

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Lipoprotein(a): Ein unterschätzter Feind - Was man über ihn wissen sollte // Lipoprotein(a) – an Underestimated Enemy – What you should know about

Berent T, Berent R, Karkutli E

Derfler K, Auer J, Sinzinger H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2015; 22

(5-6), 115-118

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Lipoprotein(a): Ein unterschätzter Feind – Was man über ihn wissen sollte

T. Berent¹, R. Berent², E. Karkutli¹, K. Derfler³, J. Auer⁴, H. Sinzinger¹

Kurzfassung: Lipoprotein(a) (Lp[a]) ist im klinischen Alltag ein scheinbar unbekanntes und unterschätztes Molekül. Es spielt als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor eine große Rolle. Strukturell ähnelt Lp(a) dem LDL-Molekül und dem Plasminogen. Die Synthese und der Katabolismus von Lp(a) werfen noch immer Fragen auf. Normalwerte von Lp(a) sind mit < 30 mg/dl (1,6 mmol/l) definiert. Ein Anstieg des kardiovaskulären Risikos beginnt ab Lp(a)-Werten von etwa 25 mg/dl. Eine isolierte Lp(a)-Erhöhung (bei normalen Blutfetten) kann das Atheroskleroserisiko bereits signifikant erhöhen. Lp(a)-Blutspiegel werden von einem Genlocus gesteuert, Ernährung hat keinen relevanten Einfluss. Bei der Vererbung werden oft Generationen übersprungen. Lp(a)-Screening sollte routinemäßig eingeführt werden, bei Erwachsenen einmal im Leben, bei frühzeitigen Gefäßereignissen in der Blutsverwandtschaft bei Kindern vor dem 6. Lebensjahr. Mittels derzeit verfügbarer Pharmakotherapie kann Lp(a) und somit das kardiovaskuläre Risiko

nicht ausreichend gesenkt werden. Die Lp-Apherese stellt derzeit die einzige Möglichkeit dar, Lp(a) signifikant zu senken. Ein neuer Therapieansatz besteht in der Verwendung von PCSK9-Inhibitoren, wobei dies bei extrem erhöhten Lp(a)-Werten die Apherese nicht ersetzen kann.

Schlüsselwörter: Lipoprotein(a), kardiovaskulärer Risikofaktor, Atherosklerose, Lp-Apherese, PCSK9

Abstract: Lipoprotein(a) – an Underestimated Enemy – What you should know about. Lipoprotein(a) (Lp[a]) is apparently an unknown and underestimated molecule in clinical routine. It is proven as an important independent cardiovascular risk factor. Structurally Lp(a) resembles to LDL-molecule and plasminogen. There are still some remaining questions about synthesis and catabolism of Lp(a). Standard values are defined as < 30 mg/dl (1.6 mmol/l). However, values > 25

mg/dl are mentioned to increase the risk for cardiovascular events. An isolated elevation of Lp(a) (normal serum cholesterol) can significantly increase the risk of atherosclerosis. Nutrition has no relevant influence on Lp(a) blood levels since they are controlled by a gene locus. As subsequent generations are often skipped in heredity, Lp(a) screening should be introduced in clinical routine, in adults once in a life, and in persons with early cardiovascular events in their bloodline family, screening should be performed before age 6. Using currently available pharmacotherapy Lp(a) and thus the cardiovascular risk cannot be sufficiently reduced. The Lp-apheresis currently represents the only possibility of reducing Lp(a) significantly. A new therapeutic approach is the use of PCSK9-inhibitors; however, this cannot replace apheresis in cases with extremely high Lp(a). **J Kardiol 2015; 22 (5–6): 115–8.**

Key words: lipoprotein(a), cardiovascular risk, atherosclerosis, Lp-apheresis, PCSK9

■ Einleitung

Lipoprotein(a) (Lp[a]), ein nur bei Primaten vorkommendes Lipoprotein, wurde 1963 von Kare Berg entdeckt [1]. Im Gegensatz zu anderen Lipoproteinen, wie dem Low-density- (LD-) und High-density- (HD-) Lipoprotein, ist es im klinischen Alltag ein immer noch scheinbar unbekanntes, vor allem aber unterschätztes Molekül.

