Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Nephrologie

Der klinische und biochemische Verlauf von Patienten mit schwerer Dyslipidämie vor und unter Lipidapheresetherapie

I n a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Anna-Lisa Gausemeier

aus
Lippstadt
2018

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT DUISBURG ESSEN

Offen im Denken

ub universitäts bibliothek

Diese Dissertation wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/70272
URN: urn:nbn:de:hbz:464-20190725-125318-2

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. Jan Buer
1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Walter Reinhardt
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. B. L. Herrmann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Mai 2019

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1 EINLEITUNG 6

1.1 Fettstoffwechselstörungen 7

1.1.1 Einteilung der Fettstoffwechselstörungen 7

1.1.2 Definition und Auswirkungen der Fettstoffwechselstörungen 8

1.1.2.1 LDL-Hypercholesterinämie 8

1.1.2.2 Familiäre Hypercholesterinämie 9

1.1.2.3 Hypertriglyceridämie 10

1.1.2.4 HDL-Erniedrigung 11

1.1.2.5 Kombinierte Fettstoffwechselstörungen 12

1.1.2.6 Lipoprotein(a)-Erhöhung 12

1.1.3 Diagnostik von Fettstoffwechselstörungen 13

1.1.3.1 Diagnostik bei Familiärer Hypercholesterinämie 14

1.1.4 Therapie von Fettstoffwechselstörungen 15

1.1.4.1 Therapie der (Familiären) LDL-Hypercholesterinämie 16

1.1.4.2 Therapie der Hypertriglyceridämie 17

1.1.4.3 Therapie der HDL-Erniedrigung 17

1.1.4.4 Therapie der Lipoprotein(a)-Erhöhung 18

1.2 Fibrinogen-Erhöhung 19

1.3 Lipidapherese 19

1.3.1 Funktionsweise 19

1.3.2 Indikation und Kostenerstattung in Deutschland 21

1.3.3 Aktuelle Studienlage 22

1.4 Fragestellung der Arbeit 24

2 MATERIAL UND METHODEN 25

2.1 Datenerfassung 25

2.1.1 Ermittlung der laborchemischen Parameter 25

2.2 Durchführung der Lipidapherese 27

2.3 Datenanalyse 28

2.3.1 Datenanalyse zum Zeitpunkt des Therapiebeginns 28
2.3.2 Datenanalyse - Beobachtungszeitraum 28
2.3 Statistische Analyse 29

3 ERGEBNISSE 32

3.1 Das Patientenkollektiv - Charakteristika zu Beginn der Apherese 32
3.1.1 Das kardiovaskuläre Risikoprofil 32
3.1.2 Lipidprofil 33
3.1.3 Grunderkrankungen 33
3.1.4 Beobachtungszeitraum 35
3.1.5 Medikation der Patienten zu Beginn der Lipidapherese 36
3.2 Verlauf der Parameter für das gesamte Patientenkollektiv 37
3.3 Verlauf der Lipide in Abhängigkeit des Geschlechts, Diabetes mellitus, Gewichts und der Ereignispersonen 41
3.3.1 Verlauf der Lipide in Abhängigkeit des Geschlechts 41
3.3.2 Verlauf der Lipide in Abhängigkeit eines Diabetes mellitus 44
3.3.3 Verlauf der Lipide in Abhängigkeit des Gewichts 46
3.3.4 Verlauf der Lipide in Abhängigkeit der Ereignispersonen 47
3.4 Regressionsanalyse 49
3.4.1 LDL/HDL-Quotient 50
3.4.2 HDL-Cholesterin 50
3.4.3 Fibrinogen 50
3.5 Korrelation der Risikofaktoren 51
3.6 Kardiovaskuläre Ereignisrate 51
3.6.1 Anzahl der Ereignisse vor und nach dem Beginn der Apherese 52
3.6.2 Subgruppenanalyse bezüglich der Ereignisrate 54
3.6.3 Regressionsanalyse bezüglich der Ereignisrate 54
3.6.4 Anzahl der Personen mit einem Ereignis seit Apheresebeginn 55

4 DISKUSSION 56

4.1 Durchführung der Studie 57
4.2 Verlauf der Lipide vor und nach dem Beginn der Lipidapherese 57
4.2.1 Verlauf der Lipide hinsichtlich der Risikofaktoren Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus und Alter 61

4.3 Ereignisrate 63
4.3.1 Der Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Ereignisrate 65
4.4 Ereignispersonen 66
4.4.1 Anzahl an Personen mit mindestens einem Ereignis 66
4.4.2 Ereignispersonen und Lipide 66
4.4.3 Primärpräventive Therapie im Hinblick auf die Ereignisrate 67

5 ZUSAMMENFASSUNG 68

6 LITERATURVERZEICHNIS 69

7 TABELLARISCHER ANHANG 76

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS 77

9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 78

10 DANKSAGUNG 80

11 LEBENSLAUF 81

1 EINLEITUNG

Kardiovaskuläre Ereignisse oder deren Folgen sind nach wie vor mit fast 40% aller Todesfälle die häufigste Todesursache in Deutschland (Statistisches Bundesamt, 2017). Insgesamt versterben jährlich mehr als 350 000 Menschen in Deutschland an kardiovaskulären Erkrankungen (CVD), (Stand 2015), (Statistisches Bundesamt, 2017). Aufgrund der hohen Mortalität sowie der häufig aus den kardiovaskulären Ereignissen entstehenden Morbidität wird der Primär- und Sekundärprävention eine wichtige Rolle zugeschrieben (Catapano et al., 2017). Zudem ist die Ermittlung und Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren entscheidend (Catapano et al., 2017). Bei der Risikostratifizierung ist neben der Ermittlung des allgemeinen Risikos die Untersuchung der Lipide und möglicherweise vorhandener Fettstoffwechselstörungen von Bedeutung (Catapano et al., 2017). Experten gehen davon aus, dass besonders die genetisch bedingten Fettstoffwechselstörungen wie die heterozygote Familiäre Hypercholesterinämie (FH) in Deutschland unterdiagnostiziert und nicht ausreichend behandelt sind (Klose et al., 2014). Dabei gehört die heterozygote Familiäre Hypercholesterinämie, mit einer in Deutschland vermuteten Prävalenz von 1:500, zu den häufigsten genetischen Erkrankungen (Klose et al., 2014). Da sich die Behandlung der hereditären Dyslipidämien wie Familiäre Hypercholesterinämie oder Hyperlipoproteinämie (Lipoprotein(a)-Erhöhung) häufig als schwierig erweist, muss bei anhaltendem kardiovaskulären Progress zunehmend auf erweiterte medikamentöse Therapien wie PCSK-9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9) oder die Lipidapherese zurückgegriffen werden (Catapano et al., 2017; Vogt, 2013).

In dieser wissenschaftlichen Arbeit sollen die langfristigen therapeutischen Wirkungen der Lipidapherese bei Patienten mit schwerwiegenden Dyslipidämien beschrieben werden. Dabei sollen neben der Begutachtung der Dyslipidämien der Verlauf relevanter Laborparameter [Gesamtcholesterin, LDL (Low density Lipoprotein)-Cholesterin, HDL (High density Lipoprotein)-Cholesterin, LDL/HDL-Quotient, Lipoprotein (Lp)(a), Triglyceride und Fibrinogen] sowie die kardiovaskuläre Ereignisrate sowohl vor als auch nach Beginn der Lipidapherese verdeutlicht werden. Zudem soll veranschaulicht werden, welche weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren (Geschlecht, Adipositas, Diabetes mellitus e.c.t.) einen Einfluss auf die Lipide, auf den Verlauf unter der Apherese sowie auf die Ereignisrate vor und nach Beginn der Apherese ausüben.

1.1 Fettstoffwechselstörungen

Fettstoffwechselstörungen gehen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher (Catapano et al., 2017). Um eine umfangreiche Risikostratifizierung erarbeiten zu können, sollte immer auch ein Lipidprofil erstellt werden, um eine ggf. vorhandene Dyslipidämie besser klassifizieren zu können (Catapano et al., 2017).

1.1.1 Einteilung der Fettstoffwechselstörungen

Die Einteilung der Fettstoffwechselstörungen sollte laut Parhofer vorrangig klinisch deskriptiv durchgeführt werden (K. G. Parhofer, 2016). Dabei werden neben den primären Fettstoffwechselstörungen auch eine Vielzahl von sekundär bedingten Fettstoffwechselstörungen beschrieben (K. G. Parhofer, 2016).
Aktuell werden die Dyslipidämien in LDL-Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, gemischte Hyperlipoproteinämie, HDL-Erniedrigung und Lipoprotein(a)-Erhöhung klassifiziert (K. G. Parhofer, 2016). Dabei kann die Hypercholesterinämie im Rahmen einer hereditären Familiären Hypercholesterinämie auftreten (Catapano et al., 2017; K. G. Parhofer, 2014; Vogt, 2013). Zudem kann zwischen isolierten und kombinierten Lp(a)-Erhöhungen unterschieden werden (Tabelle 1), (Catapano et al., 2017; K. G. Parhofer, 2016).
Laut Parhofer ist die früher verwendete Klassifikation der Dyslipidämien nach Fredrickson (I-IV) obsolet, da wichtige Aspekte wie Störungen des HDL-Cholesterins oder des Lipoproteins(a) nicht ausreichend berücksichtigt wurden (K. Parhofer, 2013).

Tabelle 1: Einteilung der Fettstoffwechselstörungen

Dyslipidämie	Parameter	Veränderung
LDL-Hypercholesterinämie	LDL	↑
Hypertriglyceridämie	TG	↑
Gemischte Lipoproteinämie	LDL, TG, ggf. HDL	↑ ↓
HDL-Erniedrigung	HDL	↓
Lipoprotein(a)-Erhöhung		
Isoliert	Lp(a)	↑
Kombiniert	Lp(a), LDL	↑

HDL (High density Lipoprotein), LDL (Low density Lipoprotein), Lp(a) (Lipoprotein(a)), TG (Triglyceride)
Die Tabelle ist in Anlehnung an Parhofer erstellt (K. G. Parhofer, 2016)

1.1.2 Definition und Auswirkungen der Fettstoffwechselstörungen

Das kardiovaskuläre Risiko kann bei den Dyslipidämien unterschiedlicher Genese sein. Um Fettstoffwechselstörungen adäquat therapieren zu können, sollten neben der Einteilung der Fettstoffwechselstörungen die Pathogenese der jeweiligen Dyslipidämie und mögliche Auslöser bedacht werden (K. Parhofer, 2016).

1.1.2.1 LDL-Hypercholesterinämie

Die LDL-Hypercholesterinämie ist definiert als das Überschreiten des Normwerts bzw. der an das kardiovaskuläre Risiko angepassten Zielwerte des LDL-Cholesterins (Tabelle 2), (K. Parhofer, 2013). Dabei wurde für Patienten ohne kardiovaskuläres Risiko ein Ziel- bzw. Normwert von LDL <160 mg/dl (4 mmol/l) festgelegt (Windler et al., 2010). Bei Patienten mit einem kardiovaskulären Risiko wird die Überschreitung der dem Gesamtrisiko angepassten LDL-Zielwerte als Hypercholesterinämie definiert (Tabelle 2), (K. Parhofer, 2013; Windler et al., 2010).

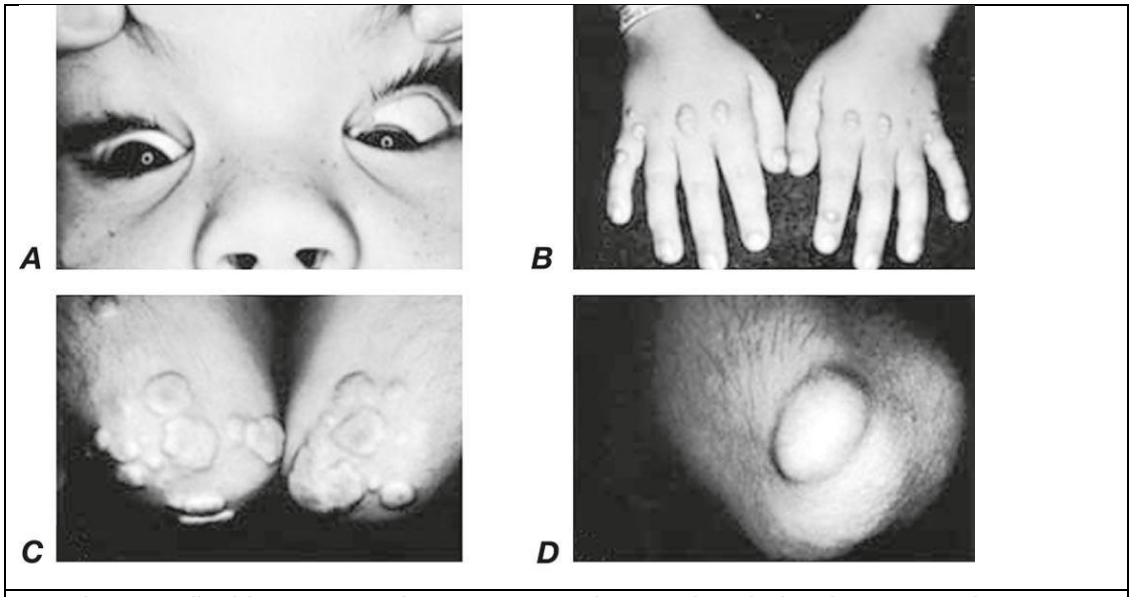
Das LDL gehört neben dem HDL und den VLDL zu den Lipoproteinen und ist am Transport von Cholesterin, Cholesterinestern, Phospholipiden und Triglyceriden beteiligt (Gekle, 2010; Rader et al., 2016; Windler et al., 2010). Dabei ist der LDL-Rezeptor (auf der Oberfläche hepatischer und zum geringen Teil extrahepatischer Zellen) maßgeblich an dem Transport von LDL in das Zellinnere beteiligt (Gekle, 2010; Rader et al., 2016; Windler et al., 2010). Dadurch können die Zellen mit Cholesterin versorgt und das Cholesterin für den Membranaufbau und die Synthese von Steroidhormonen genutzt werden (Gekle, 2010; Windler et al., 2010). Aufgrund des hohen Aufkommens an hepatischen LDL-Rezeptoren im Vergleich zu anderen Organen wird der gesamte Cholesterinstoffwechsel maßgeblich durch die Leber (Umbau von Cholesterin in Gallensäure) kontrolliert (Gekle, 2010; Rader et al., 2016). Das Cholesterin spielt in der Pathogenese der Arteriosklerose, neben seiner lebensnotwendigen Bedeutung, eine entscheidende Rolle (Rader et al., 2016; Windler et al., 2010).

Kommt es zu einem Ungleichgewicht der Lipoproteine und damit zu einem Überangebot von LDL-Cholesterin, kann sich Cholesterin in die Intima einlagern und folglich die Arteriosklerose fördern (Windler et al., 2010). Die LDL-Erhöhung geht mit einem erhöhten atherogenen Potential und somit mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher (Baigent et al., 2010; Kröger et al., 2016).

Die LDL-Erhöhungen können primärer oder sekundärer Genese sein (K. G. Parhofer, 2016). Bei den primären Erkrankungen stehen die hereditären Erkrankungen wie die Familiäre Hypercholesterinämie im Mittelpunkt (Rader et al., 2016). Zu den sekundären Ursachen bzw. Auslösern zählen neben der Adipositas diverse Medikamente, Hypothyreose, Cholestase und die akute intermittierende Porphyrie (K. Parhofer, 2016; Rader et al., 2016).

1.1.2.2 Familiäre Hypercholesterinämie

Eine Familiäre Hypercholesterinämie kann angenommen werden, wenn ein LDL >190 mg/dl (4.9 mmol/L) zusammen mit einer positiven Familienanamnese für Hypercholesterinämie, einer vorzeitigen koronaren Herzkrankheit oder Xanthomen vorliegen (Klose et al., 2014). Xanthome sind Zeichen der abnormen Cholesterinspeicherung (Klose et al., 2014; Rader et al., 2016). Sie können kutan und tendinös (v.a. Achillessehne, Strecksehnen der Fingergelenke) als auch bei Homozygotie an diversen anderen Lokalisationen auftreten (Klose et al., 2014). Des Weiteren kann ein Arcus lipoides corneae als Zeichen der abnormen Lipidspeicherung sichtbar werden (Erwin et al., 2016; Windler et al., 2010). Die Familiäre Hypercholesterinämie kann sich aufgrund des autosomal-dominanten Erbgangs in homo- als auch heterozygoten Formen zeigen, wobei die heterozygote Form mit einer Prävalenz von 1:500 zu einer der häufigsten monogenen Erkrankungen gezählt wird (Klose et al., 2014; Børge G. Nordestgaard et al., 2013). Homozygote Mutationen gehen, im Vergleich zu heterozygoten Mutationen, häufig mit noch viel höheren LDL-Konzentrationen einher (Rader et al., 2016). Dabei betreffen die Mutationen häufig den LDL-Rezeptor (autosomal dominante Hypercholesterinämie Typ 1). Entsprechend kann es zu einer verminderten (hepatischen) LDL-Rezeptordichte kommen und folglich das LDL-Cholesterin nur noch unzureichend von der Leber und den anderen Zellen aufgenommen und verstoffwechselt werden (Rader et al., 2016). Des Weiteren können Mutationen für das ApoB100 (autosomal dominante Hypercholesterinämie Typ 2) oder für die Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9), (autosomal dominante Hypercholesterinämie Typ 3) vorhanden sein (Rader et al., 2016; Vogt, 2013).
Durch die genetische Determination kann es schon im Kindesalter zu massiv erhöhten LDL-Konzentrationen und infolgedessen zur vorzeitigen Manifestation der koronaren Herzkrankheit kommen (Klose et al., 2014). Zudem konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Familiären Hypercholesterinämie ca. 8.5x häufiger an kardiovaskulären Ereignissen erkranken (Umans-Eckenhausen et al., 2002).



A) Arcus lipoides cornea; B) Kutanöse Xanthome; C) und D) Tuberöse Xanthome

Abbildung 1: Verschiedene Ausprägungen der homozygoten Familiären Hypercholesterinämie (Quelle: Harrisons Innere Medizin (Erwin et al., 2016))

1.1.2.3 Hypertriglyceridämie

Die Hypertriglyceridämie ist durch Triglycerid-Konzentrationen über >150 mg/dl (2 mmol/l) gekennzeichnet (Windler et al., 2010).

Die Triglyceride vertreten den Großteil (90%) der Nahrungsfette und werden aus langkettigen Fettsäuren und Glycerin gebildet (Gekle, 2010). Da ca. 30% des täglichen Energiebedarfs durch Fettsäuren gedeckt werden sollen, sind die Triglyceride für die Energieversorgung unentbehrlich (Gekle, 2010). Erhöhte Triglyceride, die häufig in Kombination mit einer verminderten HDL-Konzentration auftreten, sind signifikant mit einem erhöhten Risiko für Atherosklerose bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert (American Heart Association, 2017a; Assmann et al., 1992).

Die Hypertriglyceridämie kann, ähnlich wie die LDL-Hypercholesterinämie, sowohl primärer als auch sekundärer Genese sein (K. G. Parhofer, 2016). Bei den sekundären Ursachen wird dem metabolischen Syndrom, welches die Adipositas und den Diabetes mellitus beinhaltet, eine tragende Rolle im Hinblick auf die Hypertriglyceridämie zugeschrieben (American Heart Association, 2017b; Catapano et al., 2017; K. Parhofer, 2013; K. G. Parhofer, 2016). Des Weiteren können körperliche Inaktivität, hoher Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, Hypothyreose, Schwangerschaft und diverse Medikamente als weitere Risikofaktoren für erhöhte Triglyceridkonzentrationen in Frage kommen (American Heart Association, 2017b; Catapano et al., 2017).

1.1.2.4 HDL-Erniedrigung

Von einer HDL-Erniedrigung spricht man, wenn eine Konzentration von <40 mg/dl unterschritten wird (Kröger et al., 2016; Windler et al., 2010). Laut der ESC-Leitlinie konnte in den epidemiologischen Daten verdeutlicht werden, dass geschlechtsspezifische Schwellenwerte für die HDL-Konzentration vorliegen (Catapano et al., 2017). Dabei geht man für die Männer ab einem HDL <40 mg/dl (<1 mmol/l) und für Frauen ab <48 mg/dl (<1.2 mmol/l) von einem erhöhten kardiovaskulären Risiko aus (Catapano et al., 2017).

Das HDL-Cholesterin ist laut American Heart Association das „gute“ Cholesterin (American Heart Association, 2017a). Dabei fungiert das HDL als Transporter für Cholesterin (Rader et al., 2016; von Eckardstein et al., 2001). Das überschüssige Cholesterin wird mittels HDL von extrahepatischen Zellen und dem Blut aufgenommen und zur Leber transportiert (Rader et al., 2016). So können schätzungsweise 1/4 - 1/3 des LDL-Cholesterins durch HDL abtransportiert und durch den hepatischen Umbau zu Gallensäuren eliminiert werden (American Heart Association, 2017a; Gekle, 2010). Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass HDL einen Einfluss auf die endothelial nitric oxide synthase (eNOS) und damit auf die Steigerung der NO-Synthese ausübt (Yuhanna et al., 2001). Eine verminderte Verfügbarkeit von NO wiederum ist bedeutend in der Entstehung der Hypercholesterinämie bedingten Arteriosklerose (Yuhanna et al., 2001). Zudem konnte gezeigt werden, dass HDL-Cholesterin signifikant mit Arteriosklerose bedingten kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist (Assmann et al., 1992). Zwar wird diese Kausalität inzwischen angezweifelt (Voight et al., 2012), jedoch steht nach Betrachtung vieler Studien fest, dass ein vermindertes HDL-Cholesterin mit einem erhöhten Risiko für Herzerkrankungen einhergeht (American Heart Association, 2017a).

Zusammenfassend kann sich ein gesunder HDL-Status protektiv auf das kardiovaskuläre Risiko ausüben (American Heart Association, 2017a; K. Parhofer, 2013). Dabei kann das HDL durch genetische Faktoren, Typ 2 Diabetes, Rauchen und Adipositas negativ beeinflusst werden (American Heart Association, 2017b). Zudem tendieren Frauen physiologisch zu höheren HDL-Konzentrationen (American Heart Association, 2017b).

1.1.2.5 Kombinierte Fettstoffwechselstörungen

Von kombinierten Fettstoffwechselstörungen kann ausgegangen werden, wenn neben einer Erhöhung von LDL auch eine Triglyceriderhöhung vorliegt. Häufig ist dies zusätzlich mit einer mehr oder weniger stark ausgeprägten HDL-Erniedrigung verbunden (K. Parhofer, 2013). Bei den kombinierten Fettstoffwechselstörungen handelt es sich um die häufigsten Fettstoffwechselstörungen, da sie besonders häufig im Rahmen des metabolischen Syndroms auftreten können (K. Parhofer, 2013). Die Kombination aus erhöhten Triglyceriden, LDL-Erhöhung und der oft gleichzeitig vorliegenden HDL-Verminderung kann die Fettablagerung in den Arterienwänden und damit das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse fördern (American Heart Association, 2017a; Windler et al., 2010).

1.1.2.6 Lipoprotein(a)-Erhöhung

Lp(a)-Erhöhungen können kombiniert mit anderen Fettstoffwechselstörungen oder isoliert auftreten (K. G. Parhofer, 2016). Von einer Lp(a)-Erhöhung kann ab einer Lp(a)-Konzentration ≥50 mg/dl gesprochen werden (B. G. Nordestgaard et al., 2010). Lp(a)-Konzentrationen größer diesem Cut-off (Lp(a) ≥50 mg/dl) sind mit einem signifikant höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert (B. G. Nordestgaard et al., 2010).
Lp(a) ist ein LDL-ähnliches Lipoprotein, welches aus einem Apo B 100 (Apolipoprotein B 100) und einem Apo(a), (Apolipoprotein(a)) besteht (I. Gouni-Berthold et al., 2011). Die physiologische Funktion von Lp(a) ist bis heute weitgehend unbekannt (Windler et al., 2010). Jedoch konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Lp(a)-Konzentration signifikant mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und somit mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist (Berthold et al., 2013; John Danesh et al., 2000; Kamstrup et al., 2009; Luc et al., 2002).
Dem zugrunde liegt die Einlagerung von Lp(a) in arteriosklerotischen Plaques, welches physiologisch in gesunden humanen Zellen nicht vorzufinden ist (Boffa et al., 2004; Deb et al., 2004; Nielsen et al., 1997). Demnach kann Lp(a) die Barriere zwischen dem Plasma und der Intima überqueren (Nielsen et al., 1997). In in vitro- und Tierstudien konnte demonstriert werden, dass die Einlagerung von Lp(a) zu einer Plaqueinflammation und -instabilität führen kann (Boffa et al., 2004; Deb et al., 2004; Nielsen et al., 1997).
Weiterhin kann Lp(a) die Bindung von Cholesterin in den arteriosklerotischen Plaques sowie die Thromboseentstehung fördern (Boffa et al., 2004; Deb et al., 2004).

