Plasmakonzentrationen - irrelevant sind, solange das LDL-C ausreichend gesenkt ist <sup>38,40,55</sup>. Die Familial Hypercholesterolaemia Regression Study (FHRS) <sup>55</sup> und die LDL-Apherese Atherosclerosis Regression Study (LAARS) <sup>38</sup> beschreiben, dass durch Apherese die Plasmakonzentrationen für LDL-C und Lp(a) signifikant gesenkt werden können.

Bei Patienten, deren LDL-Cholesterin bereits effektiv durch Medikamente oder ein Aphereseverfahren reduziert wurde, hatte die Reduktion der Lp(a)-Werte keinen zusätzlichen verbessernden Effekt auf den Verlauf der KHK.

Die Ergebnisse dieser Studie belegen den Nutzen der Apherese bezogen auf die drastische Senkung der kardiovaskulären Komplikationsraten. Sie lassen aber auch den Schluss zu, dass nicht vorrangig die Lp(a)-Senkung, sondern die zusätzlich durch die Apherese erzielte LDL-C-Absenkung gleichen Ausmaßes verantwortlich für die Reduktion der Komplikationsraten sein könnte. Auch die - bei einigen Verfahren unselektiv - günstige Absenkung von Fibrinogen und CRP oder anderen noch unbekanntem Kausalfaktoren könnte einen positiven Effekt auf die Reduktion der Komplikationsraten gehabt haben. Letzteres ist nicht wahrscheinlich, weil alle verwendeten Verfahren die kardiovaskuläre Komplikationsrate in vergleichbarem Ausmaß abgesenkt haben, obwohl sie sich technisch und biochemisch in der Wirkungsweise stark unterscheiden. Dass die unselektive Absenkung von Fibrinogen oder CRP den derart starken Rückgang klinischer Ereignisse nach sich zieht, ist - angesichts der nur moderat erhöhten Ausgangswerte - ebenfalls unwahrscheinlich.

Anders verhält es sich für das LDL-Cholesterin, dessen Pathogenität im Unterschied zu der von Lp(a) unumstritten ist. Neuere Statin-Studien haben gezeigt, dass eine Absenkung deutlich unter den LDL-C-Zielwert von 100 mg/dl einen zusätzlichen Nutzen bringt. So beträgt die Mortalitätsreduktion beispielsweise in der PROVE-IT-Studie 16%<sup>46</sup>. Ferner fehlen uns in dieser retrospektiven Erhebung die wahren LDL-C-Ausgangswerte vor Beginn jeglicher Therapie, die wahrscheinlich deutlich höher lagen als die uns vorliegenden Ausgangswerte von  $126 \pm 49$  mg/dl unter optimaler medikamentöser, lipidsenkender Therapie.

Um einen Confoundingeffekt durch LDL-C ausschließen zu können, haben wir die kardiovaskuläre Komplikationsrate in Abhängigkeit vom LDL-C-Ausgangswert berechnet. In Anlehnung an unsere Subgruppen-Analyse von Patienten mit einem LDL-Cholesterin  $\leq 100$  mg/dl oder  $> 100$  mg/dl vor Apherese-Beginn verwerfen wir die oben genannte Hypothese, dass LDL-C für die atherothrombotischen Ereignisse in dieser Kohorte verantwortlich gewesen ist.

Die LDL-C-Werte (nicht korrigiert und korrigiert) und die Plasmakonzentrationen des Gesamt-Cholesterins unterschieden sich in den Subgruppen signifikant. Die Werte für Lp(a), HDL-C, Triglyzeride und Fibrinogen waren dagegen vergleichbar. Die Zahlen nach Korrektur des LDL-Cholesterins bestärken unsere Behauptung. Die Reduktion des LDL-Cholesterins von Patienten, deren nicht korrigierte LDL-C-Werte bei  $\leq 100$  mg/dl lagen, war zu gering (23 mg/dl  $\rightarrow$  18 mg/dl), als dass damit der 87%ige Rückgang der MACE-Komplikationsrate erklärt werden könnte.

Die offensichtliche Diskrepanz zwischen unseren Ergebnissen und denen der FHR- und LAAR-Studie könnte damit zusammenhängen, dass diese Studien in erster Linie die angiographische Progredienz der KHK und nicht die kardiovaskulären Ereignisse solitär betrachten. Ferner wurden bei diesen Studien Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie eingeschlossen, deren LDL-Rezeptordefekt für die klinischen Komplikationen verantwortlich war und Lp(a) nur eine untergeordnete Rolle einnahm<sup>38,55</sup>. Demzufolge könnte die thrombotische Wirkung extrem erhöhter Lp(a)-Plasmakonzentrationen eher für kardiovaskuläre Komplikationen, als für die angiographische Progredienz der Erkrankung von Bedeutung sein. Auch die medikamentöse Therapie der Patienten, die ohne Zweifel in den 90er Jahren nicht auf dem heutigen Stand war, könnte eine Rolle spielen.