Schon in den 1970er Jahren vermutete man einen Zusammenhang zwischen Atherogenese, frühzeitigem Herzinfarkt und erhöhtem Plasma-Lp(a). Heute ist Lp(a) als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor belegt.

■ Struktur – Physiochemische Eigenschaften

In jedem Lp(a)-Molekül finden sich ein zentrales LDL-Partikel und 2 wesentliche Apoproteine: das Glykoprotein Apoprotein(a) [Apo(a)] und Apoprotein B-100 (Apo B-100), die durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind [2].

Apo B-100 ist auch Bestandteil von Chylomikronen, IDL (Intermediate-density-Lipoprotein), VLDL (Very-low-density-Lipoprotein) sowie LDL und stabilisiert Lp(a).

Durch die strukturelle Ähnlichkeit von Lp(a) mit dem LDL-Molekül vermutete man zunächst, dass sich Lp(a) an LDL-Rezeptoren binden könnte. Durch die Gegenwart von Apo(a) wird die Bindung zwischen Lp(a) und dem LDL-Rezeptor aber teilweise verhindert. Ein eigenständiger Lp(a)-Rezeptor wurde bis heute noch nicht gefunden. Wie auch LDL ist das Lp(a)-Molekül von einer Schicht aus einfachen Phospholipiden, freiem Cholesterin und Apoproteinen ummantelt [3]. Der Kern besteht aus Triglyzeriden und verestertem Cholesterin [4].

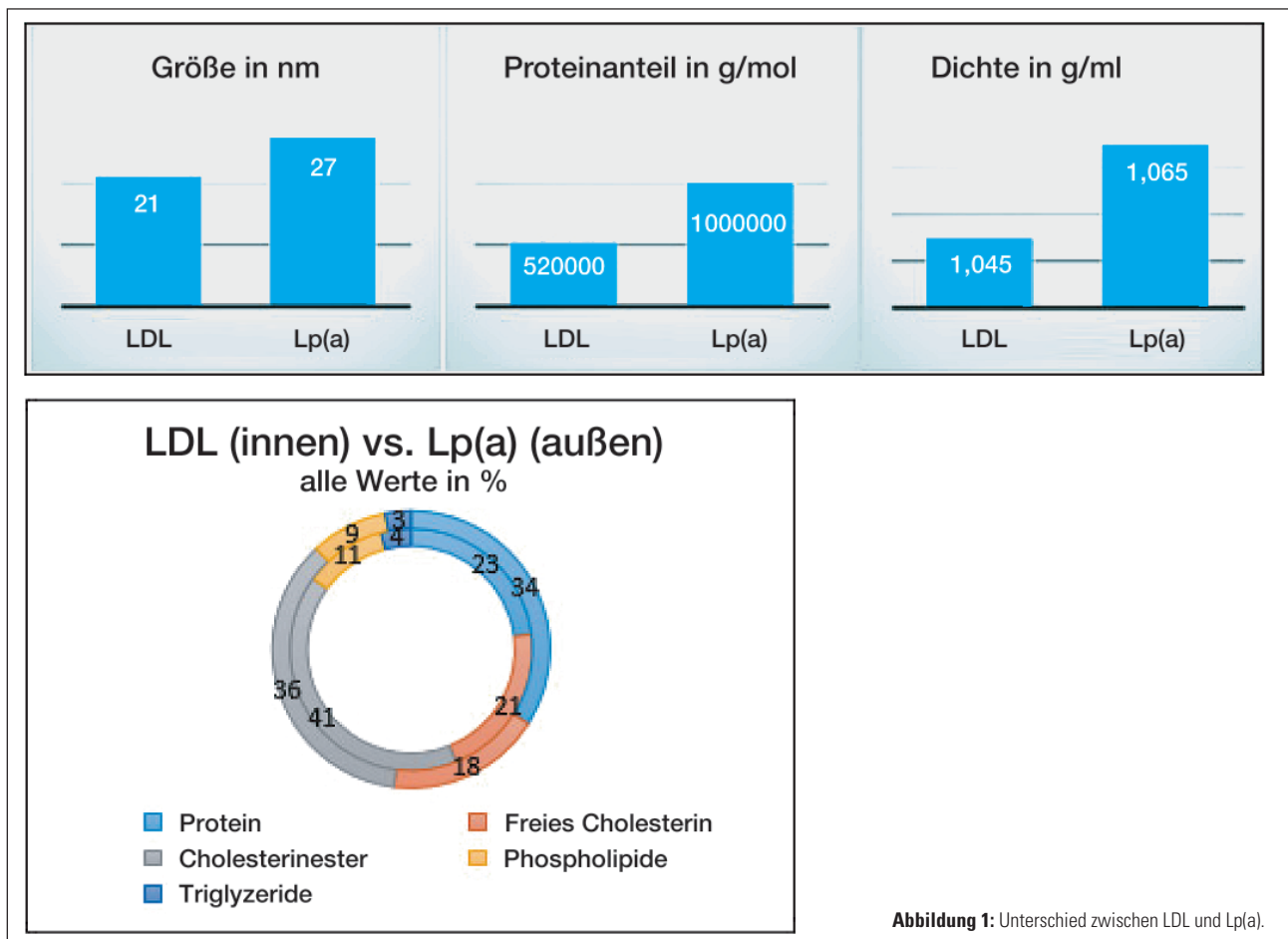
Die Unterschiede zwischen Lp(a) und LDL sind in Abbildung 1 dargestellt [3, 5].