Erstmals beschrieben wurde das Lipoproteinsystem und damit das Lipoprotein(a) von Berg im Jahr 1963 (Berg, 1963). Dabei wurde anhand der Befunde schnell eine autosomal-dominante Vererbung der Lipoprotein(a)-Charakteristika vermutet (Berg, 1963). Heute weiß man, dass die Lp(a)-Konzentration weitgehend (70-80%) genetisch determiniert ist (S. Fischer et al., 2014). Korrelationen mit dem Alter, Diabetes mellitus, Geschlecht, BMI (Body mass index), Rauchen oder auch mit den anderen Lipiden (Gesamtcholesterin, Triglyceriden) konnten in zahlreichen Studien nicht nachgewiesen werden (Kamstrup et al., 2009; Vonbank et al., 2016). Den genetischen Variationen hinsichtlich des Apo(a)-Gens, insbesondere den Polymorphismen der KIV-2(kringle IV type 2)-Repeats werden eine z.T. inverse Korrelation mit der Lp(a)-Konzentrationen zugeschrieben (Kamstrup et al., 2009; Utermann, 1989). Der Effekt durch die genetische KIV-2 Variation bleibt lebenslang bestehen (Kamstrup et al., 2009). Selten können sekundäre Ursachen für eine Lp(a)-Erhöhung vorliegen (Rader et al., 2016). Dazu zählen unter anderem die chronische Niereninsuffizienz, Hypothyreose und weitere endokrine Störungen wie Menopause, Orchiektomie und Akromegalie (Rader et al., 2016).

1.1.3 Diagnostik von Fettstoffwechselstörungen

Der Lipidanalyse kommt zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils neben der Einschätzung des Gesamtrisikos ein hoher Stellenwert zu (Catapano et al., 2017). Zur Ermittlung des 10-Jahres-Risikos für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse mittels SCORE-Systems (Systemic Coronary Risk Estimation) werden das Alter, das Geschlecht, der systolische Blutdruck, Nikotinkonsum und das Gesamtcholesterin bewertet (Catapano et al., 2017). Zudem fließen das Vorliegen einer kardiovaskulärer Erkrankungen (CVD), eines Diabetes mellitus Typ 1 und 2, einer chronischen Nierenerkrankung und das individuelle Risiko (z.B. familiäre Belastung) in die Bewertung ein (Catapano et al., 2017).

Neben der Messung des Gesamtcholesterins zur Abschätzung des Gesamtrisikos mittels SCORE-Systems (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C) stehen die Messungen von LDL-Cholesterin, der Triglyceride und von Non-HDL-Cholesterin im Vordergrund (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C), (Catapano et al., 2017). Dabei kommt dem LDL sowohl in der Risikoabschätzung als auch in der Diagnose, Therapieplanung und -durchführung eine tragende Rolle zu (Catapano et al., 2017).

Zur weiteren Risikostratifizierung und zur Charakterisierung der Fettstoffwechselstörungen kann unter Berücksichtigung der individuellen Anamnese, die Bestimmung von HDL, ApoB und Lp(a) erfolgen (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C), (Catapano et al., 2017). Dabei kommt die Bestimmung von Lp(a) bei den Patienten in Frage, die entweder an einer frühzeitigen kardiovaskulären Erkrankung oder trotz optimaler lipidsenkender Therapie unter rezidivierender CVD (cardiovascular disease) leiden (Catapano et al., 2017). Des Weiteren besteht die Indikation zur Lp(a)-Bestimmung bei Patienten mit einer Familiären Hypercholesterinämie, einer positiven Familienanamnese für frühzeitige CVD und/oder Lp(a)-Erhöhung sowie einem ≥5% 10-Jahres-Risiko für tödliche CVD (Catapano et al., 2017). Da die Lp(a)-Konzentration größtenteils genetisch determiniert ist, reichen 1-2 Messungen als Screening aus (S. Fischer et al., 2014).
Auch der LDL/HDL-Quotient (Normalwert <3) kann zur Überprüfung der Therapieindikation herangezogen werden (K. Parhofer, 2013). Die Entnahme der Laborparameter kann sowohl nüchtern als auch nicht-nüchtern durchgeführt werden. Zur genauen Charakterisierung und zur besseren Nachkontrolle werden jedoch Nüchtern-Spiegel empfohlen (Catapano et al., 2017). Neben der Erhebung aller Risikofaktoren ist die Abklärung des gesamten Gefäßstatus und somit die Arterioskleroseabklärung entscheidend (S. Fischer et al., 2014).

1.1.3.1 Diagnostik bei Familiärer Hypercholesterinämie

Der Verdacht auf eine Familiäre Hypercholesterinämie sollte dann weiter untersucht werden, wenn eine KHK vor dem 55. Lebensjahr (bei Männern) bzw. dem 60. Lebensjahr (bei Frauen) auftritt, Sehnenxanthome oder ein LDL >190 mg/dl (>5 mmol/l) vorliegen oder Verwandte an vorzeitigen kardiovaskulären Ereignissen erkrankten (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C), (Catapano et al., 2017).
Dabei sollte zunächst eine klinische Diagnostik angestrebt und, wenn möglich, eine genetische Untersuchung angeschlossen werden (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C), (Catapano et al., 2017). Durch die autosomal-dominate Vererbung sollten stets auch Verwandte ersten Grades berücksichtigt werden und ggf. ein Kaskadenscreening angeschlossen werden (Vogt, 2013). Dieses ermöglicht dabei die frühe Diagnose und somit die frühzeitige Therapie und Prävention kardiovaskulärer Ereignisse (Vogt, 2013). In Studien konnte gezeigt werden, dass unter früher und konsequenter Therapie das kardiovaskuläre Risiko nahezu auf das Niveau der Normalbevölkerung gesenkt werden konnte (Klose et al., 2014; Versmissen et al., 2008).

1.1.4 Therapie von Fettstoffwechselstörungen

Um das kardiovaskuläre Risiko zu senken, sollte bei vorliegender Dyslipidämie eine Klassifikation der Fettstoffwechselstörungen durchgeführt und darauf basierend ein Therapieplan erstellt werden (Catapano et al., 2017). Für die Therapieplanung und -durchführung von Fettstoffwechselstörungen ist die phänotypische Einteilung und nicht der Mutationsnachweis entscheidend (K. G. Parhofer, 2014). Zur Prävention weiterer kardiovaskulärer Ereignisse gelten dabei folgende allgemeine Therapieempfehlungen: Nikotinverzicht, gesunde Ernährung, körperliche Aktivität, Reduktion des Körpergewichts auf einen BMI ≤25 kg/m² bzw. Reduktion des Taillenumfangs (<94 cm für Männer, <80 cm für Frauen) sowie die Einstellung des Blutdrucks auf <140/80 mmHg und des HbA1c <7% (53 mmol/mol), (Catapano et al., 2017).

Da in vielen Studien gezeigt werden konnte, dass die Senkung von LDL-Cholesterin zu einer Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate führt (Baigent et al., 2010; K. G. Parhofer, 2016), sollte zudem die dem Gesamtrisiko angepasste LDL-Senkung angestrebt werden (Tabelle 2), (Catapano et al., 2017; K. G. Parhofer, 2016).

Bei sekundären Ursachen sollte immer die Therapie der Grunderkrankung Priorität haben (K. G. Parhofer, 2016).

Tabelle 2: Zielbereiche für das LDL-Cholesterin in Abhängigkeit des kardiovaskulären Gesamtrisikos

Risiko-klassifikation	LDL-Zielwert	Empfs.*-/ Evidenzgrad
Sehr hohes Risiko	LDL <70 mg/dl (1.8 mmol/l) oder eine Senkung von mindestens 50% bei einem Ausgangswert zwischen 70 - 135 mg/dl (1.8 - 3.5 mmol/l)	IB
Hohes Risiko	LDL <100 mg/dl (2.6 mmol/l oder eine Senkung um mindestens 50% bei einem Ausgangswert zwischen 100 - 200 mg/dl (2.6 - 5.2 mmol/l)	IB
Mittleres bis niedriges Risiko	LDL <115 mg/dl (<3.0 mmol/l)	IIa C

Risikoklassifikation mittels SCORE-System zur Ermittlung der 10-Jahres Mortalität durch CVD.
10-Jahres Mortalität: Sehr hohes Risiko: ≥10%; Hohes Risiko: ≥5 bis <10%; Mittleres Risiko: ≥1 bis <5%; Niedriges Risiko <1%.
Die Tabelle ist in Anlehnung an die aktuellen ESC-Leitlinien erstellt (Catapano et al., 2017).
*Empfs.: Empfehlungsgrad

1.1.4.1 Therapie der (Familiären) LDL-Hypercholesterinämie

Bei der LDL-Hypercholesterinämie stehen die oben genannte Einstellung der Risikofaktoren, v.a. durch eine Lebensstilmodifikation sowie die statininduzierte Senkung von LDL-Cholesterin als Therapieziele im Vordergrund (Baigent et al., 2010; Catapano et al., 2017; Klose et al., 2014).

Da die LDL-senkende Wirkung und das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen substanz- und dosisabhängig sind (Catapano et al., 2017; Nissen et al., 2005; K. Parhofer, 2013), kann bei unzureichendem Ansprechen der Statine zunächst eine Aufdosierung durchgeführt werden (Catapano et al., 2017). Sollte dennoch die angestrebte LDL-Konzentration nicht erreicht werden oder eine Kontraindikation für die Therapie mit Statinen, z.B. im Rahmen einer Unverträglichkeit, vorliegen, so wird die Therapie mit einem Cholesterinresorptionshemmer (Ezetimib) empfohlen (Catapano et al., 2017).

Wird die angestrebte LDL-Reduktion weiterhin nicht erreicht, so stehen weitere Medikamente sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie zur Verfügung (Catapano et al., 2017). Neben Gallensäurebindern, die aufgrund ihrer gastrointestinalen Nebenwirkungen nur als Reservemittel verwendet werden, stehen auch PCSK9-Inhibitoren zur Verfügung (Catapano et al., 2017; K. Parhofer, 2013). PCSK9-Inhibitoren sind neue Medikamente, die den LDL-Abbau durch gesteigerte LDL-Rezeptoraktivität fördern (Catapano et al., 2017; K. Parhofer, 2013).

Wird unter der maximal tolerierbaren medikamentösen Therapie nur eine unzureichende LDL-Senkung bei weiterhin progressivem Verlauf der Arteriosklerose erreicht, so ist die Indikationen zur Lipidapherese gegeben (Catapano et al., 2017; Klose et al., 2014; Vogt, 2013).

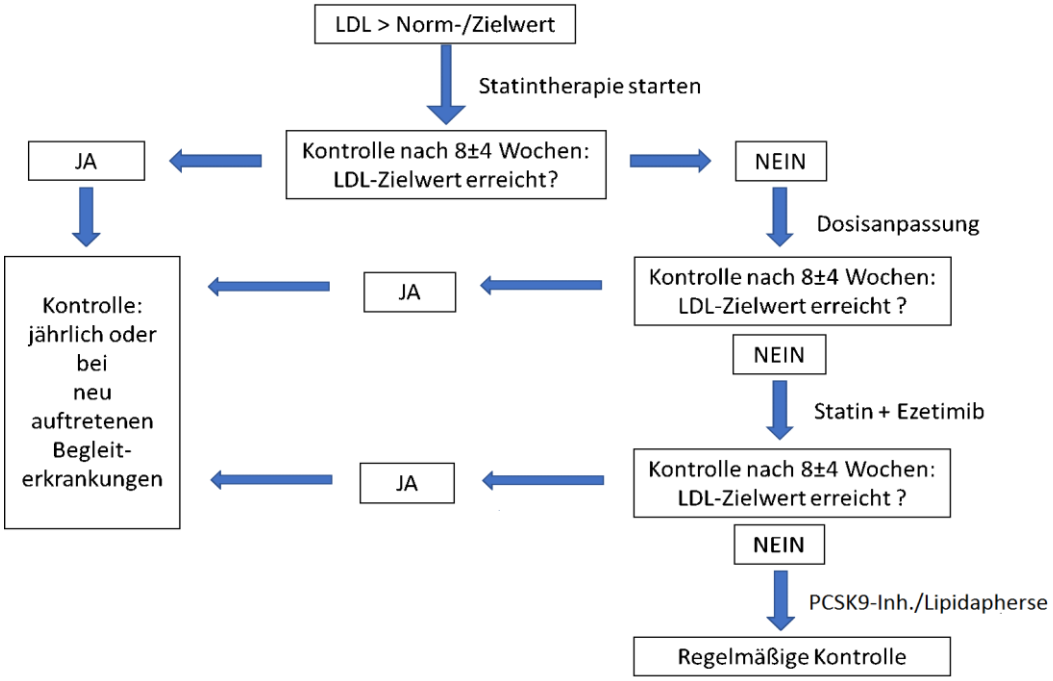


Abbildung 2: Therapieschema der LDL-Hypercholesterinämie in Anlehnung an die aktuellen ESC-Leitlinien (Catapano et al., 2017)

1.1.4.2 Therapie der Hypertriglyceridämie

Therapeutisch kann bei der Hypertriglyceridämie zunächst eine Lebensstilmodifikation erfolgen (Catapano et al., 2017). Es konnte festgestellt werden, dass eine Lebensstilmodifikation mit Reduktion der Kalorien- und Alkoholzufuhr eine deutliche Senkung der Triglyceride erzielen kann (Catapano et al., 2017; K. Parhofer, 2013). Zudem kann bei hohen Triglycerid-Konzentrationen (>200 mg/dl, >2.3 mmol/L) eine medikamentöse Therapie, zum Beispiel mit Statinen, erwogen werden (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad B), (Catapano et al., 2017). Bei unzureichender Reduktion der Triglyceride kann eine Kombinationstherapie aus Statinen und Fibraten (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad C) sowie die Therapie mit Omega-3-Fettsäuren durchgeführt werden (Catapano et al., 2017; K. Parhofer, 2013).

1.1.4.3 Therapie der HDL-Erniedrigung

Zwar wird davon ausgegangen, dass ein vermindertes HDL-Cholesterin mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist (Assmann et al., 1992; von Eckardstein et al., 2001), jedoch wird angezweifelt, ob die Erhöhung von HDL-Cholesterin umgekehrt mit einem verminderten Risiko einhergeht (Voight et al., 2012). Dennoch kann eine Erhöhung von HDL-Cholesterin durch eine Lebensstilmodifikation sowie medikamentös mittels Statinen und Fibraten, Omega-3-Fettsäuren und Niacin (aktuell

nicht mehr erhältlich) erzielt werden (Catapano et al., 2017; Kröger et al., 2016; K. Parhofer, 2013).

1.1.4.4 Therapie der Lipoprotein(a)-Erhöhung

Zahlreiche Studien belegen, dass die Senkung von Lp(a) zu einem verminderten kardiovaskulären Risiko führt (Kamstrup et al., 2009). Aktuell ist zur Senkung von Lipoprotein(a) jedoch kein selektiv wirkendes Medikament in Deutschland zugelassen (Berthold et al., 2013; S. Fischer et al., 2014; I. Gouni-Berthold et al., 2011; Laufs, 2013). Niacin stellte lange das Medikament der Wahl dar, da eine Lp(a)-Reduktion von 20-30% beschrieben wurde (Berthold et al., 2013; Chapman et al., 2010; I. Gouni-Berthold et al., 2011). Seit Niacin bzw. die Tredaptive aufgrund des hohen Nebenwirkungsprofils vom deutschen Markt genommen wurde, stehen kaum Möglichkeiten der medikamentösen Senkung zur Verfügung (S. Fischer et al., 2014; I. Gouni-Berthold et al., 2011; K. Parhofer, 2013). Auch wenn gezeigt werde konnte, dass substanz- und dosisabhängig mit Statinen eine Reduktion von Lp(a) erreicht wurde (Vavlukis et al., 2016), ist heute die gängige Meinung, dass die etablierten lipidpsenkenden Medikamente wie Statine, Fibrate oder Ezetimib keine oder nur unzureichende Effekte auf Lp(a) ausüben (Berthold et al., 2013; S. Fischer et al., 2014; Laufs, 2013). Ebenso wird der körperlichen Aktivität und Diät kein signifikanter Einfluss auf das Lp(a) zugeschrieben (Berthold et al., 2013; S. Fischer et al., 2014; Laufs, 2013). Dennoch wird der Nutzen der Lebensstilmodifikation wie körperliche Aktivität und gesunde Ernährung unter Betrachtung des Gesamtrisikos und damit Einstellung aller Risikofaktoren immer wieder betont (S Fischer et al., 2016).
Aufgrund der begrenzten Therapieoptionen bei einer Lp(a)-Erhöhung kommt der Einstellung der restlichen Risikofaktoren ein hoher Stellenwert zu (S. Fischer et al., 2014). Da die Kombination aus erhöhtem LDL-Cholesterin und erhöhtem Lipoprotein(a) als besonders schwerwiegender arteriosklerotischer Risikofaktor gesehen wird, sollte die Senkung von LDL-Cholesterin von <100 mg/dl oder sogar <70 mg/dl angestrebt werden (S. Fischer et al., 2014). Neuerdings konnte ein Effekt der PCSK9-Inhibitoren auf das Lp(a) gezeigt werden (Berthold et al., 2013). Bei anhaltendem kardiovaskulären Progress stellt die Lipidapherese als Ultima Ratio eine weitere effektive Therapieoption dar (S Fischer et al., 2016; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018).

1.2 Fibrinogen-Erhöhung

Da es sich bei Fibrinogen um einen eigenständigen kardiovaskulären Risikofaktor handelt (J. Danesh et al., 2005) und Jäger eine effektive Senkung von Fibrinogen durch die Lipidapherese beschrieb (Jaeger et al., 2009), wurde zusätzlich der Verlauf von Fibrinogen vor und seit dem Beginn der Apherese sowie der Einfluss auf die Ereignisrate in unserer Studie ausgewertet.

Fibrinogen ist ein wichtiger Bestandteil der Thrombozytenaggregation und somit des Hämostasesystems (Gekle, 2010). Liegt ein Ungleichgewicht vor, so kann es bei einer Verminderung von Fibrinogen (z.B. im Rahmen einer Leberzirrhose) zu einer hämorrhagischen Diathese kommen (Gekle, 2010). Eine Erhöhung geht hingegen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher (J. Danesh et al., 2005). Es konnte jedoch bisher nicht bestätigt werden, dass umgekehrt eine Absenkung von erhöhten Fibrinogenkonzentrationen zu einer verminderten kardiovaskulären Ereignisrate führt (Jaeger et al., 2009).

Die Konzentration von Fibrinogen kann vielfach durch andere Faktoren beeinflusst sein, z.B. kann es im Rahmen einer Leberzirrhose zu einer verminderten Synthese von Fibrinogen oder im Rahmen der disseminierten intravasalen Gerinnung zu einer Dysbalance kommen (Gekle, 2010). Zudem konnte gezeigt werden, dass Fibrinogen bei Patienten mit Diabetes mellitus erhöht sein kann (Carr, 2001).

1.3 Lipidapherese

Die Lipidapherese ist ein extrakorporales Hämotherapieverfahren, welches zur Eliminierung von Lipoproteinen und damit zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse eingesetzt wird (Heigl et al., 2015b; Thompson et al., 1975). Erstmals beschrieb Thompson im Jahr 1975 die effektive Reduktion von LDL und der Angina pectoris-Symptomatik durch die Plasmapherese (Thompson et al., 1975).

1.3.1 Funktionsweise

Für die Lipidapherese werden aktuell hauptsächlich zwei Verfahren verwendet. Dazu zählen das Vollblutverfahren und das Plasmaseparationsverfahren (Fresenius medical care, 2018). Bei dem Vollblutverfahren werden ein bis zwei Adsorber verwendet, die durch elektrostatische Wechselwirkungen zwischen negativ geladenem Adsorbermaterial und positiv geladenem LDL und Lp(a) eine Reduktion von LDL und Lp(a) erzielen (Abbildung 2), (Fresenius medical care, 2005). Durch die selektive

Bindung von LDL und Lp(a) werden andere Blutbestandteile kaum beeinflusst (Fresenius medical care, 2005).

Ein weiteres Verfahren stellt das Plasmaverfahren dar (Fresenius medical care, 2018). Dabei separiert dieses zunächst das Plasma von den festen Blutbestandteilen (Fresenius medical care, 2018). Im zweiten Schritt erfolgt die Eliminierung von LDL und Lp(a) aus dem Plasma (Fresenius medical care, 2018). Abschließend wird das gefilterte Plasma mit den festen Blutbestandteilen zusammengefügt und dem Patienten transfundiert (Braun Sharing expertise, 2018; Fresenius medical care, 2012). Die Eliminierung kann dabei systemabhängig in unterschiedlicher Weise durchgeführt werden (Braun Sharing expertise, 2018; Fresenius medical care, 2012; Medizintechnik Diamed, 2018).

Bei dem Lipidfilter MONET® (Membrane Filtration Optimized Novel Extracorporeal Treatment) von Fresenius medical care wird das Plasma nach der Trennung der festen Blutbestandteile durch einen Lipidfilter geleitet (Abbildung 3), (Fresenius medical care, 2012). Dadurch werden Plasmabestandteile mit hohem Molekulargewicht (LDL, Lp(a), Fibrinogen) zurückgehalten (Fresenius medical care, 2012). Hingegen basiert die HELP-Therapie (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation) von Braun auf einer Ausfällung relevanter Plasmaproteine durch die Zugabe von Heparin und Azetatpuffer (Abbildung 4), (Braun Sharing expertise, 2018). Laut Hersteller können neben der Entfernung von LDL und Lp(a) signifikante Reduktionen von Fibrinogen und CRP erzielt werden, ohne den HDL-Stoffwechsel zu beeinflussen (Braun Sharing expertise, 2018).