Ein beträchtlicher Anteil der Patienten erlitt - insbesondere im Zeitraum vor Beginn der Apheresetherapie - MACE, die kurz nach Gefäßwandverletzungen im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung aufgetreten waren. Zusammenhänge zwischen erhöhten Lp(a)-Plasmakonzentrationen und dem progredienten Verlauf der Atherosklerose nach einer Koronarintervention oder einer Bypass-Operation wurden bereits an anderer Stelle beschrieben<sup>7,15,21</sup>. In diesem Zusammenhang gehen wir von einer prothrombotische Wirkung des Lp(a) aus. Unter Berücksichtigung dieser Hypothese, lagern sich Lp(a)-Partikel bei extrem erhöhten Konzentrationen im Blut mit hoher Affinität in bereits geschädigten Gefäßwänden ab und führen vor Ort zur Freisetzung hämostatischer Faktoren wie den tissue factor pathway inhibitor, CD40, Fibronectin, platelet-derived growth factor und platelet-activating factor, welche ihrerseits zur Thrombusformation führen<sup>4,5,28,56</sup>. In diesem Fall agiert Lp(a) gleichzeitig als Substrat und Effektor, als katalytischer oder inhibitorischer Gegenspieler, weil die Auflösung der Thrombusformation wiederum mit der Bindung von Lp(a) an Faktor XIII und Fibrin(ogen)<sup>4,5,28,56</sup> vergesellschaftet ist.

## 5.1 Rezension

Drei Limitationen unserer Studie sollten diskutiert werden:

1. war die Studie retro- und prospektiv. Wir wählten dieses Design, weil wir so die Möglichkeit hatten, die Kohorte gründlich auszuwählen, das Ende der Studie klar festzulegen, Kontrollen durch Externe zu integrieren und um eine enge Zusammenarbeit mit den teilnehmenden Zentren über den Zeitraum des follow-up aufzubauen.
2. fehlte uns beim Vergleich der kardiovaskulären Mortalität vor und unter Apheresetherapie ein direkter Vergleichsmaßstab. Einschlusskriterium war die Teilnahme an einem Aphereseverfahren über mindestens 3 Monate, was gleichzeitig bedeutete, dass die Patienten bis zu diesem Zeitpunkt überlebt haben mussten. Statistisch gesehen bleibt unser Ergebnis - auch mit einer unterschätzten Todesrate in der **Prä-Phase** - signifikant. Darüber hinaus sind 5 Tote - was einem Todesfall auf 261 Patientenjahre entspricht - während der **Post-Phase** bemerkenswert wenig, wenn man Schweregrad und Dauer der Herzerkrankung und Komorbidität unserer Kohorte betrachtet.
3. war es schwierig zu prüfen, inwieweit die gleichzeitige Reduktion anderer proatherogener Blutbestandteile durch die Apherese zum Gesamtergebnis beigesteuert hat. Wie im Methodenteil beschrieben, wurden zum Beispiel Fibrinogen und CRP nur von einigen der Aphereseverfahren aus dem Blut eliminiert. Dennoch war - wie der Kruskal-Wallis H-Test gezeigt hat - die Reduktion der MACE-Komplikationsraten für alle Verfahren gleich. Das mag zum einen an der relativ geringen Fallzahl für die einzelnen Verfahren liegen, zum anderen daran, dass die Fibrinogen- und CRP-Konzentrationen vor Apherese-Beginn bereits zum größten Teil im Normbereich lagen oder nur moderat erhöht waren.

## 6. Zusammenfassung

Die vorliegende Langzeitbeobachtung über eine mittlere Beobachtungszeit von 10.9 Jahren zeigte mit Beginn der Lp(a)-Apheresetherapie einen signifikanten Rückgang der Herzinfarkt-Komplikationsrate um 97%, der Komplikationsrate der Koronarinterventionen um 91% und der Bypass-Operationen um 89%. Die Komplikationsrate der **Prä-Phase** stieg trotz optimaler konservativer und interventioneller Therapie exponentiell an. In dieser Zeit war Lipoprotein(a) der einzige unbehandelte Risikofaktor.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose KHK waren unsere Patienten im Mittel 49 Jahren alt. Diese Tatsache und die gleichzeitig bestehende hohe Komorbidität - 27% mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, 55% mit zerebraler Atherosklerose und/oder Karotisstenose - und die hohe Komplikationsrate unter medikamentöser Therapie von 1.05 MACE pro Patient und Jahr belegen, dass unsere Patienten mit extrem hohen Lp(a)-Plasmakonzentrationen ein hohes Risiko für Folgekomplikationen der Atherosklerose haben. Unser Ergebnis stimmt mit denen anderer Studien überein, die gezeigt haben, dass eine erhöhte Lp(a)-Konzentration bei fortgeschrittener Atherosklerose - unabhängig von der Höhe der LDL-C-Konzentration - ein erhöhtes thrombogenes Risiko für Plaquerupturen bedeutet. Das ist plausibel, weil das Apoprotein(a) des Lp(a)-Partikels Domänen enthält, die ähnlich der Struktur von Plasminogen sind und es infolgedessen in seiner Eigenschaft Gerinnsel aufzulösen kompetitiv hemmt (siehe 2.2 Molekularer Aufbau).