Apo(a) besitzt eine sehr große strukturelle Ähnlichkeit zu einem entscheidenden Faktor des Blutgerinnungssystems, dem Plasminogen. Die im Plasminogen enthaltene Protease-Domäne wird durch Plasminogen-Aktivatoren aktiviert, um Plasmin zu produzieren und die Fibrinolyse zu starten [6]. Im Gegensatz zum Plasminogen enthält Lp(a) eine inaktive Protease-Domäne und verfügt daher über keine fibrinolytischen Eigenschaften [7, 8]. Im Gegenteil: Lp(a) konkurriert mit Plasminogen um die Bindungsstellen auf Endothelzellen und blockiert so die Bildung von Plasmin [9]. Dies führt zu einer Verzögerung der Fibrinolyse. Wie Plasminogen enthält Apo(a) eine Kringle-Domäne [6], welche dem Aussehen nach einer „Brezel“ ähnelt und auch danach benannt wurde. Eine Kringle-Struktur besteht aus 75–80 Aminosäuren, die über Disulfidbrücken zu einer Triple-loop-Struktur geformt wer-

Eingelangt am 12. August 2014; angenommen am 18. August 2014; Pre-Publishing Online am 11. November 2014.

Aus dem ¹Institut Athos, Wien, Institut zur Diagnose von Fettstoffwechselstörungen und Atherosklerose, dem ²HerzReha Bad Ischl, kardiovaskuläres Rehabilitationszentrum, der ³Universitätsklinik Innere Medizin III, AKH Wien und der ⁴Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und Interne Intensivmedizin, Krankenhaus „St. Josef“ Braunau

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und Interne Intensivstation, Krankenhaus „St. Josef“ Braunau, A-5280 Braunau, Ringstraße 60; E-Mail: johann.auer@khbr.at



den. Bei den Kringles gibt es 2–40 Wiederholungen, wodurch mindestens 30 polymorphe Isoformen von Apo(a) gebildet werden, die sich in Größe und Masse unterscheiden. Die Anzahl und die qualitative Zusammensetzung der Kringle-Domänen bestimmen die Atherogenität von Lp(a). Somit existieren bei gleichem Cholesteringehalt Lp(a)-Phänotypen mit unterschiedlicher Atherogenität. Lp(a) ist eines der polymorphsten Moleküle in der Natur [6]. Es wird vermutet, dass die großen Isoformen mit mehr Kringle-Wiederholungen weniger atherogen sind als die kleinen [10].