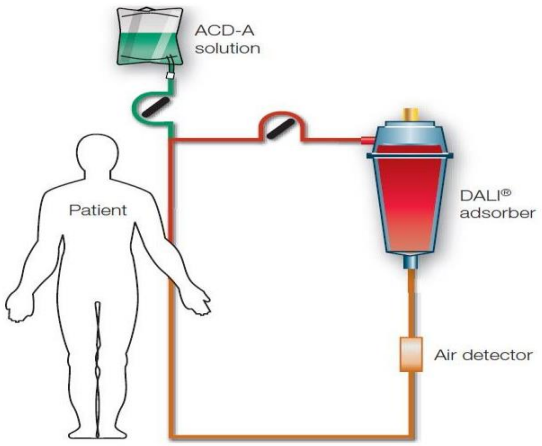


Abbildung 3: Dali-Vollblutverfahren (Quelle: (Fresenius medical care, 2005))

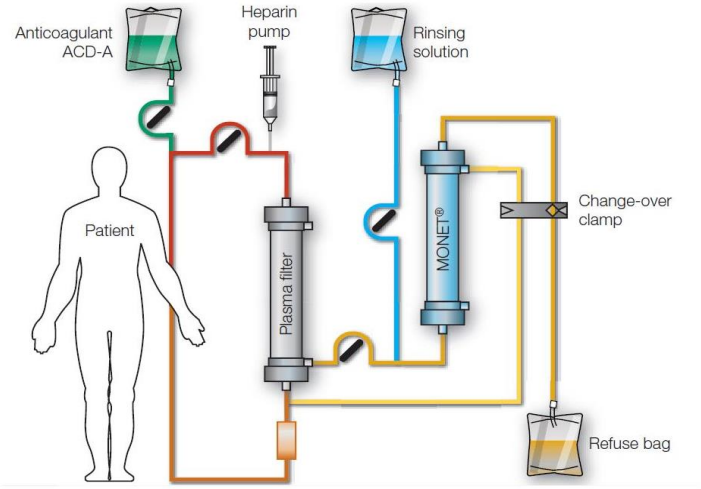


Abbildung 4: Monet Plasmaseperationsverfahren (Quelle: (Fresenius medical care, 2012))

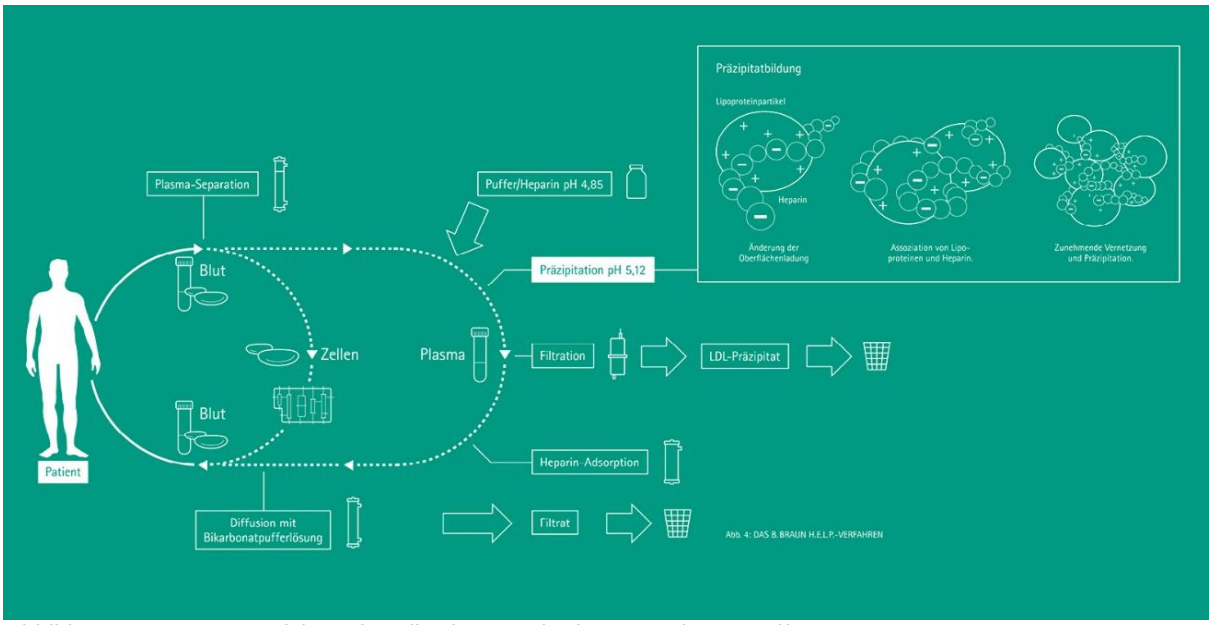


Abbildung 5: H.E.L.P.-Verfahren (Quelle: (Braun Sharing expertise, 2018))

1.3.2 Indikation und Kostenerstattung in Deutschland

Entsprechend der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 26.07.2018 müssen bestimmte Voraussetzungen für die Durchführung und Kostenerstattung der Apherese erfüllt sein (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018). Die Indikation zur LDL-Apherese kann gestellt werden, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018):

1. Bei Vorliegen einer homozygoten Familiären Hypercholesterinämie oder bei einer schwerwiegenden Hypercholesterinämie, bei denen trotz maximaler diätischer und medikamentöser Therapie über 12 Monate das angestrebte LDL-Cholesterin nicht erreicht wurde,

2. Bei Patienten mit einer isolierten Lp(a)-Erhöhung (Lp(a) >60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich) sowie dem gleichzeitig vorliegenden Beweis für einen kardiovaskulären Progress,
3. In Einzelfällen als Immunapherese bei einer aktiven rheumatoiden Arthritis.

Für den Antrag auf Kostenerstattung bei der Indikationsstellung und im weiteren Therapieverlauf müssen einige klinische und laborchemische Parameter ausreichend dokumentiert werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018).

Neben der Erfüllung der o.g. Indikationskriterien müssen zudem eine kardiologische bzw. angiologische Beurteilung sowie ein durch ein Fremdlabor erstelltes lipidologisches Gutachten eingereicht werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018). Des Weiteren müssen in ausreichendem Umfang folgende Punkte dokumentiert werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018):

1. Erläuterung der Therapieindikation bzw. -fortsetzung
2. Notwendige Laborparameter, v.a. der Lipide, auch im Verlauf
3. Angaben zur durchgeführten Therapie mit den verwendeten Medikamenten, der dazugehörigen Dosierung und der Behandlungsdauer sowie ggf. unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Kontraindikationen
4. Bei der Lp(a)-Erhöhung werden zudem Angaben und die bildgebende Dokumentation zur Progredienz der kardiovaskulären Erkrankung benötigt.

Die Kostenerstattung gilt dabei jeweils für ein Jahr und bedarf der regelmäßigen Evaluation zur Therapiefortsetzung (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018).

1.3.3 Aktuelle Studienlage

Heutzutage ist die Lipidapherese ein etabliertes und effektives Verfahren zur Therapie von schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen (Heigl et al., 2015b; Rosada et al., 2014; Thompson, 2013). Dabei können insbesondere Patienten, die unter der maximal tolerierbaren lipidsenkenden Medikation nicht ausreichend therapiert sind, von der Lipidapherese profitieren (Jaeger et al., 2009).

Mehrfach konnte in Studien gezeigt werden, dass die Lipidapherese zu einer effektiven Senkung der kardiovaskulären Mortalität sowie der mittleren jährlichen kardiovaskulären Ereignisrate führt (Heigl et al., 2015a; Thompson, 2013). Dabei konnten Reduktionen der jährlichen ACVE-Rate (Adverse cardiac or vascular events) von bis zu 76% (y-2 - y+2) und der MACE-Rate (major adverse cardiac events) von bis zu 78% (y-2 - y+2) dokumentiert werden (Leebmann et al., 2013). In diesem

Zusammenhang wurde sowohl für die Patienten mit einer Lp(a)-Erhöhung als auch für die Patienten mit einer schweren Hypercholesterinämie (ggf. mit Lp(a)-Erhöhung) die klinische Wirksamkeit beschrieben (Heigl et al., 2015a). Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass nicht allein die Lipidapherese, sondern die Kombination aus lipidsenkender Medikation und Apherese zu einer Verlängerung der Lebensdauer führt (Thompson, 2013).

Neben der Senkung der ACVE- und MACE-Rate konnte die effektive Reduktion von LDL und Lp(a) beschrieben werden (Heigl et al., 2015a). In den einzelnen Apheresesitzungen können Senkungen von bis zu 70% für Lp(a) und LDL erreicht werden (Heigl et al., 2015a; Leebmann et al., 2013). Neben der Senkung von LDL und Lp(a) konnte eine Senkung von CRP und Fibrinogen nachgewiesen werden (Jaeger et al., 2009). Zudem konnte gezeigt werden, dass sich das HDL-Cholesterin unter der Apherese als konstant erweist (Leebmann et al., 2013). Da es nach der Aphereseeinheit zu einem Wiederanstieg der Lipide kommen kann, wird empfohlen, die Lipidapherese in regelmäßigen Abständen (i.d.R. einmal wöchentlich) durchzuführen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018; Rosada et al., 2014). Durch die regelmäßige Anwendung soll laut Hersteller trotz Wiederanstieg eine langfristige Reduktion relevanter Parameter schrittweise erfolgen (Abbildung 5), (Fresenius medical care, 2005).

An unerwünschten Nebenwirkungen während der Apherese können eine Hypotonie mit Angina pectoris-Symptomatik, Übelkeit und Erbrechen sowie allergische Reaktionen auftreten (Ioanna Gouni-Berthold et al., 2013). Studien konnten nachweisen, dass es keinen Anhaltspunkt für akute bioinkompatibilitätsinduzierte Reaktionen durch die Lipidapheresesysteme gibt (Schettler et al., 2010). Insgesamt wird die Lipidapherese als wirksam und gut verträglich beschrieben (Ioanna Gouni-Berthold et al., 2013; Heigl et al., 2015a; Thompson et al., 1975).

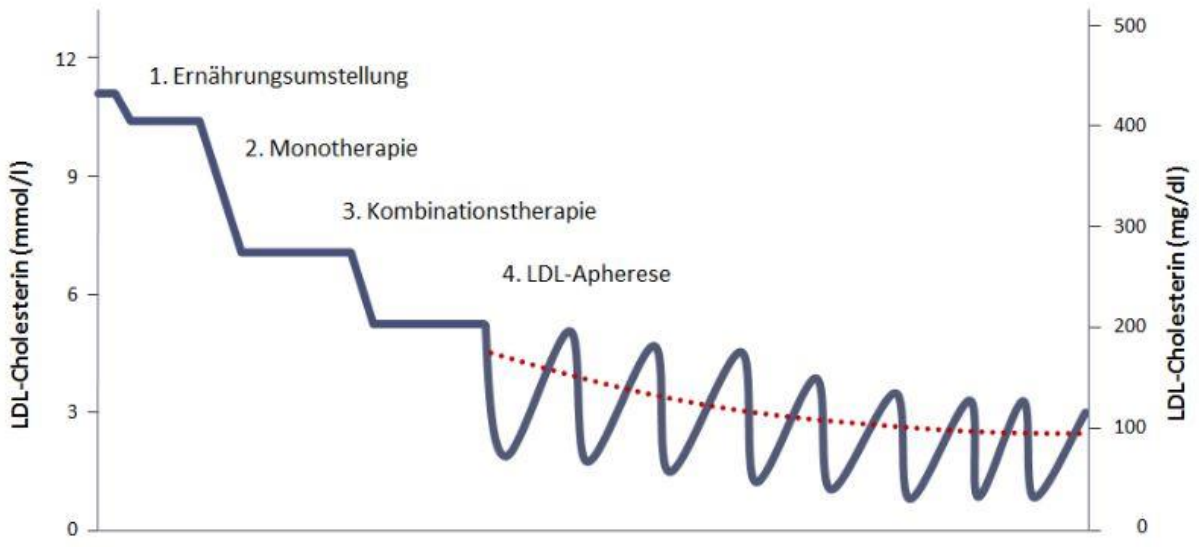


Abbildung 6: Therapieplan bei LDL-Hypercholesterinämie (Quelle: (Fresenius medical care, 2005))

1.4 Fragestellung der Arbeit

Im Hinblick auf unsere Fragestellung ist darauf hinzuweisen, dass die aktuelle Datenlage in Deutschland zwar umfassend die Auswirkungen der Apherese, jedoch häufig nicht den Verlauf vor Apheresebeginn thematisiert. Aus diesem Grund soll in unserer Studie der klinische und biochemische Verlauf von Patienten mit schwerer Dyslipidämie sowohl vor als auch nach Beginn der Apherese dargestellt und verglichen werden. Zudem berichten die in Deutschland veröffentlichten Studien häufig über „Interval mean level“ ($C_{interval\ mean} = C_{min} + 0.73\ (C_{max} - C_{min})$), die einen Eindruck über die durchschnittlichen Level zwischen zwei Aphereseeinheiten widerspiegeln (Heigl et al., 2015a; Leebmann et al., 2013). Im Gegensatz dazu werden in unserer Studie die Laborparameter direkt vor der neuen Aphereseeinheit ausgewertet, sodass eine Überprüfung der von den Herstellern postulierten langfristigen, schrittweisen Reduktion relevanter Parameter im Vordergrund steht (Abbildung 5), (Fresenius medical care, 2005).

Zusätzlich wird in unserer Studie der Einfluss relevanter kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Adipositas, Geschlecht, Diabetes mellitus, aber auch Alter und Statinunvertäglichkeit, auf die Lipide, die Ereignisrate sowie die Wirkung der Apherese untersucht.

2 MATERIAL UND METHODEN

Im Rahmen der Studie wurden 109 Patienten untersucht, die sich aufgrund einer schwerwiegenden Dyslipidämie einer wöchentlichen Lipidapherese unterzogen.
Die Indikation zur Lipidapherese wurde gemäß der o.g. G-BA-Richtlinien gestellt. Berücksichtigt wurden alle Patienten, die ab dem 27.01.2006 bis zum 13.02.2017 die Lipidapheresetherapie in dem Dialyse- und Lipid-Zentrum Nordrhein begonnen und über mindestens 9 Monate regelmäßig durchgeführt haben. Patienten, die in diesem Zeitraum unter der Therapie verstarben, wurden ebenfalls in der Studie berücksichtigt. Von der Studie ausgeschlossen wurden diejenigen, die in dem Beobachtungszeitraum die Therapie nicht weiter in Anspruch nehmen konnten oder die weitere Therapie verweigerten.
Das Votum der Ethikkommission Nr. 16-6883-Bo lag vor.

2.1 Datenerfassung

Die Erhebung der Daten erfolgte durch die Auswertung des praxisinternen Datenerfassungssystems „IndiCation“ sowie der archivierten Patientenakten.
Die Stammdaten zu den Themen Geschlecht, Alter, BMI, Nikotinabusus, familiäre Belastung, Vorerkrankungen und Nebenerkrankungen, wie beispielsweise Hypertonie, Diabetes Mellitus, Nierenerkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen, wurden von dem Praxisteam bei der Indikationsprüfung zur Lipidapherese erfasst und im Verlauf regelmäßig aktualisiert.
Zudem wurden die Daten zu allen ambulanten Untersuchungen und stationären Aufenthalten der Patienten im Datensystem erfasst und archiviert.
Dadurch konnten alle zerebrovaskulären, peripher-arteriellen und kardialen Ereignisse ermittelt werden.

2.1.1 Ermittlung der laborchemischen Parameter

Bei der Indikationsprüfung zur Lipiadapherese wurde nach der praxisinternen Prüfung zusätzlich gemäß der G-BA-Richtlinie ein unabhängiges lipidologisches Gutachten durch einen externen Lipidologen erstellt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018). Zusätzlich wurden für die Indikationsprüfung und den Antrag auf Kostenerstattung folgende Daten erhoben:

- Stammdaten (s.o.)

- Begründung für die Indikation (bzw. der weiteren Durchführung)
- Angaben zum klinischen Verlauf
- Bisher durchgeführte Therapie, welche die medikamentöse Therapie mit der Dosierung und Dauer der Therapie sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und abgesetzter Medikamente umfasst
- Informationen über relevante Laborparameter und deren Verlauf:
  - ➔ Lipidologische Einteilung nach Fredrickson
  - ➔ Lipidprofil: Gesamtcholesterin, LDL/HDL-Quotient, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Lipoprotein(a), Triglyceride, Fibrinogen
  - ➔ Vitalparameter

Die Durchführung und Abrechnung ist laut der o.g. G-BA-Richtlinie erst nach dem Erhalt der Genehmigung durch die kassenärztliche Vereinigung gestattet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018). Die Kostenerstattung wurde jeweils für ein Jahr erteilt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018). Der Zeitraum von dem Einreichen des Antrags auf Kostenübernahme bis zur Bewilligung der Apheresetherapie erstreckte sich in der Regel über 6 bis 9 Monate.

Nach Beginn der Lipidapherese wurden zur weiteren Erfassung und Kontrolle der laborchemischen Parameter in regelmäßigen Abständen Blutproben der Patienten, sowohl vor als auch nach der jeweiligen Lipidapheresesitzung, abgenommen und durch das Labor „Medizinisches Versorgungszentrum Labor Eveld und Kollegen“ (Essen) untersucht. Um zusätzliche venöse Punktionen und Blutentnahmen zu vermeiden, wurden die Blutproben im Rahmen der Apheresesitzung abgenommen. Um die Verträglichkeit der z.T. erst am Nachmittag durchgeführten Apherese hinsichtlich der möglichen Kreislaufbelastung zu unterstützen, wurden die Blutproben daher im nicht-nüchternen Zustand abgenommen. Diese Umsetzung der laborchemischen Kontrollen weicht damit von den Empfehlungen der ESC-Richtlinie ab (Catapano et al., 2017), führt jedoch zu einer besseren Verträglichkeit der Apherese und somit zur besseren Patientencompliance.

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die Gesamt-, HDL und LDL-Cholesternspiegel insgesamt gering, die Triglyceridkonzentrationen jedoch signifikant beeinflusst werden können (Catapano et al., 2017; Mihas et al., 2011).

Zur weiteren Therapiekontrolle wurde bei jeder Lipidapheresetherapie ein Protokoll mit den Angaben zur aktuellen Medikation, Vitalparameter, der verwendeten

Therapiesysteme mit Gerätenummer und der Therapieverträglichkeit von dem Pflegepersonal und den behandelnden Ärzten geführt.

2.2 Durchführung der Lipidapherese

Die Lipid- oder auch Lipoproteinapherese wurde bei den Patienten im wöchentlichen Intervall durchgeführt. Nach dem Vorbereiten der Apheresesysteme mit dem obligaten Testlauf, welches der Vermeidung von Lufteinschlüssen im System dient, konnte das Aphereseteam die Patienten für die Apheresesitzung vorbereiten. Dabei wurden vor dem Anschluss an das Apheresesystem der Blutdruck und der Puls sowie das gesundheitliche Wohlbefinden kontrolliert und dokumentiert. Zusätzlich wurden vor jeder Aphereseeinheit mögliche Kontraindikationen erfragt. Kontraindikationen für die Apherese aufgrund der geringen, jedoch vorhandenen Kreislaufbelastung stellten dabei das Vorliegen von fieberhaften Infekten, Schwindel, Übelkeit und zu geringem Blutdruck dar. Ebenso wurde vor jeder Sitzung eine Überprüfung der aktuellen Medikation angestrebt. Des Weiteren erfolgte in regelmäßigen Abständen sowohl vor als auch nach der Apherese die laborchemische Kontrolle relevanter Laborparameter. So konnte der Verlauf der Lipide (Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL/LDL-Quotient, Lipoprotein(a), Triglyceride), des Fibrinogens und weiterer Parameter (kleines Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, GFR, Harnsäure, HbA1c, Albumin, CRP) erfasst werden. Um zusätzliche Blutentnahmen zu vermeiden, wurden diese vor und nach der Sitzung über die für die Apherese notwendigen peripheren Zugänge durchgeführt.

Für die Durchführung der Apherese wurden zwei peripher venöse Zugänge benötigt. Dabei diente ein Zugang dem Abpumpen von Patientenblut und der andere Zugang der Rückführung des gefilterten Plasmas. Nach dem Anschluss des Systems folgte eine ein bis drei Stunden andauernde Aphereseeinheit. Das in der Einheit auszutauschende Volumen wurde dabei vorher festgelegt und an dem Apheresesystem eingestellt. Neben der regelmäßigen Kontrolle des Wohlbefindens durch das Aphereseteam erfolgte in jeder Sitzung die Überprüfung durch das ärztliche Personal. Gegen Ende der Apheresesitzung wurde die Blutzufuhr zum System gestoppt und es erfolgte die Rückführung des gefilterten Plasmas. Schließlich folgte die Entkopplung des Systems, die Überprüfung des gesundheitlichen Wohlbefindens sowie die Dokumentation über die durchgeführte Aphereseeinheit.

2.3 Datenanalyse

Aus den oben genannten Informationen wurden folgende Daten mittels Microsoft Excel und PASW Statistics (Version 22, SPSS, Chicago, IL, USA) zusammengetragen und berechnet:

2.3.1 Datenanalyse zum Zeitpunkt des Therapiebeginns

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns wurden folgende Daten erfasst und analysiert:

- Erkennungsnummer, Geschlecht, Geburtsdatum, BMI, Einteilung in die Adipositasgrade nach dem WHO-Schema 2000, Alter zu Beginn der Therapie, familiäre Belastung
- Die eGFR, die mittels CKD-EPI-Formel für den Zeitpunkt T*0* berechnet wurde
- Angaben zum Vorliegen einer Hypercholesterinämie, einer isolierten oder kombinierten Lipoprotein(a)-Erhöhung sowie der Einteilung nach Fredrickson

2.3.2 Datenanalyse - Beobachtungszeitraum

Zur Verlaufskontrolle wurden vier Beobachtungszeitpunkte (T-*1/2*, T*0*, T+*1/2*, T*aktuell*) festgelegt. Dabei definieren sich für die Laborparameter und die Medikation T-*1/2* als ca. 6±2 Monate vor Therapiebeginn, T*0* als Zeitpunkt zu Beginn der Lipidapherese, T+*1/2* als ca. 6±2 Monate nach Lipidapheresebeginn und T*aktuell* als letzter beobachteter Zeitpunkt. Der Zeitpunkt T*aktuell* orientiert sich an der patientenabhängig festgelegten letzten Blutentnahme. Die letzte Patientenbeobachtung erfolgte am 31.1.2018.

Die Datenanalyse zu den Zeitpunkten T-*1/2*, T*0*, T+*1/2*, T*aktuell* erfasste neben dem Gefäßstatus (kardiovaskulär, cerebrovaskulär, peripher-arteriell) das Vorliegen relevanter Nebendiagnosen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlafapnoe-Syndrom, Schilddrüsenerkrankungen, Niereninsuffizienz oder einer Harnsäureerhöhung. Zudem wurde die lipidsenkende und die kardiovaskulär protektive Medikation sowie die verwendeten Apheresesysteme erfasst. Zu den verwendeten Apheresesystemen gehörten neben dem HELP-System von Braun auch die Dali- und Monet Systeme von Fresenius sowie die Octo-nova von Diamed. Abschließend wurden zu den einzelnen Zeitpunkten die Vitalparameter und die relevanten Laborparameter erhoben. Zu den Laborparametern zählten neben den Lipiden auch Fibrinogen, CRP, Albumin, Elektrolyte, Nierenretentionsparameter,

HbA1c und das kleine Blutbild. Um die langfristigen Auswirkungen der Lipidapherese beurteilen zu können, wurden die laborchemischen Parameter der Blutproben, die vor der jeweiligen Lipidapheresebehandlung abgenommen wurden, erfasst und ausgewertet.

Da unter der Therapie vier Patienten vor 2016 verstorben sind, konnten von diesen Patienten die Laborparameter für T*aktuell* nicht mehr erfasst werden.

Um alle Ereignisse seit der Erstdiagnose in der Auswertung zu berücksichtigen, wurden diese jeweils im Intervall bis zu den Zeitpunkten der Blutentnahmen T-*1/2*, T*0*, T+*1/2* und T*aktuell* zusammengefasst. Somit erfasst T∆-*1/2* alle Ereignisse von der Erstmanifestation bis zu einem halben Jahr vor der Lipidapheresetherapie. T∆*0* erfasst alle Ereignisse von einem halben Jahr vor Therapiebeginn bis zum Start der Lipidapherese, T∆+*1/2* die Ereignisse bis zu einem halben Jahr nach dem Therapiebeginn. T∆*aktuell* erfasst schließlich alle Ereignisse ab einem halben Jahr nach Therapiebeginn bis zum Ende der Beobachtung.

Demnach enthält die Datenanalyse für den Zeitraum T∆-*1/2* bis T∆*aktuell* alle Ereignisse vom ersten (kardio-)vaskulären Ereignis bis zum Ende der Beobachtung. Es erfolgte die Unterteilung nach Anzahl der Ereignisse sowie Anzahl und Art der Interventionen.

Ein Ereignis ist dabei definiert als jeder stationäre Aufenthalt im Rahmen einer instabilen Angina pectoris, eines Myokardinfarkts (ggf. mit Todesfolge), einer TIA (Transitorische ischämische Attacke), eines Hirninsults oder einer Intervention aufgrund einer KHK (koronare Herzkrankheit), pAVK (peripher arterielle Verschlusskrankheit), cAVK (cerebrale arterielle Verschlusskrankheit). Die Interventionen umfassen dabei alle durchgeführten PTAs (Perkutane transluminale Angioplastie) oder PTCAs (perkutane transluminale Coronar-Angioplastie) mit oder ohne Stentintervention sowie Bypassoperationen oder andere Operationen (z.B. Carotisoperation). Mehrere Interventionen, z.B. mehrere Stents in einer PTCA, während eines stationären Aufenthalts wurden als ein Ereignis erfasst.