Betrachtet man die **Prä-Phase** genauer, so ist auffällig, dass insbesondere die Koronarinterventionen überproportional anstiegen (siehe Abbildung 3). Parallel dazu fand sich in den Herzkatheterprotokollen eine auffällig hohe Anzahl beschriebener Bypass-Verschlüsse. Beides spricht für die atherothrombotische Wirkung von Lp(a). Im Verlauf zeigte sich nach Senkung der Lp(a)-Plasmakonzentrationen durch ein Aphereseverfahren der drastische Rückgang der **KR<sub>Post</sub>** für PCI und Herzinfarkte um 91% bzw. 97%.

Bei 17 unserer Patienten, welche die Behandlung ab- oder unterbrechen mussten, zeigte sich nach Absetzen der Apheresetherapie eine erneute Zunahme der Koronarinterventionen um 96%.

Die Langzeitergebnisse unserer Studie waren exzellent. Die vorliegenden Ergebnisse zeigten sich übereinstimmend in allen 27 voneinander unabhängigen Zentren im universitären und niedergelassenen Bereich, was gegen einen Zufallsbefund spricht. Die enge Anbindung an die Apheresezentren und die hervorragende Compliance der hier untersuchten Patienten haben den Behandlungserfolg sicher mit begründet. Ohne Zweifel hätten sich die Patienten nicht dieser aufwendigen und unangenehmen Therapie unterzogen, hätte nicht ein beträchtlicher Leidensdruck bestanden. Der jüngste Patient erlitt bereits im Alter von 16 Jahren seinen ersten Herzinfarkt.

## **6.1 Epilog**

Die Lipidapherese kann erhöhte Lp(a)-Plasmakonzentrationen sicher und effizient senken. Die Behandlung sollte jenen Patienten vorbehalten sein, bei denen die Kontrolle der koronaren Herzerkrankung durch die lipidsenkende, medikamentöse Therapie versagt hat. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass Menschen, die bereits in jungen Jahren an den Folgen der Atherosklerose leiden oder eine positive Familienanamnese für eine solche haben, nach Feststellung erhöhter Lp(a)-Spiegel frühzeitig präventiv behandelt werden sollten. Diese Studie differenziert zwischen hoch pathogenen und harmlosen Lp(a)-Erhöhungen und zeigt, dass die Lipidapherese bei gefährdeten Patienten sehr sinnvoll ist. Ferner ist es rational, Lp(a) - bei begründetem Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung - in das Screening aufzunehmen.

Massive Lp(a)-Erhöhungen - wie hier untersucht - sind verhältnismäßig selten, da die Häufigkeitsverteilung des Partikels in der Bevölkerung einer linkslogarithmischen Verteilung folgt. Lp(a)-Erhöhungen > 95. Perzentile als führender Risikofaktor bei prämaturner koronarer Herzerkrankung sind demzufolge noch seltener.

Schlussendlich ist diese Form der Therapie - trotz guter Compliance - aufwendig, mühsam und kostspielig und somit eine nur unbefriedigende Langzeit-Option. Wir möchten mit den Ergebnissen dieser Studie nur sekundär die Effizienz der Apherese beweisen. Es geht vielmehr darum, die Dringlichkeit für die Entwicklung eines Medikamentes zur effektiven Senkung erhöhter Lp(a)-Werte bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung zu unterstreichen.

## 7. Erklärung zu Dissertation

Yvonne Richter

Geboren am 10.10.1979 in Essen

Ehrenwörtliche Erklärung zu meiner Dissertation  
mit dem Titel:

***„Langzeitkohortenstudie über die Effektivität der Lipidapherese zur Reduktion erhöhter Lipoprotein(a)-Plasmakonzentrationen und Prävention von Major Adverse Coronary Events“***

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit erkläre ich, dass sich die vorliegende Arbeit auf der Grundlage meines Gedankengutes entwickelt hat und dass ich - außer den unten aufgeführten Quellen - keine weiteren Hilfen in Anspruch genommen habe.

Ich versichere außerdem, dass ich die vorliegende Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und, dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## 8. Literaturverzeichnis

- 1 Almendingen K. et al.  
Effects of partially hydrogenated fish oil, partially hydrogenated soybean oil and butter on serum lipoproteins and Lp[a] in men  
J Lipid Res. 1995 Jun;36(6): 1370 - 1384
- 2 Armstrong V.W et al.  
Heparin extracorporeal LDL precipitation (HELP):  
An effective apheresis procedure for lowering Lp(a) levels.  
Chem Phys Lipids. 1994 Jan;67-68: 315 - 321
- 3 Bambauer R.  
Low-density lipoprotein apheresis: Clinical results with different methods  
Artif Organs. 2002 Feb;26(2): 133 - 139
- 4 Barre D.E.  
The molecular nature and consequences of lipoprotein(a)'s association with platelets  
Protein Pept Lett. 2007;14(9): 839 - 842
- 6 Berg K.  
A new serum type system in man - the Lp system  
Acta Pathol Microbiol Scand. 1963;59: 369 - 382
- 7 Berg K. 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 - 261
- 8 Bosch T.  
State of the art of lipid apheresis  
Artif Organs. 1996 Apr;20(4): 292 - 295
- 9 Bosch T.  
Therapeutic apheresis - state of the art in the year 2005  
Ther Apher Dial. 2005 Dec;9(6): 459 - 468
- 10 Bosch T. 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 - 169
- 11 Bostom A.G. et al.  
Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study  
JAMA. 1996 Aug;276(7): 544 - 548