■ Synthese, Stoffwechsel und Abbau

Als Syntheseort von Lp(a) ist die Leber heute gesichert [11]. Welcher Rezeptor für die intrazelluläre Aufnahme relevant ist, ist nicht bekannt. Auch kennt man den exakten Ort bzw. das Organ nicht, das für den Katabolismus von Lp(a) bei Menschen hauptsächlich verantwortlich ist [12]. Hier liegt wahrscheinlich der Schlüssel zukünftiger Therapieformen.

Der Katabolismus von Lp(a) ist unabhängig von einem funktionierenden LDL-Rezeptor [13]. Die Niere scheint eine spezifische Bindungskapazität für Lp(a) zu besitzen [14]. Bei Einschränkungen der glomerulären Filtrationsrate (GFR) kommt es zu einer verminderten Ausscheidung von Apo(a)-Fragmenten, die anscheinend in der Niere gebildet werden, und somit zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Lp(a) [15]. Die eingeschränkte GFR dürfte der Grund für die Erhöhung von Lp(a) bei Diabetikern sein.

Weitere Einflüsse, die einen Anstieg von Lp(a) bewirken, sind eine Hypothyreose oder eine Akutphasereaktion (z. B. ein Akutereignis wie ein akuter Myokardinfarkt). Östrogentherapie, eine Schwangerschaft oder die Einnahme von Aspirin bewirken eine nicht-signifikante bzw. relevante Reduktion [12].

■ Normalwerte

Apo(a) wird von einem Gen auf dem Chromosom 6q26-27 kodiert [16]. Individuelle Blutspiegel von Lp(a) von beinahe 0 bis > 1000 mg/dl wurden beobachtet [17]. Der normale Lp(a)-Spiegel im Blut liegt < 30 mg/dl (1,6 mmol/l) [18]. Die Plasmakonzentrationen von Lp(a) bleiben während des Lebens relativ stabil [19].

Die meisten Studien und Meta-Analysen zeigen einen Anstieg des kardiovaskulären Risikos beginnend ab Lp(a)-Werten von etwa 25 mg/dl [20]. Hohes Lp(a) und die Kombination mit thrombogenen Risikofaktoren, wie vor allem Zigarettenrauchen oder der Einnahme der „Pille“, erhöhen das Risiko eines frühzeitigen Gefäßereignisses (vorwiegend arteriell) massiv.

■ Genetik und Evolution

Lp(a)-Blutspiegel werden hauptsächlich vom Lp(a)-Genlocus gesteuert, die Ernährung hat keinen relevanten Einfluss [13]. Polymorphismen der Apo(a)-Kringle IV-2-Repeats sind im Wesentlichen für die Unterschiede des Plasmaspiegels verantwortlich.

Einerseits wird die Fettstoffwechselstörung, andererseits ein erhöhtes Lp(a) vererbt. Oft werden dabei Generationen übersprungen. Daher ist die Information an die dritte Generation von Betroffenen (Enkel) besonders wichtig.

Unterschiede zwischen den Populationen

Kaukasier und Schwarze unterscheiden sich signifikant in den Lp(a)-Konzentrationen, Allelen und Phänotyp-Frequenzen [21]. Die Blutspiegel sind bei Asiaten und Kaukasiern am niedrigsten, deutlich höher bei Hispaniern, vor allem aber bei Schwarzen. Personen afrikanischer Abstammung (besonders aus dem Süd-Sudan) haben üblicherweise, trotz derselben Anzahl an Kringle-Wiederholungen, 2–3-fach höhere Lp(a)-Werte als Kaukasier [22]. Nur 10 % der Kaukasier, aber 60–70 % der Schwarzen haben Lp(a)-Werte > 25–30 mg/dl [23]. Ein Geschlechtsunterschied besteht nicht.

■ Lp(a) und Atherosklerose

Aufgrund der Ähnlichkeit von Lp(a) mit Plasminogen wird die Verbindung zur Atherogenese und Thrombogenese schon lange diskutiert. Hohe Lp(a)-Spiegel korrelieren aufgrund vieler Mechanismen, wie dem vermehrten Einbau in die Gefäßwand, mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [24, 25].