2.3 Statistische Analyse

Die Datenanalyse erfolgte mithilfe des Programms PASW Statistics (Version 22, SPSS, Chicago, IL, USA). Da nach dem zentralen Grenzwerttheorem bei ausreichend großen Stichproben (mindestens N>30) eine Normalverteilung angenommen werden kann (Bortz et al., 2010), wird bei der vorliegenden Stichprobengröße von N=109 von

einer Normalverteilung der Daten ausgegangen. Ferner sind parametrische Verfahren bei ausreichend großen Stichproben robust gegen eine Verletzung der Normalverteilung (Bortz et al., 2010), weshalb für die Analyse der vorliegenden Daten bei Erfüllung der weiteren Voraussetzungen parametrische Verfahren angewandt wurden. Für Stichprobenvergleiche hinsichtlich der soziodemographischen Charakteristik, kardiovaskulärer Risikofaktoren bzw. Vorerkrankungen, des Lipidprofils sowie hinsichtlich einer vorliegenden Statinunverträglichkeit wurde der t-Test für unabhängige Stichproben bzw. der Chi^2-Test genutzt. Der zeitliche Verlauf der Fettstoffwechselparameter wurde mittels der Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA) mit Messwiederholung analysiert. In weiterführenden Analysen wurden dabei zusätzlich das Geschlecht sowie das Vorliegen eines Ereignisses, eines Diabetes mellitus oder einer Adipositas als Gruppenvariable genutzt. Alter und BMI wurden jeweils als Kovariate eingesetzt, um mögliche Konfundierungen zu korrigieren. Gefolgt wurde die ANOVA von Bonferroni-korrigierten t-Tests für abhängige bzw. unabhängige Stichproben. Des Weiteren wurde mithilfe einer schrittweisen multiplen linearen Regressionsanalyse untersucht, inwieweit die Parameter Geschlecht, BMI, Alter sowie das Vorhandensein eines Diabetes mellitus zur Varianzaufklärung hinsichtlich der Lipide beitragen. Ausreißer wurden anhand einer Standardabweichung des standardisierten Residuums >3 festgelegt und aus der Regressionsanalyse ausgeschlossen. Zudem wurde mittels Pearson Produkt-Moment-Korrelation die Beeinflussung der Risikofaktoren untereinander sowie der Zusammenhang zwischen CRP und den Lipiden bzw. Fibrinogen überprüft. Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der Ereignisse vor und nach Therapiebeginn wurden mithilfe des t-Tests für abhängige Stichproben berechnet. Diesbezügliche Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts, des Vorliegens einer Adipositas bzw. Diabetes mellitus, Harnsäureerhöhung, ehemaligen Nikotinabusus, isolierter Lp(a)-Erhöhung, familiären Belastung oder einer Statinunverträglichkeit wurden mittels ANOVA mit Messwiederholung, gefolgt von Bonferroni-korrigierten t-Tests für unabhängige Stichproben analysiert. Zusammenhänge zwischen dem Vorhandensein mindestens eines Ereignisses vor bzw. nach der Therapie wurden mithilfe des Chi^2-Tests, zwischen der Anzahl der Ereignisse vor bzw. nach der Therapie mittels Pearson Produkt-Moment-Korrelation analysiert. Im Falle von Varianzheterogenität bzgl. der Gruppen wurden für die ANOVA die Greenhouse-Geisser-korrigierten Werte und für den unabhängigen t-Test die Werte des Welch's t-Tests genutzt. Um multiple Mittelwertsvergleiche zu kontrollieren,

wurde die Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Das Signifikanz-Level lag bei $p<0.05$ bzw. $p<0.05/x$ für x Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Tests. Aufgrund fehlender Daten sowie des Versterbens von vier Patienten während der Behandlung liegen unterschiedlich große Stichproben hinsichtlich der verschiedenen Variablen vor. Die entsprechenden Stichprobengrößen sind im Text bzw. in den Tabellen und Abbildungen jeweils angeführt. Hinsichtlich der statistischen Analyse mittels ANOVA ist darauf hinzuweisen, dass nur die Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden, bei denen zu jedem Kontrollzeitpunkt der jeweilige Laborwert vorlag. In diesem Zusammenhang beziehen sich die Ergebnisse bzw. die Prozentangaben auf das in der ANOVA erfasste Kollektiv und nicht auf die Gesamtanzahl von 109 Patienten (siehe z.B. Tabelle 3). Alle Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben.

3 ERGEBNISSE

In unserer Studie wurden die langfristigen Auswirkungen der Lipidapherese auf den Verlauf der Lipide und der kardiovaskulären Ereignisrate untersucht.
Des Weiteren wurde überprüft, inwieweit sich weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren auf den laborchemischen Verlauf unter Therapie und auf die Ereignisrate auswirken. Neben der Betrachtung des Gesamtkollektivs wurden dafür Subgruppen- und Regressionsanalysen im Hinblick auf verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren (Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus usw.) durchgeführt.

3.1 Das Patientenkollektiv - Charakteristika zu Beginn der Apherese

In der Studie wurden 109 Patienten, davon 67 Männer und 42 Frauen, im Alter von 13 bis 82 Jahren untersucht (Tabelle 3). Das mittlere Patientenalter zu Beginn der Therapie lag bei 56.1 ± 10.6 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Männer betrug dabei 55.5 ± 10.6 Jahre, das der Frauen 57.0 ± 10.6 Jahre. Insgesamt betrug das Alter bei fünf Patienten zu Beginn der Apherese weniger als 40 Jahre. Davon waren zwei Patienten weiblich (Alter zu Beginn 34 und 35 Jahre) und drei Patienten männlich (Alter zu Beginn 13, 35 und 39 Jahre).
Bei insgesamt 108 Patienten wurde die Apheresetherapie nach einem (kardio-) vaskulären Ereignis somit sekundärpräventiv eingeleitet. Bei dem 13-jährigen Patienten erfolgte die Apherese aufgrund einer homozygoten Familiären Hypercholesterinämie, gleichzeitigem Vorliegen einer Lipoprotein(a)-Erhöhung sowie dem Verdacht auf eine Intimaverdickung primärpräventiv.

3.1.1 Das kardiovaskuläre Risikoprofil

Der BMI des gesamten Kollektivs entsprach 27.3 ± 4.4 kg/m². Der durchschnittliche BMI der Männer lag bei 27.8 ± 3.6 kg/m², der Frauen bei 26.5 ± 5.4 kg/m².
Unterteilt nach der Klassifikation der WHO (World Health Organization, 2000) waren 33 Patienten (30.3%) normalgewichtig (BMI 18.5-24.9 kg/m²), 50 Patienten (45.9%) präadipös (BMI 25-29.9 kg/m²) und 26 Patienten (23.8%) adipös (BMI >30 kg/m²). Davon konnten 18 Patienten (16.5%) dem Adipositasgrad I (BMI 30-34.9 kg/m²), 7 Patienten (6.4%) dem Adipositasgrad II (BMI 35-39.9 kg/m²) und ein Patient (0.9%) dem Adipositasgrad III (BMI >40 kg/m²) zugeordnet werden (Tabelle 3).

Betrachtet man die Einteilung nach dem WHO-Schema 2000 im Hinblick auf die Geschlechterverteilung, so lässt sich feststellen, dass die Frauen einen signifikant höheren Anteil an normalgewichtigen Patienten ausmachen [$Chi^2(1)=0.30$, $p=0.002$]. Hingegen stellten bei der Gruppe der Präadipösen die Männer einen signifikant höheren Anteil dar [$Chi^2(1)=-0.31$, $p=0.001$].
Im Hinblick auf weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren konnte bei 89.9% der Patienten eine arterielle Hypertonie und bei 25.7% ein Diabetes mellitus festgestellt werden. Des Weiteren lag bei 76 Patienten (73.8%) ein Nikotinabusus in der Vergangenheit vor. Bei sechs Patienten konnte nicht ermittelt werden, ob ein Nikotinabusus vorlag.
Hinsichtlich der arteriellen Hypertonie, des Diabetes mellitus und des Ex-Nikotinabusus zeigte sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied.
Eine Einschränkung der Glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von ≤60 ml/min zu Beginn der Apherese ergab sich bei 38 Patienten.

3.1.2 Lipidprofil

Es konnte bei 101 Patienten (92.7%) eine Hypercholesterinämie festgestellt werden (Tabelle 3). Ebenso viele Patienten (92.7%) wiesen eine Lp(a)-Erhöhung auf. Bei 88 Patienten (83.0%) ließ sich zudem eine familiäre Belastung und bei 84 Patienten (78.5%) eine Familiäre Hypercholesterinämie nachweisen. Zusätzlich zeigten 93 Patienten (85.3%) neben der Hypercholesterinämie auch eine Lp(a)-Erhöhung, lediglich bei acht Patienten (7.3%) fand sich eine isolierte Erhöhung von Lp(a).
Betrachtet man die fünf Patienten mit einem Alter unter 40 Jahren, so lässt sich feststellen, dass bei diesen Patienten jeweils sowohl eine Familiäre Hypercholesterinämie als auch eine Lipoprotein(a)-Erhöhung vorlagen. Bei dem 13-jährigen Patienten war die Familiäre Hypercholesterinämie homozygot vererbt.

3.1.3 Grunderkrankungen

An kardiovaskulären Erkrankungen ließ sich bei 99 Patienten (90.8%) eine koronare Herzkrankheit (KHK), bei 31 Patienten (28.4%) eine peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und bei 36 Patienten (33.0%) eine cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (cAVK) nachweisen (Tabelle 3). Auch hier konnte ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied bezüglich der Grunderkrankungen dokumentiert werden. So repräsentierten die Frauen einen signifikant höheren Anteil der an pAVK erkrankten Personen [$Chi^2(1)=0.21$, $p=0.027$].

Tabelle 3: Charakteristika des Gesamtkollektivs und Darstellung der Unterschiede zwischen Männern und Frauen zu Beginn der Lipidapherese

Charakteristika	Patienten-daten	Männer	Frauen	Chi²
Soziodemographische Charakteristika				
Anteil	109 (100%)	67 (61.5%)	42 (38.5%)	
Alter in Jahren (Spanne)	56.1 ± 10.6 (13 - 82)	55.5 ± 10.6 (13 - 82)	57.0 ± 10.6 (34 - 80)	0.473
BMI in kg/m² (Spanne)	27.3 ± 4.4 (18.2 - 41.5)	27.8 ± 3.6 (20.9 - 37.2)	26.5 ± 5.4 (18.2 - 41.5)	0.187
Adipositasgrad nach WHO-Schema 2000	n=109	n=67	n=42	
Normalgewicht	33 (30.3%)	13 (19.4%)	20 (47.6%)	**0.002***
Präadipositas	50 (45.9%)	39 (58.2%)	11 (26.2%)	**0.001***
Adipositas Grad I	18 (16.5%)	12 (17.9%)	6 (14.3%)	0.620
Adipositas Grad II	7 (6.4%)	3 (4.5%)	4 (9.5%)	0.296
Adipositas Grad III	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0.204
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Hypertonie	98/109 (89.9%)	61/67 (91.0%)	37/42 (88.1%)	0.619
Diabetes mellitus	28/109 (25.7%)	17/67 (25.4%)	11/42 (26.2%)	0.924
Ex-Nikotinkonsum	76/103**** (73.8%)	47/62 (75.8%)	29/41 (70.7%)	0.566
Positive Familienanamnese	88/106**** (83.0%)	53/65 (81.5%)	35/41 (85.4%)	0.609
eGFR** in ml/min	n=101****	n=61	n=40	
>60	63 (62.4%)	36 (59.0%)	27 (67.5%)	
≤60	38 (37.6%)	25 (41.0%)	13 (32.5%)	0.389
Statinunverträglichkeit	n=108**** 32 (29.6%)	n=66 19 (28.8%)	n=42 13 (32.0%)	0.810

Lipidprofil Hypercholesterinämie	101/109 (92.7%)	60/67 (89.6%)	41/42 (97.6%)	0.116
Familiäre Hypercholesterinämie	84/107**** (78.5%)	49/65 (75.4%)	35/42 (83.3%)	0.328
Lp(a)-Erhöhung	101/109 (92.7%)	61/67 (91.1%)	40/42 (95.2%)	0.414
Isolierte Lp(a)-Erhöhung	8/109 (7.3%)	7/67 (10.5%)	1/42 (2.4%)	0.186
Kombinierte Lp(a)-Erhöhung	93/109 (85.3%)	54/67 (80.6%)	39/42 (92.9%)	0.078
Kardiovaskuläre Erkrankungen * **	n=109	n=67	n=42	
KHK	99 (90.8%)	65 (97.0%)	34 (81.0%)	0.005
pAVK	31 (28.4%)	14 (20.9%)	17 (40.5%)	**0.027***
cAVK	36 (33.0%)	16 (23.9%)	20 (47.6%)	0.010

Die Daten wurden zum einen als Mittelwerte ± Standardabweichung mit ihrer Spanne und zum anderen wurden die absoluten sowie prozentualen Anteile angegeben.
Die p-Werte beziehen sich auf die Chi-Quadrat-Tests.
*Chi² ist bei Niveau <0.05 signifikant.
**eGFR mittels CKD-EPI-Formel in ml/min.
***KHK: koronare Herzkrankheit, pAVK: peripher arterielle Verschlusskrankheit, cAVK: cerebrale arterielle Verschlusskrankheit.
**** Abweichung von dem Referenzkollektiv (n=109) durch nicht ermittelbare Datenlage

3.1.4 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum umfasst im Mittel 60.9 ± 61.8 Monate vor und 33.0 ± 22.1 Monate nach Therapiebeginn (Tabelle 4). Insgesamt entspricht dies einem Beobachtungszeitraum von 542.6 Patientenjahren vor Beginn der Lipidapheresetherapie sowie 297.2 Behandlungsjahren seit Beginn der Apherese. Bei der in der Regel wöchentlich durchgeführten Apherese entspricht dieser Zeitraum ca. 15 450 Behandlungseinheiten.

Im Verlauf der Therapie verstarben vier Patienten (3.7%), davon zwei Patienten an den Folgen kardiovaskulärer Ereignisse. Alle vier Patienten waren männlich.

Tabelle 4: Basisdaten zum Studienverlauf

Studienverlauf	
Zeit zwischen Erstereignis und Apheresebeginn in Monaten	60.9 ± 61.8 (Spanne 2-234)

Lipidapheresetherapie in Monaten	33.0 ± 22.1 (Spanne 9-112)
Die Daten wurden zum einen als Mittelwerte ± Standardabweichung mit ihrer Spanne angegeben.	

3.1.5 Medikation der Patienten zu Beginn der Lipidapherese

Im Rahmen der Erstvorstellung in der Praxis und der Indikationsprüfung zur Lipidapherese wurden die Patienten mit lipidsenkenden, antihypertensiven und antidiabetischen Medikamenten eingestellt. Um eine individuell optimale medikamentöse Therapie zu erzielen, erfolgten regelmäßige Patientenkontakte und die regelmäßige Kontrolle relevanter Laborparameter.

Auch nach Beginn der Lipidapherese wurde die optimale medikamentöse Therapie weiter angepasst. Dabei kamen neben Statinen auch Ezetimib, Tredaptive, Nikotinsäurederivate, Fibrate und Omega-3-Fettsäuren zum Einsatz. Eine Statinunverträglichkeit konnte im Studienverlauf bei 32 Patienten (29.6%) dokumentiert werden.

Nach der erforderlichen Bewilligung gemäß der Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) unterzogen sich die Patienten erstmals einer Lipidapherese in der Praxis Lipid- und Dialysezentrum Nordrhein. Dabei wurden vor allem drei Apheresesysteme benutzt: H.E.L.P., MONET und Octo nova (Tabelle 6).

Tabelle 5: Medikamentöse Therapie zum Beginn der Lipidapherese

Medikamentöse Therapie	Patienten (n=108)
Antihypertensive Therapie	
ß-Blocker	87 (80.7%)
ACE-Hemmer	44 (40.7%)
Angiotensin II- Rezeptor Antagonist	39 (36.1%)
Diuretika	36 (33.3%)
Calcium-Kanal-Blocker	20 (18.5%)
Plättchenaggregationshemmer/Antikoagulation	
Acetylsalicylsäure	97 (89.8%)
ADP-Rezeptorantagonist	68 (63.0%)
Phenprocoumon	10 (9.3%)
Lipidsenkende Therapie	103 (95.4%)
Statine	94 (87.0%)
Atorvastatin	43 (39.8%)
Simvastatin	40 (37.0%)
Rosuvastatin	6 (5.6%)
Weitere Statine	5 (4.6%)
Ezetimib	32 (29.6%)
Weitere Lipidsenkende Medikamente	27 (25.0%)

Tredaptive	11 (10.2%)
Nicotinsäurederivat	6 (5.6%)
Fibrate	4 (3.7%)
Omega-3-Fettsäuren	11 (10.2%)
Antidiabetische Therapie	
Insulin	4 (3.7%)
Metformin	6 (5.6%)
Andere orale Antidiabetika	5 (4.6%)

Die Daten sind als absolute und prozentuale Anteile angegeben
*ACE-Hemmer: Angiotensin-converting enzyme inhibitors
Bei einem Patienten konnte die Medikation zu Beginn der Apherese nicht ermittelt werden

Tabelle 6: Verwendete Apheresesysteme zum Beginn der Apherese

Aphereseverfahren	(n=109)
H.E.L.P.*	46 (42.2%)
Monet**	37 (33.9%)
Octo-nova	23 (21.1%)
Dali und weitere	3 (2.8%)

Die Daten sind als absolute und prozentuale Anteile angegeben
*H.E.L.P.= Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation
**MONET=Membrane Filtration Optimized Novel Extracorporeal Treatment

3.2 Verlauf der Parameter für das gesamte Patientenkollektiv

Durch die Studie ließ sich der Verlauf der Lipide von einem halben Jahr vor der Therapie bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt aufzeigen. Dabei konnten sehr unterschiedliche Verläufe der Blutfette beobachtet werden (Tabelle 7). Zudem konnten deutliche Zeiteffekte, d.h. über den gesamten Verlauf signifikante Veränderungen, für Lp(a), Fibrinogen und den LDL/HDL-Quotient dokumentiert werden.

Tabelle 7: Verlauf der Lipide für das gesamte Patientenkollektiv

Lipide	*T-1/2*	*T0*	*T+1/2*	*T aktuell*	*P*
Cholesterin In mg/dl (n=100)	210.26 ± 69.07	198.38 ± 62.07	197.84 ± 51.37	200.41 ± 56.97	0.067
HDL In mg/dl (n=100)	52.06 ± 14.57	52.36 ± 13.55	52.01 ± 12.68	50.16 ± 12.77	0.131
LDL In mg/dl (n=101)	134.70 ± 56.07	126.28 ± 51.21	124.64 ± 39.45	129.08 ± 43.90	0.099
LDL/HDL-	2.76	2.58	2.49	2.65	

Quotient ***(n=100)***	± 1.17	± 1.19	± 0.87	± 1.01	**0.020***
Lp(a) ***In mg/dl*** ***(n=91)***	136.38 ± 72.84	111.42 ± 64.52	102.93 ± 57.08	102.44 ± 54.23	**0.000***
Triglyceride ***In mg/dl*** ***(n=100)***	174.76 ± 118.42	174.36 ± 109.36	182.40 ± 78.92	195.77 ± 101.94	0.157
Fibrinogen ***In mg/dl*** ***(n=50)***	357.50 ± 88.77	317.84 ± 92.41	295.74 ± 83.82	288.28 ± 94.00	**0.000***

Die Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Das p bezieht sich auf die Analyse of variance (ANOVA).
*Signifikanz besteht bei p<0.05

Gesamtcholesterin

Für das Gesamtcholesterin lässt sich ein durch die Apherese annäherungsweise unbeeinflusster Verlauf (T*0* - T*aktuell*) und damit kein signifikanter Zeiteffekt aufzeigen. Lediglich in der Zeit der medikamentösen Einstellung (T-*1/2* - T*0*) ließ sich eine leichte Absenkung feststellen.

HDL-Cholesterin

Über den zeitlichen Verlauf betrachtet zeigte sich das HDL-Cholesterin ebenfalls weitgehend unbeeinflusst von der Therapie. Sowohl unter der medikamentösen Therapie (T-*1/2* - T*0*) als auch unter der Lipidapherese (T*0* - T*aktuell*) erwies sich somit das HDL-Cholesterin als konstant.

LDL-Cholesterin

Auch bei der Betrachtung des LDL-Cholesterins ließ sich über den gesamten Verlauf kein signifikanter Zeiteffekt ausmachen. Zwar konnte zunächst im Zeitraum der primär medikamentösen Therapie (T-*1/2* - T*0*) eine Absenkung des LDL-Cholesterins von 6.3% des Ausgangswertes erzielt werden. Jedoch stieg das LDL-Cholesterin bis zum Zeitpunkt T*aktuell* wieder leicht an, erreichte aber nicht seinen Ausgangswert.

LDL/HDL-Quotient

Betrachtet man den LDL/HDL-Quotienten über den gesamten Verlauf, so konnte ein signifikanter Zeiteffekt [F(2.69,266.32)=3.50, p=0.020] festgestellt werden.

Entsprechend der Verläufe des HDL-Cholesterins (s.o.) und des LDL-Cholesterins (s.o.) zeigte sich ein dem LDL-Cholesterin ähnlicher Verlauf des LDL/HDL-Quotienten. Die stärkste und einzige signifikante Absenkung in der post-hoc-Analyse konnte zwischen T-*1/2* und T+*1/2* festgestellt werden [t(99)=3.07, p=0.003].

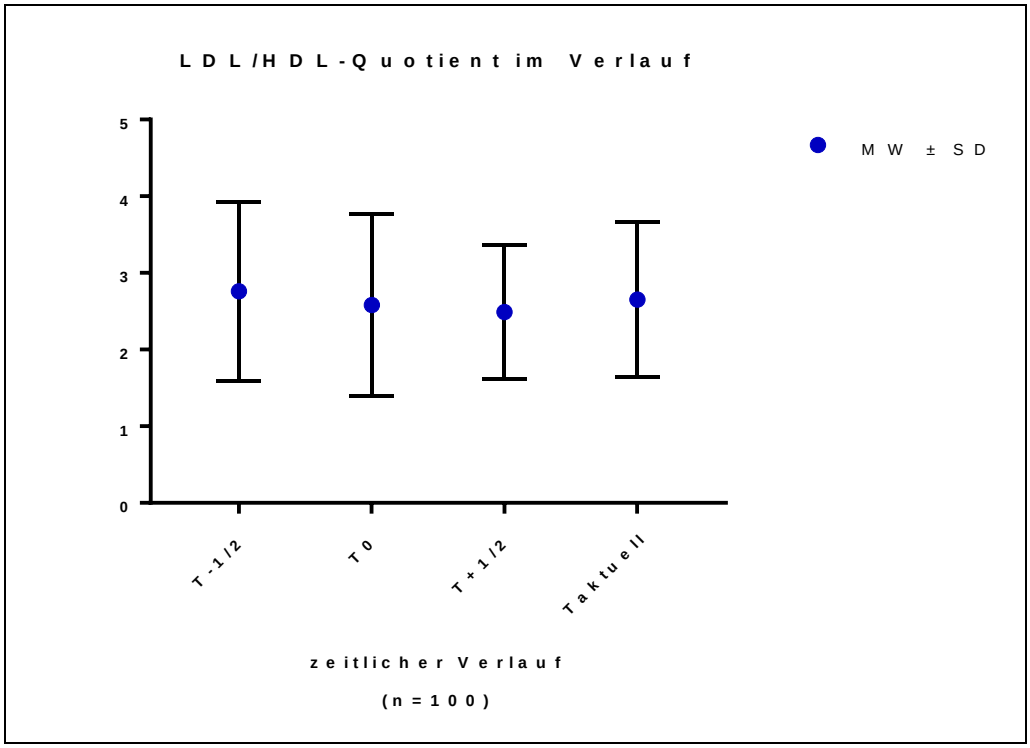


Abbildung 7: LDL/HDL-Quotient im Verlauf (Mittelwert ± Standardabweichung)

Lipoprotein(a)

Hinsichtlich der Lp(a)-Konzentration konnte über den gesamten Verlauf ein deutlich signifikanter Zeiteffekt dokumentiert werden [F(2.69, 241.91)=25.79, p<0.001]. So verdeutlichte sich in der post-hoc Analyse sowohl im Zeitraum der maximal tolerierbaren medikamentösen Therapie (T-*1/2* - T*0*) [t(90)=5.35), p<0.001] als auch unter der Lipidapherese für T-*1/2* - T+*1/2* [t(90)=7.30, p<0.001] und T-*1/2* - T*aktuell* [t(90)=6.53, p<0.001] eine signifikante Reduktion von Lp(a). Dabei fiel die stärkste Absenkung von 18.3% in den Zeitraum zwischen T-*1/2* und T*0*. Eine weitere Absenkung um 8.1% ergab sich seit Beginn der Apherese. Es lässt sich festhalten, dass ausgehend vom Zeitpunkt T-*1/2* und damit der optimal medikamentösen Einstellung, deutlich signifikante Absenkungen von Lp(a) über den gesamten Verlauf erzielt werden konnten. Ausgehend vom Start der Apherese (T*0*) konnten in der post-hoc Analyse unter Bonferroni-Korrektur (p<0.008) keine weiteren signifikanten

Absenkungen erzielt werden (T*0* - T+*1/2*: [t(90)=2.14, p=0.035] und T*0* - T*aktuell*: [t(90)=2.03, p=0.045]).