- 12** Brown B.G. et al.  
Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease  
N Engl J Med. 2001 Nov;345(22): 1583 - 1592
- 13** Cremer P. et al.  
Lipoprotein(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: Results from the prospective Göttingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS)  
Eur J Clin Invest. 1994 Jul;24(7): 444 - 453
- 14** Cummins R.O. et al.  
Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: The Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council  
Circulation. 1991 Aug;84: 960 - 975
- 15** Cushing G.L. et al.  
Quantitation and localization of apolipoproteins[a] and B in coronary artery bypass vein grafts resected at re-operation  
Arteriosclerosis. 1989 Sep-Oct;9(5): 593 - 603
- 16** Dahlén G.H. et al.  
Lp(a) lipoprotein is a major risk factor for cardiovascular disease: Pathogenic mechanisms and clinical significance  
Clin Genet. 1997 Nov;52(5): 272 - 280
- 17** Daida G.H. et al.  
Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by reducing lipoprotein(a) levels with low-density lipoprotein apheresis. Low-Density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) Group  
Am J Cardiol 1994 Jun;73(15): 1037 - 1040
- 18** Danesh J. et al.  
Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies  
Circulation. 2000 Sep;102(10): 1082 - 1085
- 19** Danik J.S. et al.  
Lipoprotein(a), hormone replacement therapy, and risk of future cardiovascular events  
J Am Coll Cardiol. 2008 Jul;52(2): 124 - 131
- 20** Derosa G. et al.  
Effects of nateglinide and glibenclamide on prothrombotic factors in naïve type 2 diabetic patients treated with metformin: A 1-year, double-blind, randomized clinical trial  
Intern Med. 2007;46(22): 1837 - 1846

- 21** Desmarais R.L. et al.  
Elevated serum lipoprotein(a) is a risk factor for clinical recurrence after coronary balloon angioplasty  
Circulation. 1995 Mar;91(5): 1403 - 1409
- 22** Dieplinger B. 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 - 1305
- 23** von Eckardstein A. 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 - 439
- 24** Fless G.M. et al.  
Physicochemical properties of apolipoprotein(a) and lipoprotein(a-) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein(a)  
J Biol Chem. 1986 Jul;261(19): 8712 - 8718
- 25** Frank S.L. 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 - 356
- 26** Frischmann M.E. et al.  
In vivo turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients  
Kidney Int. 2007 May;71(10): 1036 - 1043
- 27** Ginsberg H.N. et al.  
Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: The DELTA Study, protocol 1  
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998 Mar;18(3): 441 - 449
- 28** Hajjar K.A. et al.  
The role of lipoprotein(a) in atherogenesis and thrombosis  
Annu Rev Med. 1996;47: 423 - 442
- 29** Jaeger B.R.  
The HELP system for the treatment of atherothrombotic disorders: A review  
Therap Apher Dial. 2003 Aug;7(4): 391 - 396
- 30** Julius U. et al.  
Intraindividual comparison of the impact of two selective apheresis methods (DALI and HELP) on the coagulation system  
Int J Artif Organs. 2000 Mar;23(3): 199 - 206

- 31** Kamstrup P.R. et al.  
Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: The Copenhagen City Heart Study  
*Circulation*. 2008 Jan;117(2): 176 - 184
- 32** Koschinsky M.L. et al.  
Apolipoprotein(a) size heterogeneity is related to variable number of repeat sequences in its mRNA.  
*Biochemistry*. 1990 Jan;29(3): 640 – 644
- 33** Kostner G.M. et al.  
Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction  
*Atherosclerosis*. 1981 Jan-Feb;38(1-2): 51 - 61
- 34** Kostner G.M. et al.  
Preparation of a stable fresh frozen primary lipoprotein[a] (Lp[a]) standard  
*J Lipid Res*. 1999 Dec;40(12): 2255 - 2263
- 35** Kraft H.G. et al.  
Apolipoprotein(a) kringle IV repeat number predicts risk for coronary heart disease  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996 Jun;16(6): 713 - 719
- 36** Kronenberg F. 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 - 354
- 37** Kronenberg F. et al.  
Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: Prospective results from the Bruneck study  
*Circulation*. 1999 Sep;100(11): 1154 - 1160
- 38** Kroon A.A. et al.  
LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis  
*Circulation*. 1996 May;93(10): 1826 - 1835
- 39** Luc G. et al.  
Lipoprotein(a) as a predictor of coronary heart disease: The PRIME Study  
*Atherosclerosis*. 2002 Aug;163(2): 377 – 384
- 40** Maher V.M. et al.  
Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a)  
*JAMA*. 1995 Dec;274(22): 1771 – 1774