Das Thromboserisiko wird durch hohe Konzentrationen von Lp(a) wohl aufgrund der Hemmung fibrinolytischer Mechanismen gesteigert. Lp(a) spielt auch bei mikrovaskulären Entzündungsprozessen eine Rolle [26].

Wie alle anderen Proteine auch kann Lp(a) seine physiochemischen Eigenschaften ändern. Solche Modifikationen sind immer als negativ zu betrachten. Oxidiertes bzw. glykiertes Lp(a) dringt vermehrt und rascher in die Gefäßwand ein als natives Lp(a), dieses wiederum rascher im Vergleich zu nativem LDL. Lp(a) ist ein eigenständiger Risikofaktor. Schon eine isolierte Lp(a)-Erhöhung (bei normalen Blutfetten) kann das Atheroskleroserisiko signifikant erhöhen.

■ Lp(a)-Bestimmung: Bei wem? Bei allen? Wie oft im Leben?

Spätestens bei Eintritt in das Erwachsenenalter sollte Lp(a) bei allen Personen, auch solchen, die normale Cholesterinwerte aufweisen, einmalig (keine signifikante Senkung im Laufe des Lebens) bestimmt werden. Bei Gefäßereignissen vor dem 55. Lebensjahr in der Blutsverwandtschaft sollte es bereits im Kindesalter (< 6 Jahre) bestimmt werden. Bei der Messung muss jedoch bedacht werden, dass die Werte während einer Akutphasereaktion, besonders während eines akuten Gefäßereignisses, stark verändert sein können. Nüchternstatus ist nicht erforderlich, lipämische bzw. hämolytische Proben können bei manchen der Tests zu einer artifiziellen Beeinflussung führen.

Messproblematik

Aufgrund der einzigartigen Merkmale (Isoformen des Apo [a]) ergeben sich bei der Messung zahlreiche Probleme. Die Lp(a)-Konzentration wird bei Individuen mit kleinen Isoformen unter-, bei jenen mit großen Isoformen überschätzt.

Die Messung von Lp(a) ist zudem noch nicht ausreichend standardisiert. Daher besteht eine relativ große Variation zwischen den verfügbaren Methoden (7 Messprinzipien) und den Ergebnissen verschiedener Labors [12]. Immunoturbidometrische und ELISA-Assays sind wegen ihrer Unempfindlichkeit gegenüber der Apo(a)-Größe und Isoformen vorzuziehen.

Non-HDL-Lp(a) – in Anlehnung an Non-HDL-Ch – wird auch zur Beurteilung der Therapiewürdigkeit herangezogen.

Von einem oberen Lp(a)-Grenzwert von 30 mg/dl ausgehend, liegt der Non-HDL-Lp(a)-Wert jeweils um 30 höher als das Non-HDL-Cholesterin, also bei 190 mg/dl in der Primärprävention und 160 mg/dl in der Sekundärprävention. Aus dieser Kalkulation ergibt sich, dass bei erhöhtem Lp(a) das LDL-Cholesterin vermehrt therapeutisch gesenkt werden soll. Naturgemäß ist dies bei extrem erhöhten Lp(a)-Werten nicht möglich.

■ Behandlungsstrategien

Es gibt keine randomisierten kontrollierten Studien, die eine Verringerung des kardiovaskulären Risikos durch selektive Senkung des Lp(a)-Spiegels mit Pharmakotherapie beschreiben [27]. Ernährung bzw. derzeit verfügbare Lipidsenker, vor allem Statine, führen zu keiner signifikanten bzw. relevanten Senkung [13]. Lediglich Nikotinsäure kann Lp(a) um 30–40 % senken [28], die Nebenwirkungen sind aber vielseitig und ausgeprägt. Zudem ist das Ausmaß der Senkung bei extrem erhöhten Werten klinisch wohl irrelevant. Geringe (klinisch irrelevante) Senkungen (< 10 %) wurden u. a. für Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, Schilddrüsenhormone, Östrogensersatztherapie und Acetylsalicylsäure beschrieben.