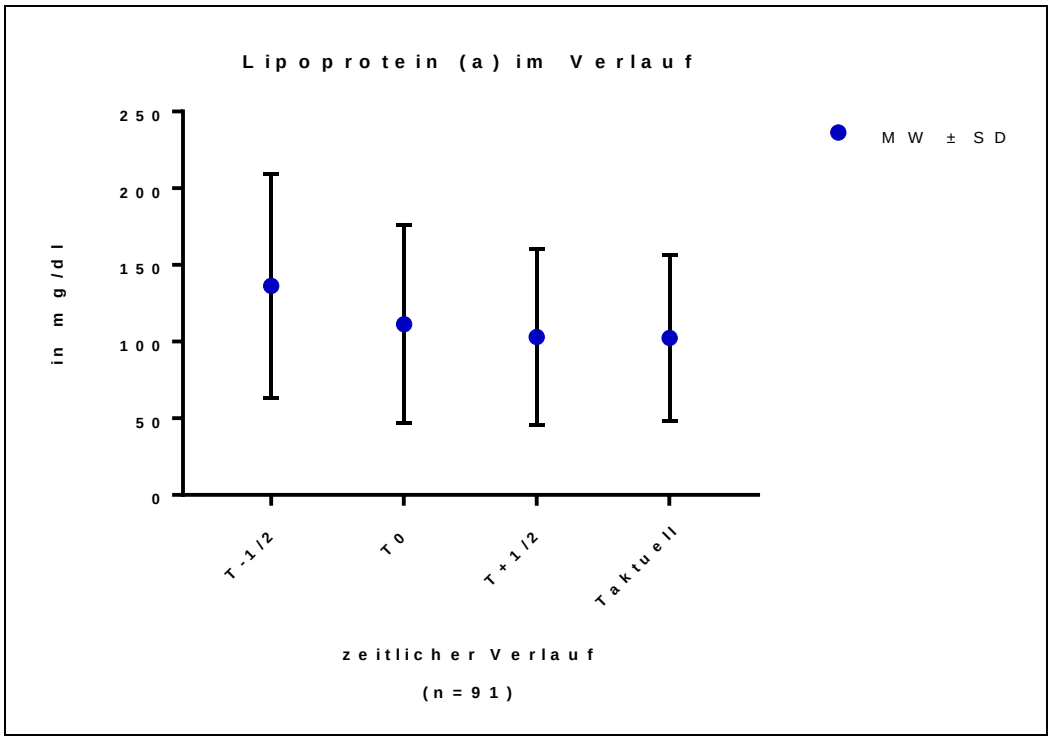


Abbildung 8: Lipoprotein(a) in mg/dl im Verlauf (Mittelwert ± Standardabweichung)

Triglyceride

Für die Triglyceride konnte kein signifikanter Zeiteffekt ausgemacht werden. Jedoch zeigte sich unter der Apherese eine minimale, aber stetige Konzentrationserhöhung. Jedoch ist auch in diesem Zusammenhang auf die möglichen Konzentrationsschwankungen aufgrund der nicht-nüchternen Blutentnahmen hinzuweisen (Catapano et al., 2017).

Fibrinogen

Hingegen ließ sich für das Fibrinogen (n=50) ein deutlich signifikanter Zeiteffekt [F(3, 147)=11.54, p<0.001] darstellen. Dabei zeigten sich in der Post-hoc-Analyse signifikante Absenkungen zwischen T-*1/2* - T*0* [t(49)=3.18, p=0.003], T-*1/2* - T+*1/2* [t(49)=4.77, p<0.001] und T-*1/2* - T*aktuell* [t(49)=6.04, p<0.001]. Ähnlich dem Verlauf des Lp(a)s konnten in der Post-hoc-Analyse unter Bonferroni-Korrektur (p<0.008) seit Beginn der Lipidapherese (T*0*) keine weitere signifikante Absenkung dokumentiert werden (T*0* - T*aktuell* [t(49)=2.08, p=0.043]).

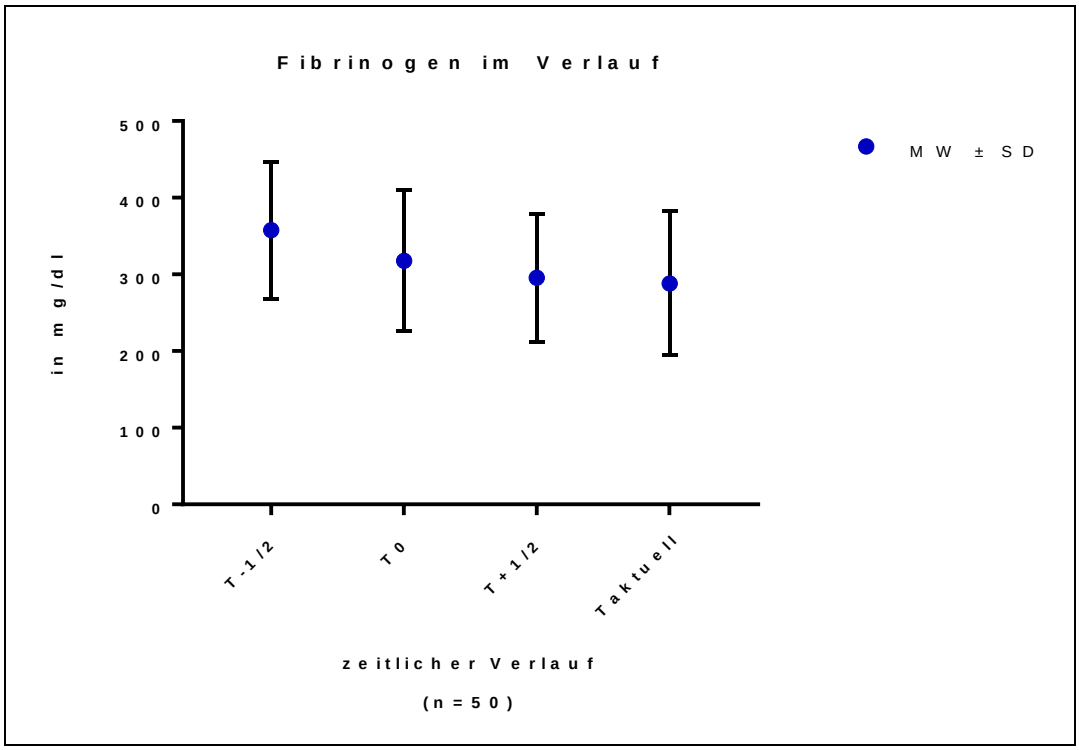


Abbildung 9: Fibrinogen in mg/dl im Verlauf (Mittelwert ± Standardabweichung)

3.3 Verlauf der Lipide in Abhängigkeit des Geschlechts, Diabetes mellitus, Gewichts und der Ereignispersonen

In den Subgruppenanalysen sollte der Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren Geschlecht, Diabetes mellitus und Gewicht auf die Lipide sowie auf den Verlauf der Apherese erhoben werden. Ein Einfluss auf die Apheresewirkung kann ggf. dann angenommen werden, wenn signifikante Unterschiede in den Subgruppen erst seit Beginn der Apherese auftreten. Zudem sollte veranschaulicht werden, ob und wie sich die Ereignispersonen (Personen mit mindestens einem Ereignis seit dem Beginn der Apherese) hinsichtlich der Lipide von den Patienten ohne Ereignis unterscheiden.

3.3.1 Verlauf der Lipide in Abhängigkeit des Geschlechts

In der Subgruppenanalyse hinsichtlich des Geschlechts konnten über den gesamten Verlauf signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede (Gruppeneffekte) der Lipidkonzentrationen festgestellt werden.

Dabei wiesen Frauen durchschnittlich signifikant höhere Konzentrationen des Gesamtcholesterins [$F(1)=5.39$, $p=0.022$] und HDL-Cholesterins [$F(1)=20.18$; $p<0.001$] auf (Tabelle 8).

Der Verlauf der Lipide unter medikamentöser und Apheresetherapie hingegen gestaltete sich für Männer und Frauen ähnlich.

Tabelle 8: Verlauf der Lipide in Abhängigkeit des Geschlechts

	Geschlecht	n	T-1/2	T0	T+1/2	T aktuell
Gesamt-Cholesterin *In mg/dl*	Männlich	59	198.83 ± 63.77	190.02 ± 59.52	189.93 ± 52.19	189.36 ± 61.77
	Weiblich	41	226.71 ± 73.77	210.41 ± 64.40	209.22 ± 48.53	216.32 ± 45.38
	p	-	0.047	0.106	0.064	0.014
HDL-Cholesterin *In mg/dl*	Männlich	59	**47.68 ± 14.31**	**48.69 ± 12.08**	**48.03 ± 9.56**	**45.97 ± 11.23**
	Weiblich	41	**58.37 ± 12.62**	**57.63 ± 13.95**	**57.73 ± 14.43**	**56.20 ± 12.55**
	p	-	**0.000***	**0.001***	**0.000***	**0.000***
LDL-Cholesterin *In mg/dl*	Männlich	60	128.20 ± 50.63	121.38 ± 46.92	120.07 ± 39.50	122.22 ± 47.01
	Weiblich	41	144.22 ± 62.62	133.44 ± 56.76	131.34 ± 38.89	139.12 ± 37.21
	p	-	0.160	0.247	0.159	0.057
LDL/HDL-Quotient	Männlich	60	2.85 ± 1.17	2.60 ± 1.00	2.55 ± 0.85	2.68 ± 1.07
	Weiblich	40	2.64 ± 1.17	2.55 ± 1.43	2.39 ± 0.90	2.61 ± 0.92
	p	-	0.385	0.831	0.369	0.742
Lp(a) *In mg/dl*	Männlich	55	132.87 ± 67.69	108.51 ± 64.30	99.49 ± 54.65	97.07 ± 45.25
	Weiblich	36	141.75 ± 80.79	115.86 ± 65.51	108.19 ± 61.02	110.64 ± 65.48
	p	-	0.573	0.598	0.480	0.283

Triglyceride *ln mg/dl*	Männlich	58	188.66 ± 136.37	184.81 ± 113.33	190.69 ± 74.08	202.45 ± 110.64
	Weiblich	42	155.57 ± 85.78	159.93 ± 103.22	170.95 ± 84.72	186.55 ± 89.01
	p	-	0.169	0.264	0.219	0.444
Fibrinogen *ln mg/dl*	Männlich	29	352.10 ± 98.17	312.41 ± 82.80	285.45 ± 76.43	275.03 ± 86.85
	Weiblich	21	364.95 ± 75.58	325.33 ± 105.94	309.95 ± 93.12	306.57 ± 102.38
	p	-	0.618	0.631	0.313	0.246

Die Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Die p beziehen sich auf die t-Tests nach durchgeführter ANOVA.
*Post-hoc besteht eine Signifikanz bei p<0.0125.

Gesamtcholesterin

In der Subgruppenanalyse konnte für das Gesamtcholesterin über den gesamten Verlauf ein signifikanter Gruppeneffekt [F(1)=5.39, p=0.022] verzeichnet werden. Auch die Kovariatenanalyse bezüglich des Alters [F(1)=5.52, p=0.021] und des BMIs [F(1)=6.05, p=0.016] konnte den signifikanten Gruppeneffekt weiterhin nachweisen.

Im Verlauf zeigte sich bei den Männern insgesamt ein konstanter Verlauf des Gesamtcholesterins. Die Frauen hingegen wiesen einen leicht abweichenden Verlauf mit einem Anstieg von T+*1/2* zu T*aktuell* auf (Tabelle 8). In der post-hoc-Analyse konnte der erwartete signifikante Unterschied in T*aktuell* unter Bonferroni-Korrektur (p<0.0125) jedoch nicht bestätigt werden [t(97.66)=-2.52, p=0.014].

HDL-Cholesterin

Das HDL-Cholesterin erwies sich sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen über den Gesamtverlauf als konstant. Dabei zeigten Frauen sowohl zu Beginn der Aufzeichnungen als auch im Verlauf ein signifikant höheres HDL-Cholesterin. Dies spiegelte sich auch in dem vorliegenden signifikanten Gruppeneffekt [F(1)=20.18; p<0.001] wider. Auch bei der angeschlossenen Kovariatenanalyse für das Alter [F(1)=20.64, p<0.001] und den BMI [F(1)=18.50, p<0.001] konnte der Gruppeneffekt nachgewiesen werden. In der post-hoc-Analyse wurde zudem zu jedem Zeitpunkt ein signifikanter Gruppenunterschied beobachtet (Tabelle 8).

3.3.2 Verlauf der Lipide in Abhängigkeit eines Diabetes mellitus

In diesem Fall wurde das Gesamtkollektiv nach dem Vorliegen eines Diabetes mellitus eingeteilt. Dabei zeigten die Subgruppen einen sich dem Gesamtkollektiv ähnelnden Verlauf der Parameter. Dennoch konnten zwischen den Subgruppen bezüglich einzelner Parameter z.T. signifikante Unterschiede festgestellt werden.

So waren die Fibrinogenkonzentrationen der Diabetiker signifikant höher als die der Referenzgruppe [F(1)=5.14, p=0.028].

Für das Gesamtcholesterin, LDL und Lp(a) zeigten beide Subgruppen ähnlich hohe Konzentrationen im Verlauf.

Tabelle 9: Verlauf der Lipide in Abhängigkeit eines Diabetes mellitus

	Diabetes mellitus	***n***	***T-1/2***	***T0***	***T+1/2***	***T aktuell***
Gesamt-Cholesterin *In mg/dl*	Nein	80	211.99 ± 73.50	198.69 ± 63.81	198.98 ± 52.54	199.17 ± 56.70
	Ja	20	203.35 ± 48.32	197.15 ± 56.08	193.30 ± 47.35	205.35 ± 59.26
	p	-	0.619	0.922	0.661	0.667
HDL-Cholesterin *In mg/dl*	Nein	78	53.41 ± 14.93	53.50 ± 13.64	53.41 ± 12.55	50.55 ± 12.36
	Ja	22	47.27 ± 12.35	48.32 ± 12.71	47.05 ± 12.13	48.77 ± 14.35
	p	-	0.081	0.114	0.037	0.567
LDL-Cholesterin *In mg/dl*	Nein	79	135.30 ± 60.93	126.67 ± 54.05	125.92 ± 40.68	128.30 ± 44.09
	Ja	22	132.55 ± 34.29	124.86 ± 40.44	120.05 ± 35.17	131.86 ± 44.13
	p	-	0.839	0.884	0.539	0.738

LDL/HDL-Quotient	Nein	78	2.72 ± 1.27	2.56 ± 1.29	2.47 ± 0.88	2.60 ± 0.97
	Ja	22	2.91 ± 0.71	2.66 ± 0.73	2.55 ± 0.83	2.85 ± 1.12
	p	-	0.510	0.730	0.706	0.296
Lp(a) *In mg/dl*	Nein	71	135.85 ± 72.70	111.89 ± 64.84	100.99 ± 54.72	102.92 ± 51.29
	Ja	20	138.30 ± 75.21	109.75 ± 65.00	109.85 ± 65.84	100.75 ± 65.05
	p	-	0.895	0.897	0.543	0.876
Triglyceride *In mg/dl*	Nein	79	173.99 ± 125.21	174.35 ± 118.75	179.30 ± 78.16	191.73 ± 95.19
	Ja	21	177.67 ± 90.89	174.38 ± 64.82	194.05 ± 82.60	210.95 ± 125.66
	p	-	0.900	0.999	0.449	0.445
Fibrinogen *In mg/dl*	Nein	41	347.34 ± 90.42	317.05 ± 77.71	**281.27 ± 73.38**	273.41 ± 83.46
	Ja	9	403.78 ± 66.73	321.44 ± 148.64	**361.67 ± 100.77**	356.00 ± 114.01
	p	-	0.084	0.933	**0.008***	0.015

Die Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Die p beziehen sich auf die t-Tests nach durchgeführte Analyse of variance (ANOVA)
*Signifikanz besteht p<0.0125

Fibrinogen

Wie oben erwähnt, ließ sich für das Fibrinogen ein signifikanter Gruppeneffekt über alle Zeitpunkte hinweg feststellen [F(1)=5.08, p=0.029]. Unter der Durchführung einer Kovariatenanalyse konnte weiterhin für das Alter [F(1)=4.86, p=0.033], jedoch nicht für den BMI [F(1)=3.85, p=0.056], ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. In der post-hoc-Analyse konnte bei T+*1/2* ein signifikanter Gruppenunterschied [t(48)=-2.78, p=0.008] dokumentiert werden. Insgesamt verzeichneten die Nicht-Diabetiker eine Absenkung des Fibrinogens von 21.3%, die Diabetiker dagegen lediglich von 11.8% des Ausgangswertes (T-*1/2* - T*aktuell*).

3.3.3 Verlauf der Lipide in Abhängigkeit des Gewichts

Da auch das Gewicht als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor gilt (Kröger et al., 2016), erfolgte auch hier eine Subgruppenklassifizierung.

Dabei wurde mittels Klassifikation der WHO 2000 (World Health Organization, 2000) zwischen normalgewichtigen Patienten (BMI <25 kg/m²) und Patienten mit einem BMI ≥25 kg/m² (Prä- und Adipositas) unterschieden (Tabelle 10).

Die Normalgewichtigen wiesen im Vergleich zu den Übergewichtigen durchschnittlich signifikant geringere Triglyceride auf. Im Gegensatz dazu fielen bei den Normalgewichtigen im Durchschnitt das Lp(a), das HDL und Fibrinogen höher aus. Ein signifikanter Unterschied konnte diesbezüglich jedoch nicht dargestellt werden.

Das LDL-Cholesterin zeigte bei beiden Subgruppen einen relativ konstanten Verlauf.

Tabelle 10: Verlauf der Lipide in Abhängigkeit des BMIs

	BMI ≥25 kg/m²	***n***	***T-1/2***	***T0***	***T+1/2***	***T aktuell***
Gesamt-Cholesterin *In mg/dl*	Nein	31	209.55 ± 62.56	193.90 ± 55.44	198.45 ± 51.40	211.94 ± 57.83
	Ja	69	210.58 ± 72.24	200.39 ± 65.11	197.57 ± 51.73	195.23 ± 56.23
	p	-	0,945	0,631	0,937	0,176
HDL-Cholesterin *In mg/dl*	Nein	31	54.39 ± 11.28	56.26 ± 12.06	55.23 ± 11.41	54.23 ± 12.70
	Ja	69	51.01 ± 15.79	50.61 ± 13.90	50.57 ± 13.03	48.33 ± 12.46
	p	-	0.287	0.053	0.089	0.032
LDL-Cholesterin *In mg/dl*	Nein	31	136.55 ± 48.85	118.32 ± 42.17	126.00 ± 38.25	137.00 ± 44.89
	Ja	70	133.89 ± 59.30	129.80 ± 54.65	124.04 ± 40.23	125.57 ± 43.32
	p	-	0.827	0.301	0.819	0.229
	Nein	31	2.58 ± 0.98	2.19 ± 0.94	2.35 ± 0.86	2.64 ± 1.02

LDL/HDL-Quotient	Ja	69	2.84 ± 1.24	2.76 ± 1.25	2.55 ± 0.87	2.66 ± 1.01
	p	-	0.305	0.026	0.300	0.953
Lp(a) *In mg/dl*	Nein	25	138.88 ± 58.94	119.16 ± 66.90	109.68 ± 60.97	117.32 ± 60.20
	Ja	66	135.44 ± 77.85	108.48 ± 63.87	100.38 ± 55.81	96.80 ± 51.15
	p	-	0.842	0.484	0.491	0.108
Triglyceride *In mg/dl*	Nein	32	142.59 ± 74.64	141.78 ±100.23	166.50 ± 70.34	180.34 ± 70.23
	Ja	68	189.90 ±131.98	189.69 ±110.80	189.88 ± 82.07	203.03 ±113.60
	p	-	0.062	0.040	0.168	0.302
Fibrinogen *In mg/dl*	Nein	13	376.85 ±110.45	319.85 ± 83.35	257.54 ± 74.40	300.92 ±113.16
	Ja	37	350.70 ± 80.48	317.14 ± 96.47	309.16 ± 83.71	283.84 ± 87.64
	p	-	0.366	0.929	0.055	0.578

Die Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Die p beziehen sich auf die t-Tests nach durchgeführter Analyse of variance (ANOVA).
*Signifikanz besteht bei p<0.0125

Triglyceride

Insgesamt konnte ein signifikanter Gruppeneffekt [F(1)=4.37, p=0.039] über den gesamten Verlauf für die Triglyceride ausgemacht werden. Dabei zeigten die Normalgewichtigen signifikant niedrigere Triglyceridkonzentrationen.

Der signifikante Unterschied konnte sowohl in der Kovariatenanalyse für das Alter [F(1)=2.78, p=0.099] als auch in der post-hoc-Analyse für T*0* [t(98)=-2.08, p=0.040] unter Bonferroni-Korrektur (p<0.0125) nicht mehr dargestellt werden.

3.3.4 Verlauf der Lipide in Abhängigkeit der Ereignispersonen

Unter diesem Aspekt wurde überprüft, ob die Ereignispersonen seit Apheresebeginn im Vergleich zu den Patienten ohne Ereignis einen abweichenden Verlauf hinsichtlich

der Lipide aufwiesen. Dabei zeigten die Ereignispersonen sowohl zu Beginn als auch im Verlauf höhere Lp(a)- und höhere Fibrinogen-Werte. Lediglich für das Fibrinogen stellte sich dieser Unterschied über den gesamten Verlauf als signifikanter Gruppeneffekt dar.

Tabelle 11: Verlauf der Lipide in Abhängigkeit der Ereignispersonen seit Beginn der Apherese

	Ereignis-person	n	T-1/2	T0	T+1/2	T aktuell
Gesamt-Cholesterin *In mg/dl*	Nein	50	209.32 ± 76.41	201.10 ± 70.73	196.88 ± 53.94	195.82 ± 59.08
	Ja	50	211.20 ± 61.64	195.66 ± 52.59	198.80 ± 49.19	205.00 ± 54.99
	p	-	0.893	0.663	0.853	0.423
HDL-Cholesterin *In mg/dl*	Nein	51	49.94 ± 13.15	50.86 ± 12.12	51.08 ± 10.44	49.61 ± 11.04
	Ja	49	53.27 ± 15.75	53.92 ± 14.86	52.98 ± 14.70	50.73 ± 14.44
	p	-	0.139	0.262	0.459	0.661
LDL-Cholesterin *In mg/dl*	Nein	51	135.65 ± 61.36	128.12 ± 57.77	124.84 ± 41.26	124.92 ± 44.45
	Ja	50	133.74 ± 50.72	124.40 ± 44.04	124.44 ± 37.93	133.32 ± 43.38
	p	-	0.865	0.717	0.959	0.339
LDL/HDL-Quotient	Nein	50	2.86 ± 1.15	2.61 ± 1.23	2.50 ± 0.81	2.57 ± 0.89
	Ja	50	2.66 ± 1.19	2.55 ± 1.57	2.47 ± 0.93	2.73 ± 1.11
	p	-	0.404	0.808	0.894	0.419
Lp(a) *In mg/dl*	Nein	45	128.40 ± 57.33	105.49 ± 47.85	89.93 ± 41.16	96.29 ± 47.64
	Ja	46	144.20 ± 85.28	117.22 ± 77.56	115.65 ± 67.27	108.46 ± 59.89

	p	-	0.302	0.389	0.031	0.287
Triglyceride *In mg/dl*	Nein	49	164.84 ± 89.07	173.16 ± 111.88	174.12 ± 67.38	195.33 ± 110.49
	Ja	51	184.29 ± 141.28	175.51 ± 107.99	190.35 ± 88.55	196.20 ± 94.10
	p	-	0.414	0.915	0.306	0.966
Fibrinogen *In mg/dl*	Nein	24	335.75 ± 92.10	305.33 ± 60.50	**263.87 ± 68.30**	264.38 ± 79.89
	Ja	26	377.58 ± 82.26	329.38 ± 114.38	**325.15 ± 87.21**	310.35 ± 101.94
	p	-	0.096	0.353	**0.008***	0.084

Die Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Die p beziehen sich auf die t-Tests nach durchgeführter ANOVA.
*Signifikanz besteht bei p<0.0125.

Fibrinogen

Bei der Betrachtung von Fibrinogen (n=50) konnte ein signifikanter Gruppeneffekt über den gesamten Verlauf nachgewiesen werden [F(1)=5.14, p=0.028]. Auch unter der Durchführung einer Kovariatenanalyse für das Alter [F(1)=4.59, p=0.037] und den BMI [F(1)=5.18, p=0.028] wurde die Signifikanz weiterhin bestätigt. In der post-hoc-Analyse verdeutlichte sich bei T+*1/2* ein signifikanter Gruppenunterschied [t(48)=-2.75, p=0.008].

3.4 Regressionsanalyse

Zur weiteren Untersuchung von Varianzanteilen möglicher Einflussfaktoren (Alter, BMI, Geschlecht, Diabetes mellitus) an den Laborparametern (Lipide und Fibrinogen) wurde eine schrittweise multiple lineare Regression zum Zeitpunkt T+*1/2* gerechnet. Dabei sollte der Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Konzentration relevanter Laborparameter seit Beginn der Apherese betrachtet werden, sodass für die Auswertung der Zeitpunkt T+*1/2* gewählt wurde. Es wurden folgende Prädiktorvariablen eingesetzt: Alter, BMI, Geschlecht und das Vorliegen von Diabetes mellitus. Es konnten signifikante Varianzanteile des LDL/HDL-Quotienten, HDL-Cholesterins und Fibrinogens aufgeklärt werden.