- 41** Marcovina S.M. et al.  
Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: Recent advances and future directions  
Clin Chem. 2003 Nov;49(11): 1785 – 1796
- 42** McLean J.W. et al.  
cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen  
Nature. 1987 Nov;330(6144): 132 - 137
- 43** Mikrozensus 2005 - Fragen zur Gesundheit, Statistisches Bundesamt 2006  
Rauchgewohnheiten der Patienten, Seite 13  
Artikel-Nummer: 5239004059004
- 44** Panza F. et al.  
Lipoproteins, vascular-related genetic factors, and human longevity  
Rejuvenation Res. 2007 Dec;10(4): 441 - 458
- 45** Pokrovsky S.N. et al.  
Immunosorbent for selective removal of lipoprotein(a) from human plasma: In vitro study  
Artif Organs. 1991 Apr;15(2): 136 - 140
- 46** Poli A. et al.  
Pleiotropic effects of statins and early benefit in the PROVE IT-TIMI-22 study  
J Am Coll Cardiol. 2005 Oct;46(8):1405 -1410
- 47** Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB)  
Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vom 24.03.2003  
Deutsches Ärzteblatt. 2003;8: 373 - 374
- 48** Rifai N. 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
- 49** Sandholzer C. et al.  
Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations.  
Arterioscler Thromb. 1992 Oct;12(10): 1214 - 1226
- 50** Shinozaki K. 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 - 109

- 51** Smith S.C. Jr. 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  
J Am Coll Cardiol. 2006 May;47(10): 2130 - 2139
- 52** Sträter R. et al.  
Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood - a 5-year follow-up study  
Lancet. 2002 Nov;360(9345): 1540 - 1545
- 53** Straube R. et al.  
Lipoprotein(a) immunapheresis in the treatment of familial lipoprotein(a) hyperlipoproteinemia in a patient with coronary heart disease  
Therap Apher. 1998 Aug;2(3): 243 - 245
- 54** Tholstrup T. et al.  
Effect of fats high in individual saturated fatty acids on plasma lipoprotein[a] levels in young healthy men  
J Lipid Res. 1995 Jul;36(7):1447 - 1452
- 55** Thompson G.R. et al.  
Familial Hypercholesterolaemia Regression Study:  
A randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis  
Lancet. 1995 Apr;345(8953): 811 - 816
- 56** Utermann G.  
The mysteries of lipoprotein(a)  
Science. 1989 Nov;246(4932): 904 - 910