Bereits vor 20 Jahren wurde die signifikante Senkung von Lp(a) im Rahmen der Lp-Apherese beschrieben. Auch ist es bislang die einzige Möglichkeit, LDL-Cholesterin nicht-medikamentös drastisch zu senken.

Die Indikation für eine Lp-Apherese (bei erhöhten Lp[a]) besteht in Österreich bei einem Lp(a)-Spiegel von > 100 mg/dl und dokumentierter progredienter Atherosklerose. Vergleichsweise liegt dieser Schwellenwert bei progredienter Atherosklerose in Deutschland bei > 60 mg/dl [29]. Lp (a) kann bei regelmäßiger Apherese-Behandlung um 60–90 % gesenkt werden [13, 27, 30–32] und führt zu einer 86%igen Reduktion von Gefäßereignissen [33].

■ Ausblick: PCSK9

Ein neuer Therapieansatz besteht darin, „Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9“ (PCSK9) zu hemmen und die Gegenregulation (Down-Regulation) der LDL-Rezeptoren zu unterdrücken. Der genaue Wirkmechanismus hinsichtlich Lp(a)-Senkung ist zwar unklar, jedoch stellt die PCSK9-Hemmung eine Revolution in der Senkung von LDL dar, wie seinerzeit die Statine. Da Lp(a) nur um ca. 25 % gesenkt werden kann, stellt dieser Therapieansatz jedoch wohl keinen Ersatz für die Apherese dar [34].

Konklusion

Die Bedeutung von Lp(a) wird noch immer unterschätzt, der Parameter zu selten erhoben. Spätestens bei jedem Erwachsenen sollte der Wert 1x bestimmt werden, bei frühzeitiger Atherosklerose in der Verwandtschaft sofort, spätestens bis zum 6. Lebensjahr.

Fragen zum Text

- Welchen beiden Molekülen ist Lp(a) ähnlich?
 - Plasminogen
 - HDL
 - LDL
 - Thrombozyten
 - Triglyzeride
- Was beeinflusst den Lp(a)-Spiegel im Blut?
 - Bewegung
 - Ernährung
 - Genetik
- Bei wem sollte Lp(a) bereits im Kindesalter bestimmt werden?
 - bei allen
 - bei frühzeitigen Gefäßereignissen in der Blutsverwandtschaft
 - bei Tumorerkrankungen in der Blutsverwandtschaft
- Was stellt derzeit die einzige Möglichkeit dar, Lp(a) signifikant zu senken?
 - Statine
 - ACE-Hemmer
 - Lp-Apherese
 - Ernährungsumstellung

Lösung

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Berg K. A new serum type system in man – the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59: 369–82.
- Albers JJ, Kennedy H, Marcovina SM. Evidence that Lp[a] contains one molecule of apo[a] and one molecule of apoB: evaluation of amino acid analysis data. *J Lipid Res* 1996; 37: 192–6.
- Luley C, Klör HU. *Lexikon Lipoproteine und Atherosklerose*. Aesopus-Verlag, Basel, 1993.
- Scanu AM, Edelstein C, Klezovitch O. Dominant role of the C-terminal domain in the binding of apolipoprotein(a) to the protein core of proteoglycans and other members of

the vascular matrix. *Trends Cardiovasc Med* 1999; 9: 196–200.