3.4.1 LDL/HDL-Quotient

Betrachtet man den LDL/HDL-Quotienten, so konnte der BMI zum Zeitpunkt T+*1/2* zu einem Varianzanteil von 5.5% beitragen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Regressionsanalyse des LDL/HDL-Quotienten zum Zeitpunkt T+1/2

Model I (n=109)	Kriterium	Prädiktorvariable	B	β	T	p	adj. R^2
Schritt I	LDL-HDL-Quotient	Konstante	1.06		1.95		
		BMI	0.05	0.25	2.70	0.008	0.055

3.4.2 HDL-Cholesterin

Auch hinsichtlich des HDL-Cholesterins konnten Variablen zur Varianzaufklärung gefunden werden. Neben dem Geschlecht konnten Diabetes mellitus und Alter als aufklärende Prädiktorvariablen festgestellt werden. Diese tragen zusammen zu einem Anteil von 20.7% der gesamten Varianz des HDL-Cholesterin-Spiegels bei. Hier wird deutlich, dass das weibliche Geschlecht und ein höheres Alter tendenziell mit höheren, das Vorliegen eines Diabetes mellitus hingegen mit niedrigeren HDL-Konzentrationen einhergingen (Tabelle 13).

Tabelle 13: Regressionsanalyse HDL-Cholesterin zum Zeitpunkt T+1/2

Model I (n=107)	Kriterium	Prädiktorvariable	B	β	T	p	adj. R^2
Schritt I	HDL-Cholesterin	Konstante	48.12		35.54		
		Geschlecht	8.49	0.35	3.88	0.000	0.117
Schritt II	HDL-Cholesterin	Konstante	49.89		34.66		
		Geschlecht	8.56	0.36	0.36	0.000	
		Diabetes mellitus	-6.86	-0.26	-2.94	0.004	0.177
Schritt III	HDL-Cholesterin	Konstante	37.83		6.77		
		Geschlecht	8.32	0.35	4.01	0.000	
		Diabetes mellitus	-6.92	-0.26	-3.02	0.003	
		Alter	0.22	0.19	2.23	0.028	0.207

3.4.3 Fibrinogen

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus und der BMI trugen zur Varianzaufklärung von 10.7% der Fibrinogenkonzentration bei. Dabei wird deutlich, dass die Patienten mit

einem Diabetes mellitus und/oder mit ansteigendem BMI erhöhte Fibrinogenkonzentrationen zeigten (Tabelle 14).

Tabelle 14: Regressionsanalyse Fibrinogen zum Zeitpunkt T+1/2

Model I (n=101)	Kriterium	Prädiktorvariable	B	ß	t	p	adj. R^2
Schritt I	Fibrinogen	Konstante	276.00		30.65		
		Diabetes mellitus	52.92	0.28	2.92	0.004	0.070
Schritt II	Fibrinogen	Konstante	163.61		3.24		
		Diabetes mellitus	47.77	0.25	2.67	0.009	
		BMI	4.19	0.22	2.26	0.026	0.107

3.5 Korrelation der Risikofaktoren

Neben der Subgruppenanalyse und der Regressionsanalyse, die den Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Lipide verdeutlichen sollten, wurde der Zusammenhang der Risikofaktoren untereinander ermittelt.

Dabei war eine signifikant negative Korrelation zwischen Alter und BMI festzustellen [r=-0.343, p<0.001]. Demnach korrelierte ein höheres Alter im Schnitt mit einem geringeren BMI.

Da das CRP als Marker für ein inflammatorisches Geschehen und damit Fortschreiten der Arteriosklerose stehen kann (Collaboration, 2012; Kröger et al., 2016), wurde dieser Faktor in der Studie auch betrachtet. Da der Parameter jedoch nicht in ausreichendem Maße bei den Routineuntersuchungen erfasst wurde, konnte der direkte Einfluss der Apherese nicht dokumentiert werden. Trotzdem konnte mittels Korrelationsanalysen nach Pearson der Zusammenhang zwischen CRP und den Lipiden ermittelt werden. Dabei korrelierte das CRP signifikant positiv mit Fibrinogen zum Zeitpunkt T*aktuell* [r= 0.401, p=0.001].

3.6 Kardiovaskuläre Ereignisrate

Abschließend wurde die kardiovaskuläre Ereignisrate vor und nach Beginn der Apherese analysiert. Dabei wurde erneut überprüft, ob kardiovaskuläre Risikofaktoren einen Einfluss auf die Ereignisrate und den Erfolg der Lipidapherese ausüben.

Neben der Betrachtung der jährlichen Ereignisrate wurde eine Analyse zur jährlichen Verteilung der Ereignisse von Beginn bis zum Ende der Datenaufzeichnung erstellt.

Zudem wurde dokumentiert, wie viele Patienten nach Beginn der Apherese ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis erlitten.

3.6.1 Anzahl der Ereignisse vor und nach dem Beginn der Apherese

Neben der Verlaufsanalyse der Laborparameter unter der Lipidapherese wurde auch die Ereignisrate vor und nach Apheresebeginn untersucht.
Dabei zeigte sich eine signifikant geringere Ereignisrate [$t(108)=10.25$, $p<0.001$] seit Beginn der Apherese. Insgesamt konnte die mittlere Anzahl der Ereignisse von 3.53 ± 2.32 vor auf 1.09 ± 1.52 nach Beginn der Apherese gesenkt werden. Über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet verringerte sich die jährliche Ereignisrate um 56.5% von 0.71 auf 0.40 (Tabelle 15).

Tabelle 15: Anzahl der Ereignisse vor und nach dem Beginn der Apherese

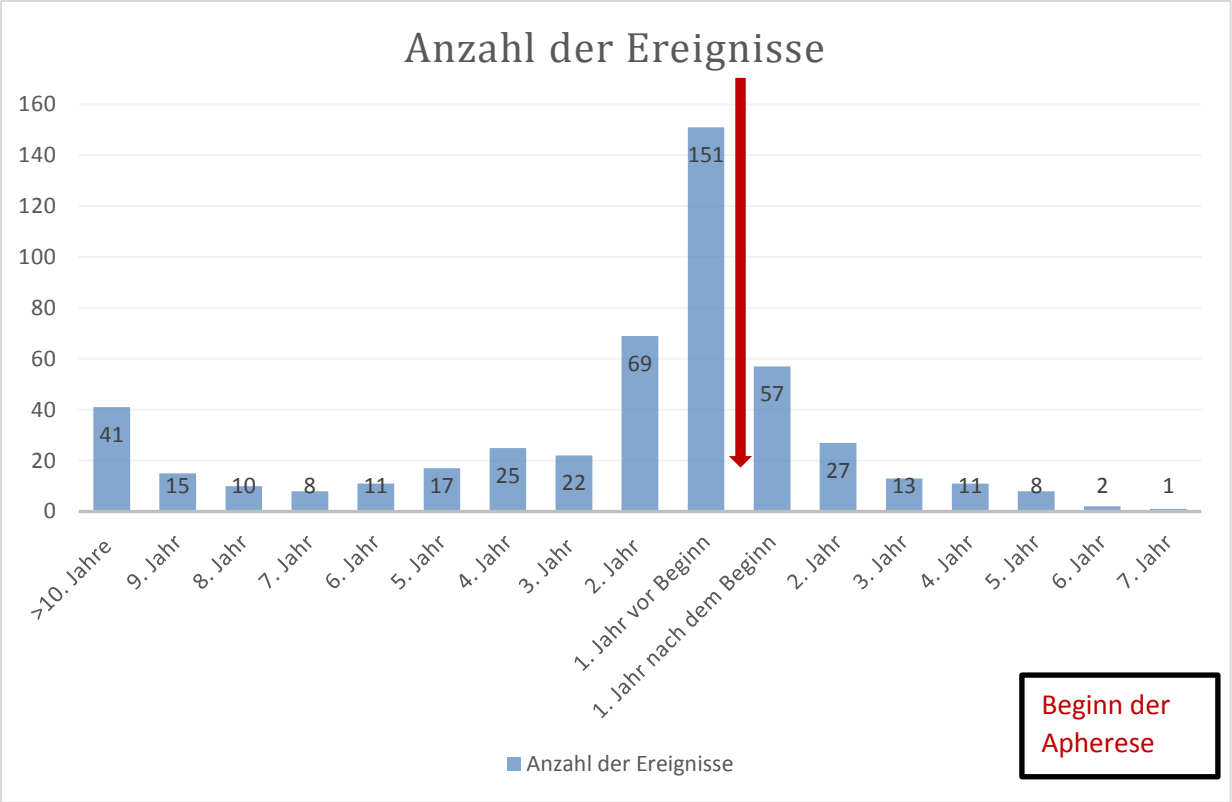
	Anzahl der Ereignisse vor Apheresebeginn	***Anzahl der Ereignisse nach Apheresebeginn***
N	109	109
Mittelwert ± Std.	3.53 ± 2.32	1.09 ± 1.52
Summe	385*	119**
Ereignisrate pro/Jahr	0.71	0.40
* in 542.58 Beobachtungsjahren vor dem Beginn der Apherese		
** in 297.17 Beobachtungsjahren nach dem Beginn der Apherese		

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungs- bzw. Therapiedauer (60.9 ± 61.8 Monate vor und 33.0 ± 22.1 Monate nach Apheresebeginn) wurde die Ereignisrate zusätzlich in Zeitintervallen eingeteilt.
Bei der Auswertung der einzelnen Beobachtungsintervalle ließen sich Absenkungen der kardiovaskulären Ereignisrate von bis zu 63% (y-2 vs. y+2) dokumentieren (Tabelle 16). Da die Patienten durchschnittlich 2 ½ Jahre seit Beginn der Apherese beobachtet wurden, kommt der Betrachtung dieses Intervalls (y-2 vs. y+2) eine besondere Bedeutung zu.

Tabelle 16: Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate in Relation der gewählten Intervalle

y- vs. y+	*Anzahl der Ereignisse (y- vs. y+)*	*Δ, %*
y-1 vs. y+1	151 vs. 57	-62.3
y-2 vs. y+2	226 vs. 84	-62.8
y-3 vs. y+3	242 vs. 97	-59.1
y-4 vs. y+4	267 vs. 108	-59.6
y-5 vs. y+5	284 vs. 116	-59.2
y-6 vs. y+6	295 vs. 118	-60.0
y-: Jahre vor Apheresebeginn; y+: Jahre nach Apheresebeginn		

Analysiert man die Anzahl der Ereignisse verteilt auf die Jahre, so konnten die höchsten Ereignisraten in den beiden Jahren vor Beginn der Lipidapherese festgestellt werden. Seit Apheresebeginn konnte ein stetiger Abfall der Ereignisrate dokumentiert werden (Abbildung 9). Die meisten Ereignisse seit Apheresebeginn waren innerhalb der ersten zwei Jahre zu verzeichnen (Abbildung 9).



Insgesamt gab es 385 Ereignisse vor und 119 Ereignisse nach dem Apheresebeginn.
Von den 385 Ereignissen vor dem Apheresebeginn konnten 369 zeitlich zugeordnet werden.
Abbildung 10: Ereignisrate pro Jahr vor und nach Beginn der Apherese

3.6.2 Subgruppenanalyse bezüglich der Ereignisrate

Um den Einfluss unterschiedlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Ereignisrate und den Effekt der Apherese zu ermitteln, wurden erneut Subgruppenanalysen durchgeführt. Neben den Risikofaktoren, die in der Subgruppenanalyse und Regressionsanalyse bezüglich der Lipide durchgeführt wurden (Geschlecht, Adipositas, Diabetes mellitus), wurden weitere Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Harnsäureerhöhung, Statinunverträglichkeit, familiäre Belastung und isolierte Lp(a)-Erhöhung bezüglich ihres Einflusses auf die Ereignisrate überprüft.

Dabei ließen sich für die Statinunverträglichkeit signifikante Gruppeneffekte [F(1)=3.99, p=0.048] feststellen. Betrachtet man die Anzahl der Ereignisse vor bzw. seit Beginn der Apherese, so konnte ein signifikanter Gruppenunterschied [t(106)=2.44, p=0.017] nach Beginn aufgezeigt werden (Tabelle 16). Dabei zeigte sich bei den Patienten mit einer Statinunverträglichkeit eine signifikant geringere Ereignisrate als bei den Patienten ohne Statinunverträglichkeit.

Tabelle 17: Ereignisrate in Abhängigkeit einer Statinunverträglichkeit

Statin-unverträglichkeit		***Anzahl der Ereignisse vor Apheresebeginn***	***Anzahl der Ereignisse nach Apheresebeginn***
keine Statin-unverträglichkeit	n	76	76
	Mittelwert ± Std.-Abw.	3.74 ± 2.54	1,28 ± 1,69
	Anzahl der Ereignisse/Jahr	0.72	0.46
Statin-unverträglichkeit	n	32	32
	Mittelwert ± Std.-Abw.	3.09 ±1.67	0.66 ± 0.94
	Anzahl der Ereignisse/Jahr	0.65	0.26
Vergleich der Mittelwerte	p	0.191	0.017*

p bezieht sich auf die durchgeführten t-Tests
*Signifikanz besteht bei p<0.025

3.6.3 Regressionsanalyse bezüglich der Ereignisrate

Um weitere Einflussfaktoren hinsichtlich der Ereignisrate zu ermitteln, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Da die Ereignispersonen signifikant höhere

Fibrinogen-Konzentrationen vorwiesen (Tabelle 11), wurde im Umkehrschluss Fibrinogen als Prädiktorvariable getestet. Dabei zeigte sich, dass Fibrinogen mit 8.5% signifikant zur Varianzaufklärung der Ereignisrate beiträgt (Tabelle 17).

Tabelle 18: Regressionsanalyse der Ereignisrate nach dem Apheresebeginn zum Zeitpunkt T+1/2

Model I (n=102)	Kriterium	Prädiktorvariable	B	ß	t	P	adj. R^2
Schritt I	Ereignisrate	Konstante	-.33		-.68		
		Fibrinogen	0.05	0.31	3.22	0.002	0.085

3.6.4 Anzahl der Personen mit einem Ereignis seit Apheresebeginn

Neben der Betrachtung der gesamten Ereignisrate wurde zudem überprüft, wie viele Patienten mindestens ein erneutes Ereignis nach Beginn der Lipidapherese erlitten. Dabei ließ sich seit dem Beginn der Apherese eine Reduktion der Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis von 99.1% (ein Patient wurde primär präventiv behandelt) auf 52.3% feststellen (Abbildung 10). Damit ist die Reduktion der Anzahl der Personen mit mindestens einem Ereignis höchst signifikant [$Chi^2(1)=49.02$, $p<0.001$].

Bei dem 13-jährigen Patienten, der primärpräventiv bei homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie und Lp(a)-Erhöhung behandelt wurde, kam es auch im Verlauf zu keinem kardiovaskulären Ereignis.

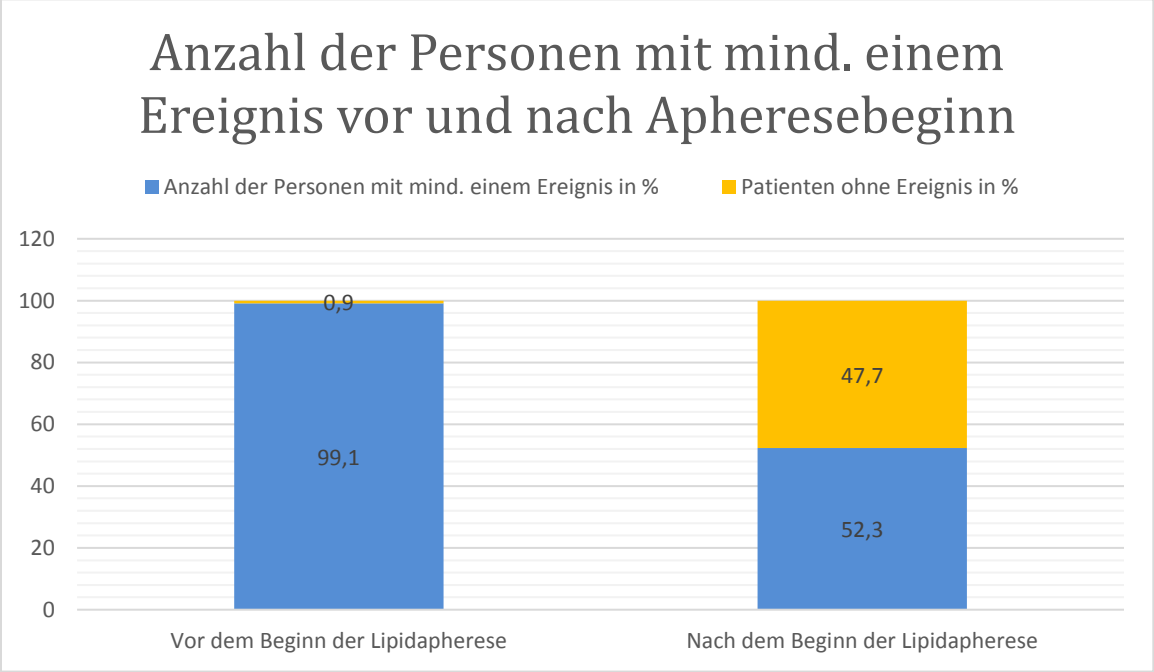


Abbildung 11: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis vor und nach Beginn der Apherese

4 DISKUSSION

In unserer monozentrischen Studie konnte eine signifikante Reduktion der (kardio-) vaskulären Ereignisrate unter Apherese bei langfristig nur geringfügig beeinflusstem Lipidprofil dokumentiert werden. Da der Fokus auf den langfristigen Auswirkungen der Lipidapherese lag, wird auf die beschriebene effektive Senkung von LDL und Lp(a) um nahezu 70% durch die einzelne Aphereseeinheit nicht weiter eingegangen (Leebmann et al., 2013a). Des Weiteren wurden nicht - wie bei Heigl und Leebmann - Intervalllevel ($C_{interval\ mean} = C_{min} + 0.73\ (C_{max} – C_{min})$) aus den Konzentrationen vor (C_{max}) und nach (C_{min}) der Aphereseeinheit ermittelt, sondern die Laborparameter direkt vor der Aphereseeinheit berücksichtigt (Heigl et al., 2015a; Leebmann et al., 2013). Unserer Ansicht nach konnte dadurch bestmöglich die von den Herstellern postulierte langfristige, schrittweise Absenkung relevanter Laborparameter überprüft werden (Abbildung 5), (Fresenius medical care, 2005). Da die Werte in den Daten der Pro(a)-LiFe study direkt vor der Apherese (C_{max}) auch tabellarisch angegeben wurden, konnte ein Vergleich mit diesen Daten durchgeführt werden (Leebmann et al., 2013). Bei Heigl wurden zwar auch die Laborparameter unmittelbar vor (C_{max}) und nach (C_{min}) der Aphereseeinheit angeben, jedoch analysiert er die Daten je nach Subgruppen (isolierte Lp(a)- bzw. Hypercholesterinämie) getrennt (Heigl et al., 2015a). Zusätzlich bezieht sich Heigl lediglich auf die LDL- und Lp(a)-Konzentrationen (Heigl et al., 2015a). Es ist anzumerken, dass die langfristigen Veränderungen der Laborparameter unter der Apherese sowohl durch Intervalllevel als auch im Rahmen der Werte direkt vor der Apheresesitzung (C_{max}) beurteilt werden können, jedoch sollte ein direkter Vergleich vermieden werden. Unter dem Aspekt der langfristigen Veränderungen der Laborparameter konnten besonders für das HDL, Lp(a) und Fibrinogen ähnliche Ergebnisse wie von Heigl und der Pro(a)-LiFe study group ermittelt werden (Heigl et al., 2015a; Leebmann et al., 2013a). Jedoch zeigten sich auch abweichende Verläufe, wie die Auswertung des LDL verdeutlicht.

Durch die langfristige Beobachtung vor und seit Apheresebeginn konnten zusätzlich Vergleiche zwischen der primär medikamentösen Therapie und der medikamentösen Therapie in Kombination mit der Lipidapherese hinsichtlich der Lipide und der kardiovaskulären Ereignisrate erfolgen.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass Variablen wie Geschlecht, Gewicht oder Diabetes mellitus auf die Apheresewirkung und damit den Verlauf der Lipide unter der

Therapie keinen, dagegen auf die Konzentration einzelner Laborparameter einen deutlichen Einfluss ausüben. Abschließend konnte neben der signifikanten Senkung der Ereignisrate auch die signifikante Reduktion der Ereignispersonen (Personen mit mindestens einem Ereignis) durch die Apherese bewiesen werden.

4.1 Durchführung der Studie

Diese Studie setzt sich umfassend mit den Auswirkungen der konservativen (medikamentösen) und invasiven (Lipidapherese) Therapieoptionen bei Dyslipidämien auseinander. Um einen Vergleich zwischen der konservativen, medikamentösen Therapie und der invasiven Therapie (medikamentöse Therapie in Kombination mit der Lipidapherese) zu erhalten, wurden die klinischen und laborchemischen Patientendaten vor und nach dem Beginn der Apherese erfasst. Da viele Patienten hinsichtlich der ersten beiden Kontrollzeitpunkte (T-*1/2* und T*0*) retrospektiv erfasst wurden, resultierte daraus besonders zu diesen Kontrollzeitpunkten eine z.T. unvollständige Datenlage.

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass nur die Patienten in die statistische Analyse mittels ANOVA eingeschlossen wurden, bei denen zu jedem Kontrollzeitpunkt der jeweilige Laborwert vorlag. Dies führte besonders im Hinblick auf die Auswertung von Fibrinogen zu einem hohen Verlust der auszuwertenden Patientenanzahl.

Ein weiterer bedeutender Aspekt dieser Studie ist, dass die Laborwerte zur besseren Verträglichkeit der Apherese und zur Vermeidung zusätzlicher Blutentnahmen im nicht-nüchternen Zustand abgenommen wurden. Laborchemisch beeinflusst dies die Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterinspiegel nur gering, die Triglyceridkonzentrationen können darunter jedoch signifikante Schwankungen annehmen (Catapano et al., 2017; Mihas et al., 2011). Dieser Aspekt muss in der Auswertung der Triglyceride berücksichtigt werden. Trotz der ESC-Richtlinie (Catapano et al., 2017) wurde somit auf die präzisere Blutentnahme im nüchternen Zustand verzichtet.

4.2 Verlauf der Lipide vor und nach dem Beginn der Lipidapherese

In den bisher durgeführten Studien wurde bis zuletzt vorwiegend von der effektiven Senkung von LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) durch die Lipidapherese berichtet (Heigl et al., 2015a; Leebmann et al., 2013a). Zusätzlich konnte in einigen Studien die

Senkung von Fibrinogen und CRP dokumentiert werden (Jaeger et al., 2009). Laut Hersteller und einiger Studien konnte für das HDL-Cholesterin unter der Lipidapherese ein konstanter Verlauf nachgewiesen werden (Fresenius medical care, 2018; Leebmann et al., 2013b; Rosada et al., 2014). Diese Aussage deckt sich mit den Beobachtungen unserer Studie. Die Triglyceride hingegen zeigten in der Pro(a)-LiFe study als auch in unserer Studie eine zwar nicht signifikante, jedoch insgesamt stetige Konzentrationserhöhung seit Beginn der Apherese (Leebmann et al., 2013b).

Da die HDL-Verminderung ein wichtiger atherosklerotischer Risikofaktor ist, würde ggf. ein Absinken der Konzentration mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen (American Heart Association, 2017a; Catapano et al., 2017). Umso bedeutender ist die Beobachtung, dass sich das HDL unter der Apherese als konstant erweist. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass auch die Triglyceride signifikant mit der Atherosklerose bedingten kardiovaskulären Erkrankung assoziiert sind (American Heart Association, 2017c; Assmann et al., 1992). Zwar zeigte sich der Anstieg der Triglyceride unter der Apherese als nicht signifikant, jedoch sollten diese regelmäßig kontrolliert und in der Therapieanpassung berücksichtigt werden.

Um Konzentrationsschwankungen hinsichtlich der Triglyceride zu vermeiden, sollten ggf. weitere Blutentnahmen im nüchternen Zustand angeschlossen werden.

Dennoch deutete sich an, dass die Lipiapherese für die Therapie von Hypertriglyceridämien keine effektive Option darstellt.

Das Gesamtcholesterin erwies sich in unserer Studie seit Beginn der Apherese, ähnlich den Daten der Pro(a)-LiFe study, als konstant.

Die langfristige signifikante Senkung von LDL nach Beginn der Apherese, wie von Heigl (langfristige Senkung der LDL-Intervallkonzentration um 32.1%) und von den Herstellern postuliert (Abbildung 5), (Fresenius medical care, 2005), konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden (Heigl et al., 2015a). Wir beobachteten eine Senkung des LDL-Cholesterins von T-*1/2* zu T*0*. Diese ist am ehesten durch die optimale medikamentöse Therapie und die Lebensstilmodifikation zu erklären (Catapano et al., 2017; K. G. Parhofer, 2016). Der Umstand, dass das LDL-Cholesterin nach Beginn der Apheresetherapie einen relativ konstanten Verlauf annahm, lässt sich mit folgendem Ansatz erklären: Durch die einzelne Apheresesitzung (in unserer Studie nicht weiter berücksichtigt) kann das LDL-Cholesterin zunächst um 60% (Rosada et al., 2014) oder wie bei der Pro(a)-LiFe study um 67±10.2% (Leebmann et al., 2013a) gesenkt werden. Im therapiefreien Intervall kann die Konzentration innerhalb einer Woche z.T. sogar

über den Ausgangswert hinaus wieder ansteigen (Rosada et al., 2014). Betrachtet man in den Daten von Leebmann und Heigl nicht das Intervalllevel, sondern das LDL direkt vor der Apherese (C_{max}), so lässt sich ein unserer Studie ähnlicher Verlauf erkennen (Heigl et al., 2015a; Leebmann et al., 2013).

Hingegen konnten wir für das Lipoprotein(a) eine signifikante Senkung von T-*1/2* zu T*aktuell* um insgesamt fast 25% nachweisen. Zwar lässt sich ein ähnlicher Verlauf von Lp(a) in den Daten der Pro(a)-LiFe study group und von Heigl finden, jedoch sind die beschriebenen Absenkungen seit Beginn der Apherese deutlich stärker (Heigl et al., 2015a; Leebmann et al., 2013b). In unserer Studie zeigte sich die größte Senkung (um 18.3%) von T-*1/2* zu T*0* und damit vor Beginn der Apherese ($p<0.001$). In diesem Zeitraum erfolgte ein intensiver Patientenkontakt, die optimale von den Patienten tolerierbare medikamentöse Einstellung mit Statinen, Nicotinsäurederivaten, Tredaptiven, Omega-3-Fettsäuren, Fibraten sowie eine Lebensstilanpassung. Vor dem Hintergrund, dass viele Studien von einer nicht ausreichenden Wirkung durch Lebensstilmodifikation und medikamentöse tolerierbare Therapie berichten (Fischer et al., 2014), ist die bei uns erreichte signifikante Absenkung vor Apheresebeginn interessant. Dabei schreibt Fischer, dass die Gabe von Statinen, Fibraten, Anionenaustauscherharzen oder Ezetimib zu keiner signifikanten Senkung der erhöhten Lp(a) Konzentrationen führe (S. Fischer et al., 2014). Lediglich den Nikotinsäurederivaten und den Tredaptiven räumt er eine Senkung der Lp(a)-Spiegel um 20-30% ein (S. Fischer et al., 2014). Hingegen beschreibt Vavlukis, dass Statine die Lp(a)-Konzentration verringern können, jedoch in Abhängigkeit des Wirkstoffs in ihrer Wirkung sehr variabel seien (Vavlukis et al., 2016).

Es lässt sich festhalten, dass in unserer Studie in dem Zeitraum vor der Apherese unter der lipidsenkenden Medikation (T-*1/2* zu T*0*) eine signifikante Senkung der Lp(a)-Konzentration erzielt wurde. Dabei kamen neben Statinen auch Nicotinsäurederivate und Tredaptive zum Einsatz. Durch welches Medikament die Senkung der Lp(a)-Konzentration in unserem Kollektiv zustande kam, kann jedoch nicht mit Sicherheit gesagt werden.

Trotz der deutlichen Absenkung von Lp(a) von T-*1/2* zu T*0* befanden sich die Lp(a)-Konzentrationen noch weit über dem Normwert, sodass aufgrund des weiterhin bestehenden kardiovaskulären Progresses eine Lipidapherese indiziert und gerechtfertigt war. Um den Einfluss der Apherese auf das Lp(a) verifizieren zu können, wurde in der post-hoc-Analyse auch die Absenkung von Lp(a) seit Beginn der

Apherese (T*0*) betrachtet. Ausgehend von diesem Zeitpunkt (T*0*) zeigte sich eine Reduktion von Lp(a), welche sich jedoch als nicht signifikant darstellte. Ähnlich wie bei dem LDL-Verlauf lässt sich dies durch den Anstieg im therapiefreien Intervall erklären. Entscheidend ist jedoch, dass eine signifikante Senkung über den gesamten Verlauf und die Tendenz zur langfristigen schrittweisen Reduktion nachgewiesen werden konnte. Zudem muss darauf hingewiesen werden, dass die medikamentöse Therapie für die Lp(a)-Senkung aktuell sehr begrenzt ist und seitdem Niacin vom Markt genommen wurden, lange kein effektives Lp(a)-senkendes Medikament zur Verfügung stand (S. Fischer et al., 2014). Zwar wurde ein signifikanter Effekt durch die PCSK9-Inhibitoren beschrieben (Berthold et al., 2013), in Anbetracht der begrenzten Therapiemöglichkeiten kommt jedoch weiterhin der Lipidapherese, besonders bei der isolierten Lp(a)-Erhöhung, ein besonderer Stellenwert zu (S. Fischer et al., 2014; Heigl et al., 2015a).

Ein weiterer Faktor der Lipidapherese ist die in unserer Studie beschriebene signifikante Senkung von Fibrinogen ($p<0.001$). Diese stimmt mit den Daten der Pro(a)-LiFe study group überein (Leebmann et al., 2013a). Da Fibrinogen als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor beschrieben wurde (Kröger et al., 2016), liegt die Überlegung nahe, dass sich die Senkung von Fibrinogen positiv auf die kardiovaskuläre Ereignisrate auswirkt. Jaeger dagegen postuliert, dass genau dieser Effekt nicht nachgewiesen werden konnte und somit eine Senkung von Fibrinogen nicht mit einer Senkung der MACE (Major adverse cardiovascular events) einherging (s. 4.4.2 Ereignispersonen und Lipide), (Jaeger et al., 2009).

Auch hier ist auf die von der ANOVA erfassten Patientenzahl (n=50) hinzuweisen.

In unserer Studie konnte auch ein Zusammenhang zwischen der Fibrinogenkonzentration und der Ereignisrate (zum Zeitpunkt T+*1/2* (n=102)) mittels Regressionsanalyse dargestellt werden. Dabei trug Fibrinogen einen signifikanten Anteil zur Varianzaufklärung der Ereignisrate bei.

Abschließend sollte der Effekt der Apherese auf den Entzündungsmarker CRP ermittelt werden. Die CRP-Konzentrationen können den entzündlichen Progress der Arteriosklerose vorhersagen und somit als Biomarker fungieren (Kröger et al., 2016). Da die Daten für den Parameter CRP in unserer Studie nicht in ausreichendem Maße vorlagen, konnte der direkte Effekt der Lipidpaherese auf das CRP nicht eindeutig festgestellt werden. Jedoch zeigte sich eine positive Korrelation von Fibrinogen und CRP. Unter der Annahme, dass sich diese Korrelation über den Verlauf als konstant

erweist, könnte durch die in unserer Studie dokumentierte effektive Reduktion von Fibrinogen auch eine Senkung von CRP induziert worden sein.
In diesem Zusammenhang könnte, wie bei Wieland, durch die Reduktion von CRP ein antiinflammatorischer und plaquestabilisierender Effekt der Apherese vorliegen (Wieland et al., 2002).

4.2.1 Verlauf der Lipide hinsichtlich der Risikofaktoren Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus und Alter

In den Subgruppenanalysen zeigte sich, dass Frauen, Diabetiker und Patienten mit einem BMI ≥25 kg/m² tendenziell schlechtere Lipidkonstellationen aufwiesen.
Dennoch ließ sich ein ähnlicher Verlauf der Lipide unter Apherese für alle Subgruppenanalysen feststellen, sodass eine Beeinflussung der Apheresewirkung durch die kardialen Risikofaktoren nicht angenommen werden kann. Lediglich bei den Diabetikern wurde eine geringe langfristige Absenkung von Fibrinogen dokumentiert.

Verlauf der Lipide hinsichtlich des Geschlechts

Da sich der Verlauf der Parameter bei Frauen und Männern unter Apherese sehr ähnlich entwickelte, konnten keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in den Therapieergebnissen der Apherese dokumentiert werden. Frauen wiesen jedoch sowohl vor Beginn als auch unter der Therapie insgesamt höhere Werte für das Gesamtcholesterin und das HDL-Cholesterin auf. Signifikant höhere Konzentrationen zu jedem Zeitpunkt zeigten sich jedoch lediglich beim HDL-Cholesterin. Dieser Unterschied konnte in der für HDL durchgeführten Regressionsanalyse ebenfalls bestätigt werden. Auch hier zeigt sich, dass das Geschlecht zu einem signifikanten Anteil der Varianz in den HDL-Konzentrationen beiträgt (11.7%). Dabei geht das Vorliegen des weiblichen Geschlechts mit tendenziell höheren HDL-Konzentrationen einher. Dies deckt sich mit der Annahme, dass Frauen scheinbar zu einem höheren HDL-Spiegel tendieren (American Heart Association, 2017b).

Verlauf der Lipide hinsichtlich eines Diabetes mellitus

Anders als erwartet (siehe 1.1.2.3 Hypertriglyceridämie und 1.1.2.4 HDL-Erniedrigung), zeigten Diabetiker in unserer Studie in der Subgruppenanalyse keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich des HDL-Cholesterins und der

Triglyceride. Jedoch konnte zum Zeitpunkt T+*1/2* eine Tendenz zu unterschiedlichen HDL-Konzentrationen bei den Diabetikern dokumentiert werden. Diese Tendenz konnte auch in der Regressionsanalyse bestätigt werden. Dabei fiel auf, dass das männliche Geschlecht bei gleichzeitigem Vorliegen eines Diabetes mellitus mit einem niedrigeren HDL-Cholesterin einhergeht. Außerdem leistet der Diabetes mellitus neben dem Geschlecht und dem Alter einen Beitrag von insgesamt 20.7% zur Varianzaufklärung des HDLs. Dies spiegelt sich in der Annahme wider, dass ein Diabetes mellitus einen negativen Einfluss auf das HDL-Cholesterin ausüben kann (American Heart Association, 2017b; Rader et al., 2016).

Die Triglyceridspiegel der Diabetiker waren zwar tendenziell höher, ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht erfasst werden. Somit konnte der beschriebene negative Einfluss von Diabetes mellitus auf die Triglycerid- und HDL-Konzentration (A. von Eckardstein, 2012) durch unsere Beobachtungen nur begrenzt bestätigt werden.

Die Beobachtung, dass sich keine signifikanten Unterschiede in der Subgruppenanalyse der Diabetiker bezüglich des LDL-Cholesterins ergaben, ist bekannt. So wird davon berichtet, dass die LDL-Cholesterin-Spiegel bei Diabetikern häufig durchschnittlich seien, die LDL-Partikel aber kleiner und dichter (Small-dense-LDL) und deshalb mit einem erhöhten atherogenen Potential verknüpft seien (Hanefeld et al., 2013; Kröger et al., 2016).

Der einzige signifikante Gruppenunterschied über den gesamten Verlauf konnte für Fibrinogen ausgemacht werden (p=0.029). Dabei wiesen Diabetiker sowohl zu Beginn als auch im Verlauf höhere Fibrinogen-Konzentrationen auf, ein signifikanter Unterschied zeigte sich zum Zeitpunkt T+*1/2* (p=0.008). Entscheidend ist hier, dass bei Nicht-Diabetikern das Fibrinogen stetig gesenkt werden konnte. Demgegenüber zeigt sich bei den Diabetikern zwar insgesamt eine Absenkung, jedoch fällt diese verhältnismäßig nicht so stark aus wie bei den Nichtdiabetikern. Am ehesten ist dieser Umstand damit zu erklären, dass die Patienten mit Diabetes mellitus zu erhöhten Fibrinogenkonzentrationen neigen (Carr, 2001). Diese Annahme kann durch die durchgeführte Regressionsanalyse zur Varianzaufklärung von Fibrinogen unterstrichen werden. Dabei konnte eine Varianzaufklärung der Fibrinogenkonzentrationen von 7% durch Diabetes mellitus allein und von 10.7% durch Diabetes mellitus und erhöhten BMI ermittelt werden. Somit war vor allem das Vorliegen eines Diabetes mellitus mit signifikant höheren Fibrinogenwerten assoziiert.

Verlauf der Lipide hinsichtlich des BMIs und des Alters

Da das metabolische Syndrom und insbesondere eine viszerale Adipositas wichtige Faktoren bei der Entstehung sekundärer Dyslipidämien darstellen (Hanefeld et al., 2013), untersuchten wir auch den Einfluss des Körpergewichts auf die Lipide. Dabei wiesen die übergewichtigen Patienten höhere Konzentrationen für das Gesamtcholesterin, den LDL/HDL-Quotienten und die Triglyceride auf. Entgegen unserer Erwartung konnte ein signifikanter Gruppenunterschied lediglich für die Triglyceride ermittelt werden. Obwohl in der Subgruppenanalyse für das HDL-Cholesterin unter Bonferroni-Korrektur ($p<0.0125$) kein signifikanter Unterschied zwischen Normalgewichtigen und Patienten mit einem BMI ≥25 kg/m² ausgemacht werden konnte, zeigte sich zum Zeitpunkt T*aktuell* die Tendenz zu unterschiedlichen HDL-Konzentrationen ($p=0.032$). Somit konnte die Annahme, dass die Adipositas neben der Insulinresistenz einen wichtigen Risikofaktor für die HDL-Erniedrigung darstellt (American Heart Association, 2017b; Rader et al., 2016) nur unzureichend bestätigt werden.

In der Regressionsanalyse konnte für das Alter ein Zusammenhang mit dem HDL-Cholesterin nachgewiesen werden. Dabei ging ein höheres Alter mit höheren HDL-Werten einher. Zudem konnte in der Korrelationsanalyse gezeigt werden, dass in unserer Studie ein höheres Alter mit einem verringerten BMI einherging.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass in unserer Studie die HDL-Konzentration vorwiegend durch das männliche Geschlecht und das Vorliegen eines Diabetes mellitus negativ beeinflusst wurden.

Zudem konnte sowohl in der Subgruppen- als auch in der Regressionsanalyse bestätigt werden, dass sich die Lp(a)-Konzentrationen, wie von Kamstrup und Vonbank postuliert (Kamstrup et al., 2009; Vonbank et al., 2016), unbeeinflusst von den Risikofaktoren Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus und Alter verhalten.

Zusätzlich konnte der negative Einfluss eines Diabetes mellitus auf die Fibrinogenkonzentration verdeutlicht werden. Die restlichen Parameter zeigten sich von den kardiovaskulären Risikofaktoren unbeeinflusst.

4.3 Ereignisrate

Ähnlich der Studien von Heigl und Leebmann (Heigl et al., 2015a; Leebmann et al., 2013) konnte in dieser Studie unter der Lipidapherese eine stark signifikante

Absenkung der jährlichen kardiovaskulären Ereignisse beobachtet werden. Insgesamt zeigte sich eine eindrückliche Reduktion der Ereignisrate von im Mittel 3.53 vor zu 1.09 nach Beginn der Apherese.

Dabei konnten in unserer Studie Reduktionen der jährlichen Ereignisrate von bis zu 63% (y-2 vs. y+2) dargestellt werden. Verglichen mit den Studien von Heigl [Reduktion der jährlichen ACVE (Adverse cardiac and vascular events)-Rate von 85% (y-2 vs. y+2)] und Leebmann [Reduktion der jährlichen ACVE-Rate von bis zu 76% (y-2 vs. y+2)] zeigte sich eine nicht ganz so starke, aber durchaus signifikante Senkung der (kardio)-vaskulären Ereignisrate (Heigl et al., 2015a; Leebmann et al., 2013).

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die Ereignisrate in dieser Studie [durch jede dokumentierte Hospitalisation im Rahmen der KHK, cAVK und pAVK (s. 2.3.2. Datenanalyse - Beobachtungszeitraum)] mehr Ereignisse erfasst als die Definition der MACE und ACVE in den Studien von Heigl und der Pro(a)-LiFe study group (Heigl et al., 2015a; Leebmann et al., 2013a). Das bedeutet, dass unter diesem Gesichtspunkt unter Umständen die MACE- und ACVE-Senkung ggf. noch ausgeprägter wäre. Ähnlich der Daten von Heigl und Jäger konnten in unserer Studie die meisten Ereignisse dem ersten Jahr bzw. den ersten beiden Jahren vor und den ersten beiden Jahren nach Apheresebeginn zugeordnet werden (Heigl et al., 2015a; Jaeger et al., 2009). Die hohe Ereignisrate in den beiden Jahren vor dem Beginn der Apherese kann dadurch erklärt werden, dass die in diese Zeit fallenden Ereignisse schließlich zur Indikationsprüfung für die Lipidapherese führten und somit fast alle Patienten in diesem Zeitraum ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten. Zusätzlich sollte nach Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zunächst eine 12-monatige medikamentöse lipidsenkende Therapie durchgeführt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018). Des Weiteren dauerte die Zusage für die Kostenerstattung nach erfolgtem Ereignis bis zu 9 Monate, sodass es mehrfach zu erneuten Hospitalisationen in diesem Zeitraum kam.

In den ersten zwei Jahren seit Beginn der Apherese ergab sich eine im Vergleich zu den folgenden Jahren höhere Ereignisrate. Einen Beitrag dazu könnten die erhöhten Fibrinogen-Konzentrationen bei den Ereignispersonen zum Zeitpunkt T+*1/2* leisten. Auch hier ist auf die geringe Anzahl an Patienten (n=50), die in der Analyse mittels ANOVA berücksichtigt wurden, hinzuweisen. Dass Fibrinogen einen Einfluss auf die Ereignisrate ausüben kann, deutete sich jedoch auch in der Regressionsanalyse (n=102) für die Ereignisrate an. Dabei konnte Fibrinogen zum Zeitpunkt T+*1/2* mit 8.5%

signifikant zur Varianzaufklärung beitragen. Demnach ging eine zunehmende Fibrinogenkonzentration mit einem erhöhten Risiko für ein (kardio-)vaskuläres Ereignis einher.

Unsere Analysen legen letztendlich dar, dass mit anhaltender Therapiedauer eine Reduktion der Ereignisrate erreicht werden konnte. Damit bestätigen sie die Ergebnisse von Heigls und Jägers Studien (Heigl et al., 2015a; Jaeger et al., 2009).

4.3.1 Der Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Ereignisrate

Ähnlich der Ergebnisse der Pro(a)-LiFe Study konnten keine signifikanten Unterschiede in der Ereignisrate bezüglich des Geschlechts, dem Vorliegen eines Diabetes mellitus, Adipositas, ehemaligem Nikotinabusus, Harnsäureerhöhung sowie familiärer Belastung festgestellt werden (Leebmann et al., 2013a). Im Gegensatz zu den Beschreibungen von Schatz und Heigl, konnte in unserer Studie für die Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung keine signifikant höhere Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate dokumentiert werden (Heigl et al., 2015a; Schatz et al., 2017). Hierbei ist zu beachten, dass bei uns zum Großteil eine kombinierte Störung von Lp(a)-Erhöhung und Hypercholesterinämie (85.3%) und nur bei 8 Patienten (7.3%) eine isolierte Lp(a)-erhöhung vorlag, sodass für genauere Aussagen weitere Untersuchungen angeschlossen werden sollten.
Aufgrund der begrenzten therapeutischen Möglichkeiten (Ezetimib, ggf. weitere Reservemittel) ist das therapeutische Vorgehen bei einer Statinunverträglichkeit ein weiteres häufig diskutiertes Thema (K. Parhofer, 2013). In unserer Studie war die Ereignisrate bei Patienten mit einer Statinunverträglichkeit unter der Lipidapherese signifikant niedriger als in der Referenzgruppe. So stimmen wir mit der Aussage von Jaeger überein, dass die Lipidapherese für diejenigen eine effektive und sichere Therapieoption darstellt, die trotz der maximal tolerierbaren lipidsenkenden Dosierung oder - wie in unserer Studie - bei Medikamentenunverträglichkeiten einen weiteren kardiovaskulären Progress zeigen (Jaeger et al., 2009).

4.4 Ereignispersonen

Es konnte nicht nur die Reduktion der Ereignisrate gezeigt werden, sondern ebenfalls, dass seit Beginn der Apherese weniger Patienten an einem kardiovaskulären Ereignis erkrankten.
Mittels Subgruppenanalysen wurde das Kollektiv auf mögliche Unterschiede hinsichtlich der Laborparameter zwischen den Ereignispersonen und den Personen ohne Ereignis getestet.

4.4.1 Anzahl an Personen mit mindestens einem Ereignis

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis von 99.1% vor dem Beginn der Apherese auf 52.3% nach dem Beginn der Apherese signifikant ($p<0.001$) gesunken ist.

4.4.2 Ereignispersonen und Lipide

Anders als erwartet, war bei den Patienten mit mindestens einem Ereignis seit Beginn der Apherese kein signifikanter Unterschied der Lipide im Vergleich zur Referenzgruppe auszumachen. Zwar deuteten sich höhere LDL-Konzentrationen bei den Ereignispersonen an, diese waren jedoch nicht signifikant.
Jedoch konnte für das Fibrinogen (n=50) ein signifikanter Gruppeneffekt aufgezeigt werden. Diese Beobachtung unterstützt die These, dass das Fibrinogen als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor mit einer erhöhten Ereignisrate einhergeht (Kröger et al., 2016). Besonders zum Zeitpunkt T+*1/2* konnte der signifikante Gruppenunterschied hervorgehoben werden. Dass dieser Gruppenunterschied nicht mehr bei T*aktuell* zu vernehmen ist, könnte - entgegen der Meinung von Jaeger (Jaeger et al., 2009) - auf die effektive und signifikante Absenkung von Fibrinogen durch die Apherese sowie die adäquate Therapie der Patienten mit Diabetes mellitus zurückzuführen sein. Unter der Annahme, dass Fibrinogen als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor gilt, könnte dies auch ein Grund dafür sein, dass die meisten kardiovaskulären Ereignisse in den ersten zwei Jahren nach Apheresebeginn auftraten. Jedoch ist auch hier wieder auf die geringe Anzahl (n=50)

an auszuwertenden Patientendaten hinzuweisen, sodass zur Bestätigung der These weitere Studien angeschlossen werden sollten.

4.4.3 Primärpräventive Therapie im Hinblick auf die Ereignisrate

Im Hinblick auf den einzigen primärpräventiv behandelten Patienten zeigte sich, dass auch im Verlauf (über neun Jahre) und damit seit Beginn Apheresetherapie kein kardiovaskuläres Ereignis aufgetreten ist. Diese Beobachtung könnte ein Hinweis für den positiven Effekt der primärpräventiven Therapie bei Patienten mit homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie sein (Klose et al., 2014; Versmissen et al., 2008; Vogt, 2013). Um diese Aussage besser verifizieren zu können, sollten jedoch weitere Studien angeschlossen werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Da die medikamentöse Therapie bei schwerwiegenden Dyslipidämien häufig nicht ausreicht, muss auf zusätzliche Verfahren wie die Lipidapherese zurückgegriffen werden. In unserer monozentrischen Studie wurden die Auswirkungen der medikamentösen Therapie und der Lipidapherese auf die klinischen und laborchemischen Parameter bei Patienten mit schwerwiegender Dyslipidämie untersucht. Zudem wurde der Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Lipide, die kardiovaskuläre Ereignisrate und den Therapieerfolg der Apherese sowohl vor als auch nach dem Beginn der Apherese ermittelt.

Dafür wurden die Daten von 109 Patienten (67 Männer, 42 Frauen) zu den Zeitpunkten 6±2 Monate vor (T-*1/2*), zum Apheresebeginn (T*0*), 6±2 Monate (T+*1/2*) sowie im Mittel 33 Monate nach Apheresebeginn (T*aktuell*) und somit ca. 15 450 Aphereseeinheiten ausgewertet. Eine Hypercholesterinämie konnte bei 101 (92.7%) Patienten festgestellt werden, die bei 84 (83%) familiärer Genese war. Ebenso zeigten 101 (92.7%) Patienten eine Lipoprotein(a)-Erhöhung, davon 8 (7.3%) eine isolierte Erhöhung.

Für das Gesamtkollektiv sanken über den gesamten Verlauf das Lp(a) (n=91) und Fibrinogen (n=50). Lp(a) zeigte sich dabei unbeeinflusst von Geschlecht, Diabetes mellitus und Gewicht. Für das Fibrinogen hingegen konnte ein deutlicher Einfluss durch Diabetes mellitus ausgemacht werden. Die in vielen Studien postulierte langfristige Reduktion von LDL konnten wir nicht nachweisen. Die Konzentration von HDL wurde zwar nicht von der Lipidapherese, jedoch deutlich vom Geschlecht und Diabetes mellitus beeinflusst.

Neben der signifikanten Reduktion der jährlichen kardiovaskulären Ereignisrate von bis zu 63% (y-2 - y+2) konnte eine hochsignifikante Reduktion der Ereignispersonen von 99.1% auf 52.3% seit Beginn der Apherese festgestellt werden. Fibrinogen konnte signifikant (8.5%) zu Anteilen der Varianzaufklärung der Ereignisrate beitragen.

Die Risikofaktoren Geschlecht, Diabetes mellitus und BMI üben keinen bzw. nur einen geringen Einfluss auf die Effektivität der Apherese aus. Hingegen zeigten Patienten mit einer Statinunverträglichkeit eine signifikant niedrigere Ereignisrate nach Beginn der Apherese.

Insgesamt stellt die Lipidapherese besonders für Patienten mit einer Lp(a)-Erhöhung und für Patienten mit einer durch Medikamente nicht hinreichend einstellbaren schweren Dyslipidämie eine effektive Therapieoption dar.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. American Heart Association. (2017a, 30.04.2017). HDL (Good), LDL (Bad) Cholesterol and Triglycerides. Online-Publikation; http://www.heart.org/en/health-topics/cholesterol/hdl-good-ldl-bad-cholesterol-and-triglycerides

2. American Heart Association. (2017b). What Your Cholesterol Levels Mean. Online-Publikation; http://www.heart.org/en/health-topics/cholesterol/about-cholesterol/what-your-cholesterol-levels-mean

3. Assmann, G.,Schulte, H. (1992). Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. Am J Cardiol 70, 733-737.

4. Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L. E., Reith, C., Bhala, N., Peto, R., Barnes, E. H., Keech, A., Simes, J.,Collins, R. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 376, 1670-1681.

5. Berg, K. (1963). A NEW SERUM TYPE SYSTEM IN MAN--THE LP SYSTEM. Acta Pathol Microbiol Scand 59, 369-382.

6. Berthold, H. K.,Gouni-Berthold, I. (2013). Hyperlipoproteinemia(a): clinical significance and treatment options. Atheroscler Suppl 14, 1-5.

7. Boffa, M. B., Marcovina, S. M.,Koschinsky, M. L. (2004). Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. Clin Biochem 37, 333-343.

8. Bortz, J.,Schuster, C. (2010): Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler (7. Auflage). Heidelberg: Springer.

9. Braun Sharing expertise. (2018). H.E.L.P. Therapie. Online-Publikation; https://www.bbraun.de/de/produkte-und-therapien/extrakorporale-blutbehandlung/help-lipoproteinapherese/help-therapie.html

10. Carr, M. E. (2001). Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. Journal of Diabetes and its Complications 15, 44-54.

11. Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., Hoes, A. W., Jennings, C. S., Landmesser, U., Pedersen, T. R., Reiner, Z., Riccardi, G., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L., Monique Verschuren, W. M., Vlachopoulos, C., Wood, D. A., Luis Zamorano, J.,Cooney, M. T. (2017). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 70, 115.

12. Chapman, M. J., Redfern, J. S., McGovern, M. E.,Giral, P. (2010). Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. Pharmacology & therapeutics 126, 314-345.

13. Collaboration, E. R. F. (2012). C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. New England Journal of Medicine 367, 1310-1320.

14. Danesh, J., Collins, R.,Peto, R. (2000). Lipoprotein (a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. Circulation 102, 1082-1085.

15. Danesh, J., Lewington, S., Thompson, S. G., Lowe, G. D., Collins, R., Kostis, J. B., Wilson, A. C., Folsom, A. R., Wu, K., Benderly, M., Goldbourt, U., Willeit, J., Kiechl, S., Yarnell, J. W., Sweetnam, P. M., Elwood, P. C., Cushman, M., Psaty, B. M., Tracy, R. P., Tybjaerg-Hansen, A., Haverkate, F., de Maat, M. P., Fowkes, F. G., Lee, A. J., Smith, F. B., Salomaa, V., Harald, K., Rasi, R., Vahtera, E., Jousilahti, P., Pekkanen, J., D'Agostino, R., Kannel, W. B., Wilson, P. W., Tofler, G., Arocha-Pinango, C. L., Rodriguez-Larralde, A., Nagy, E., Mijares, M., Espinosa, R., Rodriquez-Roa, E., Ryder, E., Diez-Ewald, M. P., Campos, G., Fernandez, V., Torres, E., Marchioli, R., Valagussa, F., Rosengren, A., Wilhelmsen, L., Lappas, G., Eriksson, H., Cremer, P., Nagel, D., Curb, J. D., Rodriguez, B., Yano, K., Salonen, J. T., Nyyssonen, K., Tuomainen, T. P., Hedblad, B., Lind, P., Loewel, H., Koenig, W., Meade, T. W., Cooper, J. A., De Stavola, B., Knottenbelt, C., Miller, G. J., Cooper, J. A., Bauer, K. A., Rosenberg, R. D., Sato, S., Kitamura, A., Naito, Y., Palosuo, T., Ducimetiere, P., Amouyel, P., Arveiler, D., Evans, A. E., Ferrieres, J., Juhan-Vague, I., Bingham, A., Schulte, H., Assmann, G., Cantin, B., Lamarche, B., Despres, J. P., Dagenais, G. R., Tunstall-Pedoe, H., Woodward, M., Ben-Shlomo, Y., Davey Smith, G., Palmieri, V., Yeh, J. L., Rudnicka, A., Ridker, P., Rodeghiero, F., Tosetto, A., Shepherd, J., Ford, I., Robertson, M., Brunner, E., Shipley, M., Feskens, E. J., Kromhout, D., Dickinson, A., Ireland, B., Juzwishin, K., Kaptoge, S., Lewington, S., Memon, A., Sarwar, N., Walker, M., Wheeler, J., White, I.,Wood, A. (2005). Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. Jama 294, 1799-1809.

16. Deb, A.,Caplice, N. M. (2004). Lipoprotein (a): new insights into mechanisms of atherogenesis and thrombosis. Clinical cardiology 27, 258-264.

17. Erwin, A.,Schmidt, H. (2016). Atlas der klinischen Manifestation von metaboischen Erkrankungen. In N. Suttrop, M. Möckel, B. Siegmund (Eds.), Harisons Innere Medizin (Vol. 19. Auflage). Berlin: ABW Wissenschaftsverlag. Retrieved from https://eref.thieme.de/media#/1667502/ebook_1667502_SL66751202/im1667278.

18. Fischer, S., Julius, U., Tselmin, S., Schatz, U.,Bornstein, S. R. (2014). [Lipoprotein(a): a risk factor for atherosclerosis]. Dtsch Med Wochenschr 139, 1204-1206.

19. Fischer, S., Schatz, U., Tselmin, S., Bergmann, S., Julius, U.,Bornstein, S. (2016). Raised Lipoprotein (a) Levels as a Severe Cardiovascular Risk Factor-6 Case Reports. DIABETOLOGIE UND STOFFWECHSEL 11, 213-217.

20. Fresenius medical care. (2005). DALI® Direkte Adsorption von Lipoproteinen. Online-Publikation; https://www.freseniusmedicalcare.com/fileadmin/data/de/pdf/Healthcare_Professionals/TA/F00000974_DALI_Produktbroschuere.pdf

21. Fresenius medical care. (2012). MONET Membrane Filtration Optimised Novel Extracorporeal Treatment. Online-Publikation; https://www.freseniusmedicalcare.com/fileadmin/data/de/pdf/Healthcare_Professionals/TA/7339951_MONET_Produktbroschuere_neu.pdf

22. Fresenius medical care. (2018). Lipoproteinapherese. Online-Publikation; https://www.freseniusmedicalcare.com/de/medizinisches-fachpersonal/therapeutische-apherese/lipoproteinapherese/uebersicht-lipoproteinapherese/

23. Gekle, M. (2010). Dünndarm- und Dickdarm: Nährstoffverdauung und -absorption. In: R. Klinke, H.-C. Pape, A. Kurtz, S. Silbernagl, R. Baumann, B. Brenner, R. Gay, A. Rothenburger (Eds.): Physiologie. 6. Aufl. ed., S. 454-466. Stuttgart, New York Georg Thieme Verlag

24. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2018). Richtlinie: Methoden vertragsärztliche Versorgung, Stand: 26. Juli 2018 des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung. Online-Publikation; https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1625/MVV-RL-2018-04-19-iK-2018-07-26.pdf

25. Gouni-Berthold, I.,Berthold, H. K. (2011). Lipoprotein(a): current perspectives. Curr Vasc Pharmacol 9, 682-692.

26. Gouni-Berthold, I.,Berthold, H. K. (2013). Lipidapherese. CardioVasc 13, 48-52.

27. Hanefeld, M.,Ganz, X. (2013). Modern therapy of lipoprotein disorders-what's new? Diabetes aktuell für die Hausarztpraxis 11, 156-160.

28. Heigl, F., Hettich, R., Lotz, N., Reeg, H., Pflederer, T., Osterkorn, D., Osterkorn, K.,Klingel, R. (2015a). Clinical benefit of long-term lipoprotein apheresis in patients with severe hypercholesterolemia or Lp(a)-hyperlipoproteinemia with progressive cardiovascular disease. Clin Res Cardiol Suppl 10, 8-13.

29. Heigl, F., Hettich, R., Lotz, N., Reeg, H., Pflederer, T., Osterkorn, D., Osterkorn, K.,Klingel, R. (2015b). Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL- or Lp(a) hyperlipoproteinemia: Findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany. Atheroscler Suppl 18, 154-162.

30. Jaeger, B. R., Richter, Y., Nagel, D., Heigl, F., Vogt, A., Roeseler, E., Parhofer, K., Ramlow, W., Koch, M., Utermann, G., Labarrere, C. A.,Seidel, D. (2009). Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 6, 229-239.

31. Kamstrup, P. R., Tybjaerg-Hansen, A., Steffensen, R.,Nordestgaard, B. G. (2009). Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. Jama 301, 2331-2339.

32. Klose, G., Laufs, U., Marz, W.,Windler, E. (2014). Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 111, 523-529.

33. Kröger, K.,Libby, P. (2016). Harrisons Innere Medizin, Kardiovaskuläre Erkrankungen. In N. Suttrop, M. Möckel, B. Siegmund (Eds.), Harrisons Innere Medizin (19. ed., pp. 291e-294 - 291 e-210). Berlin: ABW Wissenschaftsverlag. Retrieved from https://eref.thieme.de/cockpits/0/0/coHarrison0004/4-79.

34. Laufs, U. (2013). Junge Frau mit isolierter Lipoprotein (a)-Erhöhung. CardioVasc 13, 26-27.

35. Leebmann, J., Roeseler, E., Julius, U., Heigl, F., Spitthoever, R., Heutling, D., Breitenberger, P., Maerz, W., Lehmacher, W., Heibges, A.,Klingel, R. (2013). Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. Circulation 128, 2567-2576.

36. Luc, G., Bard, J. M., Arveiler, D., Ferrieres, J., Evans, A., Amouyel, P., Fruchart, J. C.,Ducimetiere, P. (2002). Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. Atherosclerosis 163, 377-384.

37. Medizintechnik Diamed. (2018). Octo Nova® - Besondere Merkmale. Online-Publikation; https://diamed.de/index.php/de/home1/b10/octo-nova/leistungsmerkmale/

38. Mihas, C., Kolovou, G. D., Mikhailidis, D. P., Kovar, J., Lairon, D., Nordestgaard, B. G., Ooi, T. C., Perez-Martinez, P., Bilianou, H., Anagnostopoulou, K.,Panotopoulos, G. (2011). Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. Curr Vasc Pharmacol 9, 271-280.

39. Nielsen, L. B., Grønholdt, M. L., Schroeder, T. V., Stender, S.,Nordestgaard, B. G. (1997). In vivo transfer of lipoprotein (a) into human atherosclerotic carotid arterial intima. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 17, 905-911.

40. Nissen, S. E., Tuzcu, E. M., Schoenhagen, P., Crowe, T., Sasiela, W. J., Tsai, J., Orazem, J., Magorien, R. D., O'shaughnessy, C.,Ganz, P. (2005). Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. New England Journal of Medicine 352, 29-38.

41. Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Humphries, S. E., Ginsberg, H. N., Masana, L., Descamps, O. S., Wiklund, O., Hegele, R. A., Raal, F. J., Defesche, J. C., Wiegman, A., Santos, R. D., Watts, G. F., Parhofer, K. G., Hovingh, G. K., Kovanen, P. T., Boileau, C., Averna, M., Borén, J., Bruckert, E., Catapano, A. L., Kuivenhoven, J. A., Pajukanta, P., Ray, K., Stalenhoef, A. F. H., Stroes, E., Taskinen, M.-R., Tybjærg-Hansen, A.,for the European Atherosclerosis Society Consensus, P. (2013). Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and

undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal 34, 3478-3490.

42. Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Ray, K., Boren, J., Andreotti, F., Watts, G. F., Ginsberg, H., Amarenco, P., Catapano, A., Descamps, O. S., Fisher, E., Kovanen, P. T., Kuivenhoven, J. A., Lesnik, P., Masana, L., Reiner, Z., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L.,Tybjaerg-Hansen, A. (2010). Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J 31, 2844-2853.

43. Parhofer, K. (2013). Update Fettstoffwechselstörungen. Der Internist 54, 1089-1103.

44. Parhofer, K. (2016). Therapie von Fettstoffwechselstörungen. Dtsch Ärztebl 113, 261-268.

45. Parhofer, K. G. (2014). Familial hypercholesterolemia--screening to facilitate early prevention. Dtsch Arztebl Int 111, 521-522.

46. Parhofer, K. G. (2016). The treatment of disorders of lipid metabolism. Deutsches Ärzteblatt International 113, 261.

47. Rader, D. J., Hobbs, H. H., Steinhagen-Thiessen, E.,Kassner, U. (2016). Störungen des Lipoproteinmetabolismus. In: N. Suttrop, M. Möckel, B. Siegmund, M. Dietel (Eds.): Harrisons Innere Medizin 19 ed., S. 2990-3004. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag

48. Rosada, A., Kassner, U., Vogt, A., Willhauck, M., Parhofer, K.,Steinhagen-Thiessen, E. (2014). Does regular lipid apheresis in patients with isolated elevated lipoprotein(a) levels reduce the incidence of cardiovascular events? Artif Organs 38, 135-141.

49. Schatz, U., Tselmin, S., Muller, G., Julius, U., Hohenstein, B., Fischer, S.,Bornstein, S. R. (2017). Most significant reduction of cardiovascular events in patients undergoing lipoproteinapheresis due to raised Lp(a) levels - A multicenter observational study. Atheroscler Suppl 30, 246-252.

50. Schettler, V., Schulz, E.,Wieland, E. (2010). Biokompatibilität der Lipidapherese–neue Aspekte. Tx Med 22, 351 - 354.

51. Statistisches Bundesamt. (2017, 19.01.2017). Gesundheit: Todesursachen in Deutschland. Online-Publikation; https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html;jsessionid=42B2C0EE69B205E64C21C650C8F7B7FA.InternetLive2

52. Thompson, G. R. (2013). The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular disease. Atheroscler Suppl 14, 67-70.

53. Thompson, G. R., Lowenthal, R.,Myant, N. B. (1975). Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. Lancet 1, 1208-1211.

54. Umans-Eckenhausen, M. A., Sijbrands, E. J., Kastelein, J. J.,Defesche, J. C. (2002). Low-density lipoprotein receptor gene mutations and cardiovascular risk in a large genetic cascade screening population. Circulation 106, 3031-3036.

55. Utermann, G. (1989). The mysteries of lipoprotein(a). Science 246, 904-910.

56. Vavlukis, M., Mladenovska, K., Daka, A., Dimovski, A., Domazetovska, S., Kuzmanovska, S.,Kedev, S. (2016). Effects of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Alone or in Combination, on Lipoprotein (a). Ann Pharmacother 50, 609-615.

57. Versmissen, J., Oosterveer, D. M., Yazdanpanah, M., Defesche, J. C., Basart, D. C., Liem, A. H., Heeringa, J., Witteman, J. C., Lansberg, P. J., Kastelein, J. J.,Sijbrands, E. J. (2008). Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. Bmj 337, a2423.

58. Vogt, A. (2013). Schwere, asymptomatische Hypercholesterinämie im jungen Lebensalter. CardioVasc 13, 39-44.

59. Voight, B. F., Peloso, G. M., Orho-Melander, M., Frikke-Schmidt, R., Barbalic, M., Jensen, M. K., Hindy, G., Holm, H., Ding, E. L., Johnson, T., Schunkert, H., Samani, N. J., Clarke, R., Hopewell, J. C., Thompson, J. F., Li, M., Thorleifsson, G., Newton-Cheh, C., Musunuru, K., Pirruccello, J. P., Saleheen, D., Chen, L., Stewart, A., Schillert, A., Thorsteinsdottir, U., Thorgeirsson, G., Anand, S., Engert, J. C., Morgan, T., Spertus, J., Stoll, M., Berger, K., Martinelli, N., Girelli, D., McKeown, P. P., Patterson, C. C., Epstein, S. E., Devaney, J., Burnett, M. S., Mooser, V., Ripatti, S., Surakka, I., Nieminen, M. S., Sinisalo, J., Lokki, M. L., Perola, M., Havulinna, A., de Faire, U., Gigante, B., Ingelsson, E., Zeller, T., Wild, P., de Bakker, P. I., Klungel, O. H., Maitland-van der Zee, A. H., Peters, B. J., de Boer, A., Grobbee, D. E., Kamphuisen, P. W., Deneer, V. H., Elbers, C. C., Onland-Moret, N. C., Hofker, M. H., Wijmenga, C., Verschuren, W. M., Boer, J. M., van der Schouw, Y. T., Rasheed, A., Frossard, P., Demissie, S., Willer, C., Do, R., Ordovas, J. M., Abecasis, G. R., Boehnke, M., Mohlke, K. L., Daly, M. J., Guiducci, C., Burtt, N. P., Surti, A., Gonzalez, E., Purcell, S., Gabriel, S., Marrugat, J., Peden, J., Erdmann, J., Diemert, P., Willenborg, C., Konig, I. R., Fischer, M., Hengstenberg, C., Ziegler, A., Buysschaert, I., Lambrechts, D., Van de Werf, F., Fox, K. A., El Mokhtari, N. E., Rubin, D., Schrezenmeir, J., Schreiber, S., Schafer, A., Danesh, J., Blankenberg, S., Roberts, R., McPherson, R., Watkins, H., Hall, A. S., Overvad, K., Rimm, E., Boerwinkle, E., Tybjaerg-Hansen, A., Cupples, L. A., Reilly, M. P., Melander, O., Mannucci, P. M., Ardissino, D., Siscovick, D., Elosua, R., Stefansson, K., O'Donnell, C. J., Salomaa, V., Rader, D. J., Peltonen, L., Schwartz, S. M., Altshuler, D.,Kathiresan, S. (2012). Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. Lancet 380, 572-580.

60. von Eckardstein, A., Nofer, J. R.,Assmann, G. (2001). High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. Arterioscler Thromb Vasc Biol 21, 13-27.

61. Vonbank, A., Saely, C. H., Rein, P., Zanolin, D.,Drexel, H. (2016). Lipoprotein (a), the Metabolic Syndrome and Vascular Risk in Angiographied Coronary Patients. J Clin Endocrinol Metab 101, 3199-3203.

62. Windler, E.,Greten, H. (2010). Fettsoffwechsel In: H. Greten, F. Rinninger, T. Greten (Eds.): Innere Medizin 13. Auflage ed., S. 647-661. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag

63. World Health Organization. (2000): Obesity: preventing and managing the global epidemic. Genf: World Health Organization.

64. Yuhanna, I. S., Zhu, Y., Cox, B. E., Hahner, L. D., Osborne-Lawrence, S., Lu, P., Marcel, Y. L., Anderson, R. G., Mendelsohn, M. E., Hobbs, H. H.,Shaul, P. W. (2001). High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. Nat Med 7, 853-857.

7 TABELLARISCHER ANHANG

Tabelle 1: Einteilung der Fettstoffwechselstörungen
Tabelle 2: Zielbereiche für das LDL-Cholesterin in Abhängigkeit des kardiovaskulären Gesamtrisikos
Tabelle 3: Charakteristika des Gesamtkollektivs und Darstellung der Unterschiede zwischen Männern und Frauen zu Beginn der Lipidapherese
Tabelle 4: Basisdaten zum Studienverlauf
Tabelle 5: Medikamentöse Therapie zum Beginn der Lipidapherese
Tabelle 6: Verwendete Apheresesysteme zum Beginn der Apherese
Tabelle 7: Verlauf der Lipide für das gesamte Patientenkollektiv
Tabelle 8: Verlauf der Lipide in Abhängigkeit des Geschlechts
Tabelle 9: Verlauf der Lipide in Abhängigkeit eines Diabetes mellitus
Tabelle 10: Verlauf der Lipide in Abhängigkeit des BMIs
Tabelle 11: Verlauf der Lipide in Abhängigkeit der Ereignispersonen seit Beginn der Apherese
Tabelle 12: Regressionsanalyse des LDL/HDL-Quotients zum Zeitpunkt T+*1/2*
Tabelle 13: Regressionsanalyse HDL-Cholesterin zum Zeitpunkt T+*1/2*
Tabelle 14: Regressionsanalyse Fibrinogen zum Zeitpunkt T+*1/2*
Tabelle 15: Anzahl der Ereignisse vor und nach dem Beginn der Apherese
Tabelle 16: Reduktion: der kardiovaskulären Ereignisrate in Relation der gewählten Intervalle
Tabelle 17: Ereignisrate in Abhängigkeit einer Statinunverträglichkeit
Tabelle 18: Regressionsanalyse der Ereignisrate nach dem Apheresebeginn zum Zeitpunkt T+*1/2*

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Verschiedene Ausprägungen der homozygoten Familiären Hypercholesterinämie (Quelle: Harrison Innere Medizin (Erwin et al., 2016))
Abbildung 2: Therapieschema der LDL-Hypercholesterinämie in Anlehnung an die aktuellen ESC-Leitlinien (Catapano et al., 2017)
Abbildung 3: Dali-Vollblutverfahren (Quelle: (Fresenius medical care, 2005)
Abbildung 4: Monet Plasmaseperationsverfahren (Quelle: (Fresenius medical care, 2012))
Abbildung 5: H.E.L.P.-Verfahren (Quelle: (Braun Sharing expertise, 2018))
Abbildung 6: Therapieplan bei LDL-Hypercholesterinämie (Quelle: (Fresenius medical care, 2005))
Abbildung 7: LDL/HDL-Quotient im Verlauf
Abbildung 8: Lipoprotein(a) in mg/dl im Verlauf
Abbildung 9: Fibrinogen in mg/dl im Verlauf
Abbildung 10: Ereignisrate pro Jahr vor und nach dem Beginn der Apherese
Abbildung 11: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis vor und nach dem Beginn der Apherese

9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACS	Akutes Koronarsyndrom
ANOVA	Analyse of variance
Apo	Apolipoprotein
BMI	Body mass Index
cAVK	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CK	Kreatinkinase
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP	C-reaktives Protein
CVD	Cardiovaskular Disease = Herz-Kreislauferkrankung
eGFR	Estimated glomerular filtration rate = geschätzte glomeruläreFiltrationsrate
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase
ESC	European society of cardiology
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HDL-C	High-density-Lipoprotein Cholesterin
H.E.L.P.	Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation
KHK	Koronare Herzkrankheit
KIV-2	Kringle IV type 2
LDL-C	low-density-Lipoprotein Cholesterin
Lp(a)	Lipoprotein a
MACE	Major adverse cardiac events
Monet	Membrane Filtration Optimized Novel Extracorporeal Treatment
NO	Stickstoffmonoxid
non-HDL-C	Non-HDL-Cholesterin
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
SCORE	Systemic Coronary Risk Estimation
TG	Triglycerid(e)

TIA	Transitorische ischämische Attacke
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	World Health Organization
VLDL	Very low density Lipoprotein

10 DANKSAGUNG

In erster Linie möchte ich mich herzlich bei PD. Dr. med. Reinhardt für die gute Betreuung, das Durchhaltevermögen, die stetige Unterstützung und konstruktive Kritik bedanken. Zudem möchte ich Dr. med. Spitthöver für die Möglichkeit der Durchführung der Studie im Dialyse- und Lipidzentrum Nordrhein danken. Ein herzlicher Dank geht auch an das Lipidaphereseteam für die tolle Unterstützung und die stetige Hilfe bei der Umsetzung der Studie. Auch Anna Lena Kahl ein herzliches Dankeschön für die tolle statistische Beratung. Insbesondere möchte ich mich bei meinem Freund Jonas Heinzkyll, meiner Familie und allen Freunden für die tolle Unterstützung und die Geduld während der Promotionszeit bedanken.

11 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.