## 9. Abbildungsverzeichnis

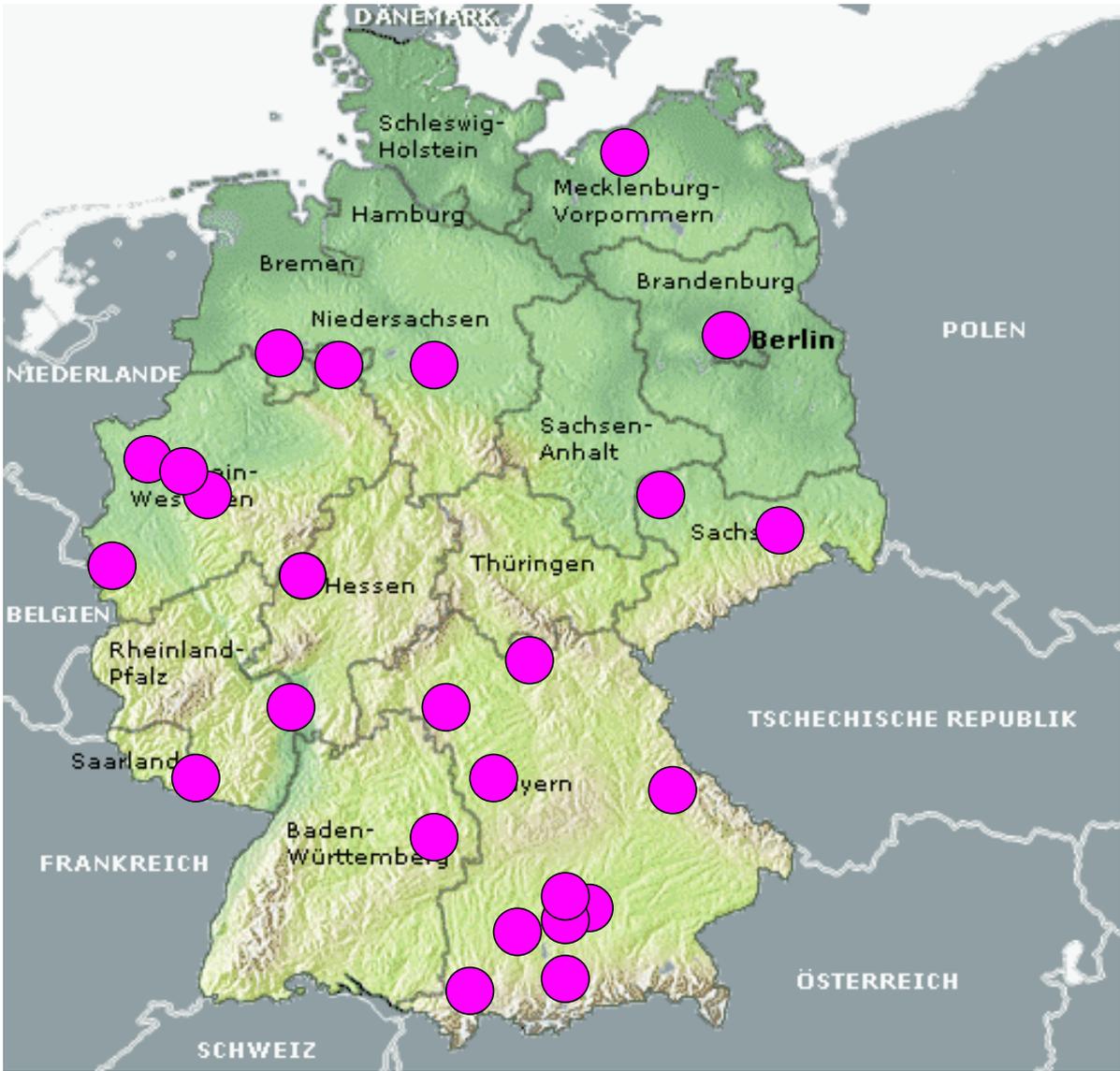
<b>Abbildung 1:</b> Aufbau und schematische Darstellung der möglichen Stoffwechselwege von Lipoprotein(a) Bildquelle: Albers J.J. et al. Evidence mounts for a role of the kidney in lipoprotein(a) catabolism. <i>Kidney Int.</i> 2007 May;71(10): 961 - 962 .....	<b>14</b>
<b>Abbildung 2:</b> Aphereseverfahren, 120 Patienten .....	<b>36</b>
<b>Abbildung 3:</b> Kardiovaskuläre Ereignisse der <b>Prä-Phase</b> , 120 Patienten in Absolutzahlen .....	<b>38</b>
<b>Abbildung 4:</b> Kardiovaskuläre Ereignisse der <b>Prä-</b> und <b>Post-Phase</b> , 120 Patienten in Absolutzahlen .....	<b>40</b>
<b>Abbildung 5:</b> Prozentuale Absenkung der MACE-Komplikationsraten, 120 Patienten unter Lipidapherese .....	<b>43</b>
<b>Abbildung 6:</b> Übersicht der bundesweit beteiligten Apheresezentren .....	<b>67</b>

## 10. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Patientencharakteristik und kardiovaskuläres Risikoprofil, 120 Patienten .....	<b>31</b>
<b>Tabelle 2:</b> Laborwerte vor ( <b>Prä-Phase</b> ) und nach Apherese-Beginn ( <b>Post-Phase</b> ), 120 Patienten unter maximaler lipidsenkender Medikation .....	<b>34</b>
<b>Tabelle 3:</b> Medikamentöse Behandlung, 120 Patienten .....	<b>35</b>
<b>Tabelle 4:</b> Vergleich der Komplikationsraten <b>KR<sub>Prä</sub></b> und <b>KR<sub>Post</sub></b> , 120 Patienten .....	<b>42</b>
<b>Tabelle 5:</b> Laborwerte der Subgruppen A (LDL-C ≤100 mg/dl) und B (LDL-C >100 mg/dl) im direkten Vergleich vor und unter Apheresetherapie .....	<b>47</b>
<b>Tabelle 6:</b> Komplikationsraten der <b>Prä-</b> und <b>Post-Phase</b> für die Subgruppen A (LDL-C ≤ 100 mg/dl) und B (LDL-C > 100 mg/dl) im direkten Vergleich .....	<b>48</b>

# 11. Beteiligte Apheresezentren

Abbildung 6: Übersicht der bundesweit beteiligten Apheresezentren



<b><i>Dr. med. M. Anders</i></b>	Facharzt für Innere Medizin Dialysepraxis Leipzig
<b><i>PD Dr. med. R. Bambauer</i></b>	Facharzt für Innere Medizin Dialysepraxis Homburg (Saar)
<b><i>Dr. med. L. Birkel</i></b>	Facharzt für Innere Medizin Internistische Gemeinschaftspraxis Alzey
<b><i>Dr. med. K. Bittner</i></b>	Facharzt für Innere Medizin Dialysepraxis Ansbach
<b><i>Dr. med. E. Dannemann</i></b>	Facharzt für Innere Medizin Dialysepraxis Gelsenkirchen
<b><i>Prof. Dr. med. J. Galle Dr. med. H. Kingreen</i></b>	Fachärzte für Innere Medizin Dialysezentrum Lüdenscheid
<b><i>Dr. med. B. Haag</i></b>	Facharzt für Innere Medizin Dialysepraxis Kaufering
<b><i>Dr. med. M. Hacker</i></b>	Facharzt für Hämatologie Dialysepraxis Bad Oeynhausen
<b><i>Dr. med. F. Heigl</i></b>	Facharzt für Innere Medizin Medizinisches Versorgungszentrum Kempten-Allgäu
<b><i>Prof. Dr. med. H. Hennemann</i></b>	Facharzt für Innere Medizin Klinikum Coburg