- Bruhn H, Junker R, Schläfer H, Schreiber S. *Labor Medizin: Indikationen, Methodik und Laborwerte*. Pathophysiologie und Klinik, Schattauer GmbH, Stuttgart, 2011.
- McLean J, Tomlinson J, Kuang W, Eaton D, Chen E, Fless G, Scanu A, Lawn R. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132–7.
- Eaton D, Fless G, Kohr W, McLean J, Xu Q, et al. Partial amino acid sequence of apolipoprotein(a) shows that it is homologous to plasminogen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3224–8.
- Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature* 1989; 339: 301–3.
- Scanu AM. Lipoprotein(a) and the atherothrombotic process; mechanistic insights and clinical implications. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 106–13.
- Utermann G, Menzel H, Kraft H, Duba H, Kemmler H, Seitz C. Lp(a) Glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-Lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987; 80: 458–65.
- Plow J, Huang M. Lipoprotein (a) metabolism: Potential sites for therapeutic targets. *Metabolism* 2013; 62: 479–91.
- Kostner K, März W, Kostner G. When should we measure lipoprotein(a)? *Eur Heart J* 2013; 34: 3268–76.
- Hobbs H, White A. Lipoprotein(a): intricacies and insights. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 225–36.
- Kostner GM, Wo X, Frank S, Kostner K, Zimmermann R, Steyrer E. Metabolism of Lp(a): assembly and excretion. *Clin Genet* 1997; 52: 347–54.
- Oida K, Takai H, Maeda H, Takahashi S, Shimada A, et al. Apolipoprotein(a) is present in urine and its excretion is decreased in patients with renal failure. *Clin Chem* 1992; 38: 2244–8.
- Frank SL, Klisak I, Sparkes RS, Mohandas T, Tomlinson JE, et al. The Apolipoprotein(a) gene resides on human chromosome 6q26-27, in close proximity to the homologous gene for plasminogen. *Hum Gene* 1988; 79: 352–6.
- Dahlen GH. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994; 108: 111–26.
- Scanu AM. Atherothrombogenicity of lipoprotein(a): the debate. *Am J Cardiol* 1998; 82: 260–330.
- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The sixth special issue. *J Clin Apher* 2013; 28: 145–284.
- Erquo S, Kaptoge S, Perry P, Angelantonio Di E, Thompson A, et al. Lipoprotein(a): concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302: 412–23.
- Marcovina S, Albers J, Wijsman E, Zhang Z, Chapman N, Kennedy H. Difference in Lp[a] concentrations and apo[a] polymorphs between black and white Americans. *J Lip Res* 1996; 37: 2569–85.
- Tsimikas S, Clopton P, Brilakis E, Marcovina S, Khera A, et al. Relationship of oxidized phospholipids on apolipoprotein B-100 particles to race/ethnicity, apolipoprotein(a) isoform size and cardiovascular risk factors:

results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2009; 119: 1711–9.

- Tsimikas S, Hall J. Lipoprotein (a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease. A rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 716–21.
- Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, Simes J, Fournier M, et al. Plasma Lipoprotein (a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2902–8.
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated Lipoprotein (a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301: 1146–56.
- Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Malaguarnera G, Antic T, et al. Lipoprotein (a) in cardiovascular diseases. *Biomed Res Int* 2013; doi: 10.1155/2013/650989.
- Jacobson TA. Lipoprotein(a), cardiovascular disease and contemporary management. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1294–311.
- Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010; 126: 314–45.
- Arbeiter K, Derfler K, Steiner S, Sinzinger H, Witt V. Lipoprotein-Apherese – Österreichischer Konsensus zu Indikation und Durchführung der Therapie. *Wien Klin Wschr* 2014; submitted.
- Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spittthoever R, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-Hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular disease a prospective observational multicenter study. *Circulation* 2013; 128: 2567–76.
- Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S. Italian Multicenter study on low-density lipoprotein apheresis working group 2009. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 169–78.
- Bosch T, Lennert A, Schenzle D, Dräger J. Direct adsorption of low-density lipoprotein and lipoprotein(a) from whole blood: Results of the first clinical long-term multicenter study using DALI apheresis. *J Clin Apher* 2002; 17: 161–9.
- Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 229–39.
- Raal F, Giugliano R, Sabatine M, Koren M, Langslet G, et al. Reduction in lipoprotein(a) with the PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG145): a pooled analysis of over 1300 patients in 4 phase 2 trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1278–88.

Richtige Lösung: 1a, c; 2c; 3b; 4c

← Zurück

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

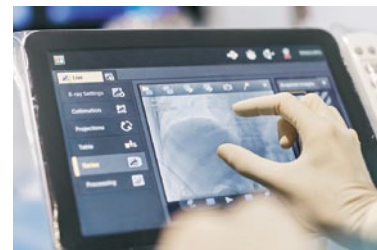
[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)