<b>Prof. Dr. med.</b> <b>U. Julius</b>	Facharzt für Innere Medizin Technische Universität Dresden
<b>Prof. Dr. med.</b> <b>C. Keller</b>	Fachärztin für Innere Medizin Ludwig-Maximilians-Universität München
<b>Dr. med. M. Koch</b>	Facharzt für Innere Medizin Internistische Gemeinschaftspraxis Witten
<b>Prof. Dr. med.</b> <b>H. Mann</b>	Facharzt für Innere Medizin - Nephrologie Gemeinschaftspraxis Aachen
<b>Prof. Dr. med.</b> <b>K. Parhofer</b>	Facharzt für Innere Medizin Ludwig-Maximilians-Universität München
<b>Dr. med. W. Ramlow</b> <b>Dr. med. H. Prophet</b>	Fachärzte für Innere Medizin Nephrologische Gemeinschaftspraxis Rostock
<b>Dr. med. A. Renger</b>	Facharzt für Innere Medizin Praxis und Dialysezentrum Heidenheim
<b>Prof. Dr. med.</b> <b>E. Röseler</b>	Facharzt für Innere Medizin Fachinternistische Gemeinschaftspraxis Hannover
<b>Dr. med. U. Saueressig</b>	Facharzt für Innere Medizin Dialysezentrum Wuppertal
<b>Dr. med. R. Schmidt</b>	Facharzt für Innere Medizin Zentrum für Nierenkrankheiten Bramsche

<b><i>Dr. med. S. Schütterle</i></b>	Fachärztin für Innere Medizin PHV Dialysezentrum Marburg
<b><i>PD Dr. med. L. Schramm</i></b>	Facharzt für Innere Medizin Dialysepraxis Würzburg
<b><i>Dr. med. W. Seeger</i></b>	Facharzt für Innere Medizin Ärztezentrum Hellersdorf
<b><i>Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Seidel</i></b>	Direktor des Institutes für klinische Chemie Ludwig-Maximilians-Universität München
<b><i>Prof. Dr. med. E. Steinhagen-Thiessen U. Kassner Dr. med. A. Vogt</i></b>	Fachärztinnen für Innere Medizin Virchow-Klinikum der Charité Berlin
<b><i>Dr. med. R. Straube</i></b>	Facharzt für Innere Medizin INUS Medical Center - Furth im Walde
<b><i>Dr. med. C. Toepfer</i></b>	Fachärztin für Innere Medizin Dialysepraxis Murnau

## 12. Danksagung

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dietrich Seidel. Herzlichen Dank für die sehr entgegenkommende und freundliche Betreuung, für die zuverlässige Begleitung und Unterstützung. Es war mir ein Vergnügen und eine Ehre.

Ebenso wertvoll war die Zusammenarbeit mit Frau Dr. Beate Roxane Jaeger. Danke für die Überlassung des anspruchsvollen Dissertationsthemas und die allerbeste Betreuung. Danke für Deine immer freundliche und hilfsbereite Begleitung zu jeder Tages- und Nachtzeit, für die guten Gespräche und den guten Tee. Die Zeit der Zusammenarbeit war eine Bereicherung, die mir in Erinnerung bleiben wird.

Für die Betreuung der statistischen Auswertung möchte ich mich bei Frau Dr. rer. nat. Dorothea Nagel bedanken.

Weiter möchte ich mich bei den teilnehmenden Patienten, Kollegen und Kolleginnen der 27 beteiligten Apheresezentren bedanken. Ohne Sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen, vielen Dank für die hervorragende Zusammenarbeit. Ich hoffe, einen kleinen Beitrag zur Verbesserung der Umstände geleistet zu haben.

Meinen Eltern, meinen Schwestern Svenja und Sina und Thorsten danke ich für den felsenfesten Rückhalt und die Ermutigungen während des gesamten Studiums. Ihr seid die Besten.

Felix, mit Geduld und Liebe hast Du mich durch anstrengende Zeiten begleitet und mir viel Kraft gegeben. Danke.

### 13. Lebenslauf

Name	<b>Yvonne Richter</b>
Geburtsdatum, -ort	<b>10. Oktober 1979</b> in Essen
Eltern	Sigrid Richter, geb. Dinges Groß- und Einzelhandelskauffrau  Bernd Richter Kraftfahrzeug-Mechaniker-Meister
Schulischer Bildungsweg	<b>1987 - 1990</b> Grundschule Oberhausen  <b>1990 - 1999</b> Gymnasium Oberhausen
Studium	<b>1999 - 2001</b> Studium der Veterinärmedizin an der Justus-Liebig-Universität Giessen  <b>2001 - 2003</b> Studium der Humanmedizin an der Ruhruniversität Bochum (Vorklinischer Studienabschnitt)  <b>2003 - 2008</b> Studium der Humanmedizin an der Universität Duisburg/Essen (Klinischer Studienabschnitt)
Approbation als Ärztin	<b>28. Mai 2008</b>
Beruf	<b>Seit August 2008</b> Assistenzärztin in der Abteilung für Orthopädie und Unfallchirurgie des evangelischen Krankenhauses in Wesel

**14. Anhang**

## 14.1 Standardisierter Fragebogen

### Projekt Lipidapherese bei Patienten mit erhöhten Lp(a)-Werten

Liebe Patientin, lieber Patient,

bitte geben Sie **jedes Datum so genau wie möglich** an.

Füllen Sie den Fragebogen bitte mit Hilfe Ihres behandelnden Arztes aus.

1. Name:
2. Vorname:
3. Geburtsdatum:
4. Größe:
5. Gewicht:

6. Datum der Erstdiagnose Lp(a)-Erhöhung:

#### **Koronare Herzerkrankung** seit:

Angina pectoris:	Häufigkeit:	/Monat
Herzinfarkt:	Anzahl:	wann:
Stent:	Anzahl:	wann:
Dilatation:	Anzahl:	wann:
Koronare Bypass-OP:	Anzahl:	wann:
Herztransplantation:	Anzahl:	wann:

#### **Periphere Atherosklerose** seit:

pAVK (ja/nein):	Stadium nach Fontain:
Lokalisation (Arm/Bein, re./li.):	
Angiologische Intervention (Stent, Dilatation):	Anzahl: wann:
Periphere Bypass-OP:	Anzahl: wann:

#### **Zerebrale Atherosklerose** seit:

Schlaganfall:	Anzahl:	wann:
PRIND:	Anzahl:	wann:
TIA:	Anzahl:	wann:
Karotisstenose:	rechts: %	links: %
Karotis-Bypass/-Stent:	Anzahl:	wann:

### 7. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Hypertonie (ja/nein):  
Hypercholesterinämie (ja/nein): Typ: homo-/heterozygot:  
Raucher: ja: Zigaretten/Tag / nein / Exraucher seit:  
Diabetes mellitus (ja/nein): Typ: insulinpflichtig seit:  
Familiäre Disposition für Atherosklerose:  
(Welche Verwandtschaft ist wie betroffen?)  
Bekannte Gerinnungsstörungen:

8. **Aktuelle Medikation:** Präparat mit Dosis und Einnahmeintervall  
Bitte nutzen Sie die Rückseite oder ein gesondertes Blatt!

### 9. Begleiterkrankungen:

10. **Beginn mit Apherese** (ja/nein): Basis-Labor und Labor nach Apheresesitzung:

Wann:	Gesamt-Chol.:	Gesamt-Chol.:
Verfahren:	LDL-C:	LDL-C:
Behandeltes Volumen:	HDL-C:	HDL-C:
Behandlungsintervall:	Lp(a):	Lp(a):
	Fibrinogen:	Fibrinogen:
	CRP:	CRP:
	Kreatinin:	Kreatinin:

## 14.2 Einverständniserklärung

### Lipidapherese bei Patienten mit erhöhten Lipoprotein(a)-Werten

## Einverständniserklärung

### **Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,**

wir möchten Sie heute um Ihre Hilfe in eigener Sache bitten: Wir möchten untersuchen, inwieweit die Senkung von Lipoprotein(a) durch ein Aphereseverfahren Einfluss auf das Fortschreiten der Atherosklerose hat. Bisher liegen dazu nur Einzelfallberichte vor, was auch die Genehmigung solcher Verfahren wesentlich erschwert. Deshalb möchten wir eine nationale Erhebung veröffentlichen. Wir hoffen, dass die Ergebnisse den Nutzen dieser Therapie wissenschaftlich belegen können und so der einzelne Patient bessere Chancen hat, diese auch zu erhalten. Aus diesem Grund haben wir bundesweit Apheresezentren angeschrieben und die Kolleginnen und Kollegen um Hilfe gebeten.

Am wichtigsten ist für uns aber Ihre Unterstützung: Bitte erteilen Sie durch Ihre Unterschrift ihr Einverständnis, dass Ihre Patientendaten statistisch ausgewertet werden dürfen. Vielleicht können Sie Ihrem behandelnden Arzt helfen, den hinzugefügten Fragebogen auszufüllen oder auch zu ergänzen, falls nicht an alles gedacht wurde, was Ihnen wichtig erscheint.

Wir leisten Gewähr dafür, dass Ihre Daten anonymisiert und streng vertraulich ausgewertet und nicht an Dritte weitergeleitet werden. Der guten Ordnung halber möchten wir Sie wissen lassen, dass wir für unsere Arbeit keinerlei finanzielle Zuwendung - zum Beispiel von Seiten der Herstellerfirmen - erhalten haben, oder in Zukunft annehmen werden.

Vielen Dank,

Dr. med. Beate Roxane Jaeger

Yvonne Richter

**Ich habe den Text und den Fragebogen gelesen und bin ausdrücklich damit einverstanden, dass meine Daten - in anonymisierter Form - ausgewertet und publiziert werden.**

\_\_\_\_\_  
Ort und Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift