



In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Karl Winkler, Freiburg

Patient mit massiv erhöhtem Lp(a)-Plasmaspiegel

Weitere kardiovaskuläre Ereignisse trotz Apherese

Sergey Tselmin, Bernd Hohenstein, Ulrich Julius

Die Korrelation zwischen erhöhtem Lipoprotein(a) [Lp(a)]-Plasmaspiegel und kardiovaskulärem Risiko ist bereits seit den 80er Jahren bekannt. Die ersten Berichte über die hohen Inzidenzraten von koronarer Herzkrankheit bei Patienten mit HyperLp(a)ämie [1–3] wurden später mit ähnlichen Studiendaten für Schlaganfall [4], PAVK [5] sowie Aortenklappenstenose [6] ergänzt. Eine retrospektive Analyse aus unserer Fettstoffwechselambulanz zeigte auch die besonders ab dem Lp(a)-Wert von 1100 mg/l ansteigende Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen in allen Gefäßregionen [7].

Der Lp(a)-Spiegel ist weder diätetisch noch medikamentös beeinflussbar, so dass eine ausreichende Absenkung zurzeit nur mittels einer extrakorporalen Therapie möglich ist.

Die letzten Studienergebnisse zu Lipoproteinapherese bei HyperLp(a)ämie leisteten einen wesentlichen Beitrag zum Beweis der Kausalität der oben genannten Assoziation dieser besonderen Fettstoffwechselstörung mit erhöhter Häufigkeit von arteriosklerotischen Komplikationen.

Jedoch bleibt bei einigen Patienten mit seit längerer Zeit bestehender generalisierter Arteriosklerose ein ziemlich hohes kardiovaskuläres Restrisiko trotz regelmäßiger Lipoproteinapherese.

Fallbeschreibung

Der jetzt 71-jährige Patient ist bereits seit 1993 in unserer regelmäßigen lipidologischen Betreuung mit einer gemischtförmigen Hyperlipoproteinämie. Initial fielen erhöhte Triglyzeride von 4–6 mmol/l mit zeitweiligen Anstiegen bis auf 14 mmol/l auf. Die LDL-Cholesterol

(LDL-C)-Werte lagen dabei zwischen 2,3 und 3 mmol/l. Das im Jahre 2002 erstmals gemessene Lp(a) war mit 3.120 mg/l stark erhöht.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei dem Patienten liegt ein komplettes metabolisches Syndrom mit Adipositas (Körpergewicht: 96 kg, Größe: 1,78 m, BMI: 30,3 kg/m²), Typ-2-Diabetes, arterielle Hypertonie sowie Hypertriglyzeridämie vor.

Die arterielle Hypertonie ist seit etwa 30 Jahren bekannt. Besonders nach der im Februar 1999 erfolgten AV-Knotenablation bei einer AV-nodalen Reentrytachykardie traten Schwankungen der Blutdruckwerte von einer Hypotonie bis zu Anstiegen auf 190/120 mmHg auf. Die antihypertensive Medikation wurde mehrmals angepasst und besteht zurzeit aus Telmisartan 40 mg/d, Bisoprolol 5 mg/d sowie Torasemid 20 mg/d. Darunter liegen die Blutdruckwerte seit 5 Jahren im Normbereich.

Im Jahr 2008 zeigte sich beim Patienten im Rahmen einer Kontroll-Laboruntersuchung zum ersten Mal ein auf 6,8 % erhöhtes HbA_{1c}. Die Nüchternblutzucker-Werte lagen dabei unter 7,5 mmol/l und der Patient hatte keine Diabetes-Symptome. Nach mehreren Diätberatungen und Ernährungsumstellungen (auch im Rahmen von Reha-Behandlungen) konnten die Blutzuckerwerte gebessert werden, sodass bis heute keine anti-diabetische Medikation notwendig war. Das letzte HbA_{1c} betrug 6,5 %.

Vom 16. Lebensjahr bis zum ersten Herzinfarkt im Alter von 40 Jahren hatte der Patient täglich 20 Zigaretten geraucht. Seit dem 41. Lebensjahr ist er Nichtraucher.

Bei der Mutter des Patienten war eine Fettstoffwechselstörung bekannt. Sie erlitt mit 82 Jahren einen Schlaganfall und starb plötzlich mit 86 Jahren. Bei einer von 3 Schwestern sowie bei beiden Söhnen des Patienten liegt eine Hypercholesterolemie vor (der Lp(a)-Plasmaspiegel wurde nicht gemessen).

Kardiovaskuläre Komplikationen

Der zeitliche Verlauf der Komplikationen ist in **Abb. 1** dargestellt. Die koronare 2-Gefäß-Erkrankung manifestierte sich im 41. Lebensjahr (1984) mit einem STEMI an der Hinterwand. 1991 erlitt der Patient einen anterioren Myokardinfarkt. Im Herzkatheter zeigte sich 1998 eine Stenose der rechten Koronararterie (RCA), die im Verlauf nach den durchgeführten Eingriffen oft rezidierte, woraufhin mehrere perkutane transluminale koronare Angioplastien (PTCA) des rechten Herzkranzgefäßes mit Anlage von insgesamt 5 Stents und 2 Ballondilatationen im Februar 1999, Juni und Oktober 2012, Januar 2013 und Juni 2014 erfolgten. Auch ergab der Herzkatheter einen PL1-Verschluss sowie erhebliche Wandveränderungen von RD1 proximal. Im Jahr 1999 wurde bei einer AV-nodalen Reentrytachykardie eine AV-Knoten-Ablation durchgeführt.

Die nächste Manifestation der beim Patienten bestehenden generalisierten Arteriosklerose ist eine schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit mit dem Befall der Bein- sowie extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße. Mit 47 Jahren (1991) entwickelte sich bei ihm eine hämodynamisch relevante Stenose der linken A. poplitea, die mit einer perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) versorgt wurde. Der weitere Ver-

lauf der Beindurchblutungsstörungen gestaltete sich rasch progredient, was in der Folge eine Stentimplantation in die A. femoralis superficialis rechts und in beide Aa. iliaca externa im Jahre 2003, eine PTA der A. femoralis superficialis links mit Stentimplantation im Jahre 2009, die Anlage eines femoro-poplitealen PI-Prothesenbypasses rechts im Jahre 2010, eine PTA der A. iliaca communis links mit Primärstent im Jahre 2012 sowie eine PTA der A. femoralis superficialis links mit 2 Stentimplantationen und Nachdilatation im September 2014 erforderlich machte.

Des Weiteren erfolgten 1991 eine PTA an der A. carotis interna links sowie an der A. subclavia links, die sich aber in der Kontrolle 2012 wieder stenosierte. Auch wurde 2012 ein Kinking der A. carotis interna links mit grenzwertig hämodynamischer Relevanz bei deutlicher arteriosklerotischer Veränderung in den extrakraniellen Abschnitten der Carotiden festgestellt.

Konservative lipidsenkende Therapie

In der Fettstoffwechselambulanz ist der Patient mehrmals diätetisch beraten worden. Leider kam es wegen zunehmend eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit zu einer weiteren Gewichtszunahme (4 kg in den letzten 4 Jahren).

Bei der Hypertriglyzeridämie mit zeitweilig höheren Anstiegen verordneten wir Fenofibrat. Weil im Labor eine ansteigende CK auffiel, verzichteten wir am Anfang auf eine Kombination Statin/Fibrat und begannen die Medikation mit Ezetrol zur Absenkung des LDL-C, das immer unter 3 mmol/l lag. Jedoch machte die progrediente Arteriosklerose den Einsatz eines Statins notwendig. Darunter kam es zu mehreren Nebenwirkungen, sodass die Therapie mehrmals umgestellt werden musste. Seit Juli 2011 nimmt der Patient Pravastatin 40 mg und Ezetrol ein.

Das Fenofibrat wurde auf Omega-3-Fettsäuren (4 g/d) zur Absenkung der noch immer erhöhten Triglyzeride umgestellt. Des Weiteren diskutierten wir die Verordnung eines Nikotinsäurepräparates, um den Lp(a)-Spiegel zu vermindern. Der Patient wollte es jedoch

wegen der möglichen Nebenwirkungen nicht versuchen.

Lipoproteinapherese

Wie der Anamnese zu entnehmen ist, handelte es sich bei dem Patienten eindeutig um einen schweren Befall mehrerer Gefäßgebiete, wobei eine deutliche Progredienz belegt wurde. Dabei gelang es wegen der Unverträglichkeit der maximalen Statin-Therapie nicht, die LDL-

C-Werte in den optimalen Bereich < 1,8 mmol/l zu senken. Der Lp(a)-Spiegel ist medikamentös nicht beeinflussbar, besonders bei dem bestehenden stark erhöhten Wert.

Daher wurde 2011 eine extrakorporale Elimination der atherogenen Lipoproteine an unserer Einrichtung beantragt und genehmigt.

Wir führten die Lipoproteinapherese vom 19.07.2011 bis 05.07.2012 mit dem

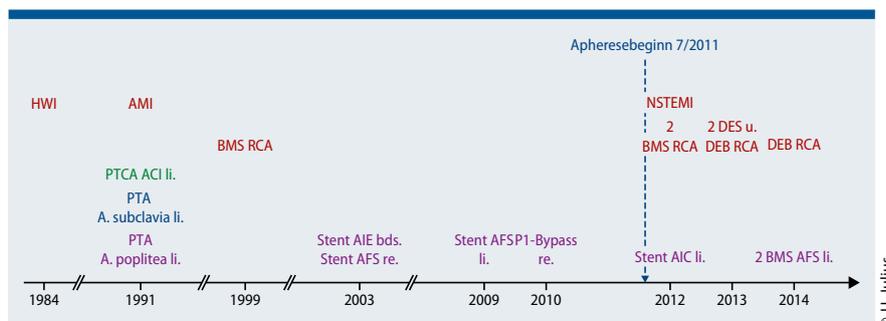


Abb. 1: Kardiovaskuläre Ereignisse. Schwerster progredienter Verlauf der Arteriosklerose mit dem Befall der Koronarien (rot), Karotiden (grün), Arteria subclavia (blau) sowie Becken- und Beinarterien (violett). Der vertikale blaue Pfeil bezeichnet den Beginn der regelmäßigen Lipoproteinapheresen im Juli 2011. ACI: Arteria carotis interna, AIC: Arteria iliaca communis, AMI: Vorderwandinfarkt, AIE: Arteria iliaca interna, AFS: Arteria femoralis superficialis, BMS: „Bare-metal-Stent“, DEB: „drug eluting balloon“, DES: „Drug-eluting-Stent“, HWI: Hinterwandinfarkt, P1-Bypass: femoro poplitealer segment p1-bypass, PTA: perkutane transluminale Angioplastie, PTCA: perkutane transluminale koronare Angioplastie, RCA: rechte Koronararterie.

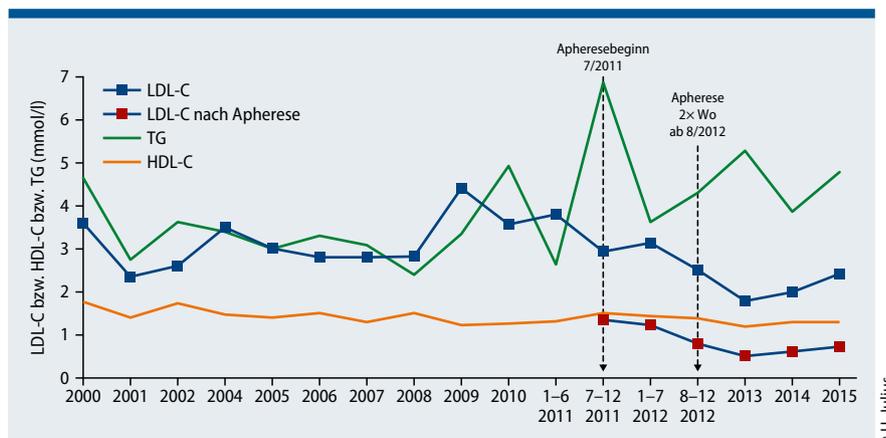
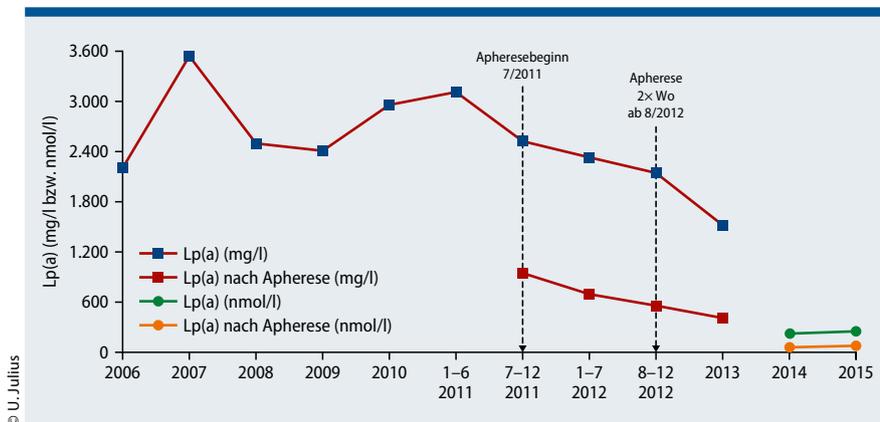


Abb. 2: Verlauf der LDL-, HDL-Cholesterol- sowie Triglyzeridwerte. Die blaue Kurve bezeichnet den Verlauf der LDL-Cholesterolverte, die nach dem Beginn der regelmäßigen Lipoproteinapheresen im Juli 2011 (erster Pfeil) deutlich abgesunken sind. Die blau-rote Kurve bezeichnet die LDL-Cholesterolverte, die gleich nach den Apheresesitzungen gemessen wurden. Die akute LDL-C-Absenkung liegt dabei über 60%. Die HDL-Cholesterolverte (gelb) haben sich in gesamtem Verlauf (einschließlich die Werte nach dem Apheresebeginn) nicht merkbar geändert. Der Verlauf der Triglyzeridwerte (grün) ist sehr variabel und zeigt die noch immer erhöhten Werte, was a.e. durch die Gewichtszunahme sowie ungenügend starke Medikation bedingt ist (Kombination Statin/Fibrat ist wegen CK-Erhöhung beim Patienten kontraindiziert).



© U. Julius

Abb. 3: Verlauf des Lp(a)-Plasmaspiegels. Die rot-blaue Kurve bezeichnet den Verlauf der Lp(a)-Werte, die nach dem Beginn der regelmäßigen Lipoproteinapheresen im Juli 2011 (erster Pfeil) und besonders nach der Eskalation der Behandlung auf 2x pro Woche im August 2012 (zweiter Pfeil) deutlich abgesunken sind. Die rote Kurve bezeichnet die Lp(a)-Werte, die gleich nach den Apheresesitzungen gemessen wurden. Die akute Lp(a)-Absenkung liegt dabei über 70 %. 2014 wurde das neue Laborverfahren zur Messung des Lp(a)-Plasmaspiegels mit dem Referenzbereich < 45 nmol/l eingeführt. Die neuen Einheiten (nmol/l) (grüne und gelbe Kurven) sind in die alten (mg/l) nicht konvertierbar [8].

MDF-Verfahren (Lipidfiltration) durch. Unter der wöchentlichen Behandlung von 4000 ml Plasmavolumen konnte das LDL-C um 50–69 % und das Lp(a) um 54–75 % gesenkt werden. Der LDL-C-Wert vor den Apheresesitzungen sank kurz nach dem Beginn regelmäßiger Therapien unter 2,6 mmol/l und oft auch unter 1,8 mmol/l ab.

Jedoch trat bei dem Patienten im Juni 2012 ein Hinterwand-NSTEMI auf, woraufhin eine Implantation von zwei „Bare-metal-Stents“ (BMS) erfolgte.

Nach der Reha-Behandlung des Patienten haben wir das Apherese-Verfahren im August 2012 auf MONET (Plasma-Behandlungsvolumen 4000 ml) umgestellt, was eine deutliche Besserung der LDL-C-Absenkung auf 67–74 % und von Lp(a) auf 69–80 % ergab (**Abb. 2**, **Abb. 3**). Außerdem haben wir den Behandlungsrhythmus auf 2-mal pro Woche gesteigert. Darunter sank der Lp(a)-Wert vor jeder Apherese auf durchschnittlich 1.500 mg/l, jedoch nicht unter 1.100 mg/l (**Abb. 3**).

Trotz der oben genannten Maßnahmen kam es zu weiteren relevanten RCA-Restenosen, die eine mehrfache Re-PTCA mit 2 BMS im Oktober 2012, eine Re-PTCA mit 2-fach „Drug-eluting-Stent“ (DES) und „drug eluting balloon“ (DEB) im Januar 2013 sowie eine

Re-PTCA mittels Hochdruckdilatation im Juni 2014 notwendig machten.

Auch war der Verlauf der PAVK unter der intensivierten Apherese-Behandlung progredient: Es mussten bei schweren Stenosen ein Primärstent in die A. iliaca communis links im Oktober 2012 sowie zwei BMS in die linke A. femoralis superficialis im September 2014 implantiert werden (**Abb. 1**).

Anlage einer arteriovenösen Fistel

Wegen der sich zunehmend verschlechternden Venenverhältnisse wurde bei dem Patienten zur Fortsetzung der extrakorporalen Therapie im Dezember 2012 (1,5 Jahre nach Behandlungsbeginn) eine Cephalica-Oberarm-Fistel links angelegt. Und auch hier zeigte sich ein dramatischer Verlauf. So kam es in einem Monat zur Entwicklung einer hyperdynamen Fistel mit dem Risiko der kardialen Belastung, woraufhin ein Fistelbanding durchgeführt wurde. Des Weiteren erfolgten eine Fistelthrombektomie bei akutem Verschluss sowie eine Ballondilatation einer Anastomosenstenose und einer Fistelvenenstenose im Mai 2014. Im November 2014 wurde eine Basilica-Fistel links bei Verschluss der brachiocephalen Fistel angelegt. Anschließend erfolgte eine Resektion der Fistelvenenstenose und Rekonstruktion

mit bovinem Neo-Gefäß und Vorverlagerung im Februar 2015. Bereits 2 Wochen nach dem Eingriff zeigte sich in der Kontrolle ein Fistelverschluss, sodass im März 2015 eine Cimino-Fistel am rechten Unterarm angelegt wurde. Und auch hier trat eine anastomosennahe Fistelvenenstenose auf, was eine Proximalisierung der Cimino-Fistel am rechten Unterarm im Mai 2015 notwendig machte.

Die Lipoproteinapherese wird über einen im November 2014 angelegten Demerskatheter links durchgeführt.

Diskussion

Unser Fallbericht beschreibt einen jetzt 71-jährigen Patienten mit einer über 30 Jahre rasch progredienten generalisierten Arteriosklerose, die einen schweren Befall von Koronarien, Beingefäßen sowie Carotiden und A. subclavia zur Folge hatte. Trotz intensiver extrakorporaler Elimination von Lp(a) und LDL-C gelang es bisher nicht, die Entwicklung der kardiovaskulären eingriffspflichtigen Komplikationen aufzuhalten. Dabei liegt der LDL-C-Wert vor Behandlung unter 2,6 mmol/l. Das Lp(a) betrug bei erster Messung 3.120 mg/l (im Jahr 2002), d. h. es war 12-fach über die obere Grenze des Normbereiches (< 250 mg/l) erhöht. 2014 wurde das neue Laborverfahren zur Messung des Lp(a)-Plasmaspiegels eingeführt. Die neuen Einheiten (nmol/l) sind in mg/l nicht konvertierbar. Aktuell liegt der Lp(a)-Plasmaspiegel vor jeder 2x pro Woche durchgeführten Therapie bei 228–262 nmol/l, was eine 5-fache Erhöhung bei Referenzbereich < 45 nmol/l darstellt [8]. Die Absenkung nach der Therapie ist mit 70–80 % genügend.

Der positive Einfluss einer Lipoproteinapherese-Therapie auf das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen bei Patienten mit erhöhtem Lp(a) wurde in den letzten Jahren in mehreren Studien nachgewiesen. So ergab der Vergleich der jährlichen Inzidenz von Herzinfarkt, Herztod, Notwendigkeit der Bypass-Operation und PCI an den Kranzgefäßen bei 120 Patienten vor und nach dem Beginn der regelmäßigen Lipoproteinapherese mit medianem Lp(a)-Absenkungswert von 73 % eine Reduktion von 1,056 auf 0,144 Ereignisse pro Patient [9].

Die umfassenden Herzkatheteruntersuchungen bei 15 stabilen Koronarpatienten mit einem Lp(a)-Wert über 500 mg/dl demonstrierten nicht nur die Progressionsverhinderung sondern sogar die Regression der Atherosklerose an den bereits befallenen Kranzgefäßen nach den 18 Monaten der wöchentlichen Apolipoprotein(a)-Immunapherese [10].

Jedoch handelt es sich in unserem Fall um den Befall nicht nur der Koronarien, sondern von drei Gefäßgebieten.

Die Daten von 87 Personen mit den schweren Komplikationen sowohl an den Herzkranzgefäßen als auch an Carotiden, Aorta und Beinarterien aus 5 sächsischen Apherese-Zentren ergaben deutliche Absenkung der Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen unter regelmäßiger Lipoproteinapherese. Dabei wurden zum ersten Mal die viel besseren Reduktionraten (Vergleich der beiden Jahre vor Beginn der Apherese-Therapie mit den ersten 2 Jahren unter extrakorporaler Therapie) in den Gruppen mit erhöhtem Lp(a) (83 % für isolierte HyperLp(a)ämie und 83,5 % bei zusätzlich über 3,4 mmol/l liegendem LDL-C) als bei Personen mit isolierter Hypercholesterolämie (54 %) gezeigt [11].

Die Kollegen aus der Charité Berlin untersuchten auch den Verlauf von verschiedenen kardiovaskulären Komplikationen bei 37 Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung. Dabei betrug das ereignisfreie Überleben nach einem Jahr 38 % in der Zeit vor Apherese-Beginn und 75 % während der regelmäßigen extrakorporalen Behandlung [12].

In der ersten prospektiven multizentrischen Studie zur Lipoproteinapherese bei HyperLp(a)ämie sanken bei 170 Patienten die durchschnittlichen jährlichen Inzidenzraten der schweren kardiovaskulären Ereignisse an allen Gefäßregionen von 0,61 in den 2 Jahren vor Therapie-Beginn auf 0,16 während der ersten 2 Jahre der Apheresetherapie ab [13].

Zusammenfassend sind die letzten Studienergebnisse bezüglich der sekundären Prävention der atherosklerotischen Komplikationen mittels Lipoproteinapherese genügend überzeugend, obwohl noch keine prospektive randomisierte Studie zum Thema durchgeführt werden konnte.

Allerdings bestehen in der Literatur fast keine Berichte, die eine erfolgreiche Apherese-Therapie (im Sinne der Risikoreduktion) speziell und objektiv betrachten.

Diesbezüglich haben wir die Daten von 64 Patienten, die 2009–2010 in unserem Apherese-Zentrum behandelt wurden, analysiert [14]. Bei 44 Personen traten keine kardiovaskulären Erkrankungen seit dem Beginn der Lipoproteinapherese mehr auf. 20 Patienten erlebten unter regelmäßiger extrakorporaler Therapie kardiovaskuläre Ereignisse. Im Vergleich zu den komplikationsfreien Individuen waren diese Patienten überwiegend Männer in höherem Alter (durchschnittlich 66,5 Jahre). Noch vor dem Apheresebeginn erlitten sie mehr periphere arterielle Verschlüsse bei statistisch gleicher (vs. andere Gruppe) Häufigkeit von koronaren Ereignissen und Schlaganfällen. Des Weiteren war die Prävalenz von HyperLp(a)ämie unter den therapierefraktären Patienten deutlich höher (70 vs. 40 %). Auch hatten sie häufiger eine Statinunverträglichkeit.

Alle oben aufgeführten relevanten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Rezidive unter Apherese, und zwar männliches Geschlecht, hohes Alter, erhöhtes Lp(a), Befall der peripheren Arterien in der Anamnese sowie eine Statin-Unverträglichkeit (einschließlich in maximaler Dosis) sind in unserem Fall vorhanden. Darüber hinaus wurde bei dem Patienten die extrakorporale Therapie zu spät begonnen: 27 Jahre nach dem ersten Herzinfarkt, 21 Jahre nachdem die Lipoproteinapherese in Ostdeutschland eingeführt war und 3 Jahre nach dem positiven Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses bezüglich Apherese bei erhöhtem Lp(a).

Auch hat unser Patient andere relevanten Risikofaktoren. Dabei konnten die Triglyzeridwerte trotz Ernährungsumstellung nicht normalisiert werden und lagen in den letzten 4 Jahren zwischen 3,5 und 5,5 mmol/l (**Abb. 2**). Eine medikamentöse lipidsenkende Kombination Statin/Fibrat ist in diesem Fall (CK-Erhöpfung) kontraindiziert. Jedoch sind die beim Patienten bestehenden Risikofaktoren, Typ-2-Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie, gut eingestellt.

Von besonderem Interesse in unserem Fall ist der schwerste Verlauf der Komplikationen an den arteriovenösen Shunts, die im Zeitraum von 2 Jahren zweimal neu angelegt und siebenmal revidiert werden mussten.

Fazit

- Relevante Risikofaktoren für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen unter regelmäßiger Lipoproteinapherese scheinen männliches Geschlecht, höheres Alter, erhöhtes Lp(a), Befall der peripheren Arterien in der Anamnese sowie eine Statin-Unverträglichkeit (komplette oder in maximalen therapeutischen Dosen) zu sein.
- Besonders bei erhöhtem Lp(a) und progredientem Verlauf der arteriosklerotischen Komplikationen sollte die Lipoproteinapherese so früh wie möglich begonnen werden.
- Der Einsatz von AV-Shunts zur Durchführung einer extrakorporalen lipidsenkenden Therapie ist ein problematisches und sehr aktuelles Thema, das bezüglich der Indikationen und besonders des Zeitpunktes der Fistelanlage und Fistelkomplikationen im Rahmen von prospektiven Studien noch umfassend untersucht werden sollte.

Literatur

www.springermedizin.de/cardiovasc



Dr. Sergey Tselmin

Bereich Lipoproteinapherese und extrakorporale Verfahren
Medizinische Klinik III,
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus an
der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74,
01307 Dresden
Sergey.Tselmin@uniklinikum-dresden.de

Bernd Hohenstein, Ulrich Julius

Bereich Lipoproteinapherese und extrakorporale Verfahren
Medizinische Klinik III,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an
der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Literatur

1. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E et al. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis*. 1986;62(3):249-57.
2. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K et al. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA*. 1986;256(18):2540-4.
3. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M et al. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation*. 1986;74(4):758-65.
4. Sträter R, Becker S, von Eckardstein A et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood - a 5-year follow-up study. *Lancet*. 2002;360(9345):1540-5.
5. Dieplinger B, Lingenhel A, Baumgartner N et al. Increased serum lipoprotein(a) concentrations and low molecular weight phenotypes of apolipoprotein(a) are associated with symptomatic peripheral arterial disease. *Clin Chem*. 2007;53(7):1298-305.
6. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(5):470-7.
7. Tselmin S, Julius U, Mueller G et al. Cardiovascular events in patients with increased lipoprotein(a) - retrospective data analysis in an outpatient department of lipid disorders. *Atheroscler Suppl*. 2009;10(5):79-84.
8. Schettler VJJ, Roeseler E, Thode C et al. Differenzierung der Indikation zur Lipoproteinapherese bei erhöhtem Lp(a) durch unterschiedliche Messmethoden. *Cardiovasc*. 2015;15(3):36-38
9. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6(3):229-39.
10. Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI et al. Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscler Suppl*. 2013;14(1):93-99
11. von Dryander M, Fischer S, Passauer J et al. Differences in the atherogenic risk of patients treated by lipoprotein apheresis according to their lipid pattern. *Atheroscler Suppl*. 2013;14(1):39-44.
12. Rosada A, Kassner U, Vogt A et al. Does regular lipid apheresis in patients with isolated elevated lipoprotein(a) levels reduce the incidence of cardiovascular events? *Artif Organs*. 2014;38(2):135-41.
13. Leebmann J, Roeseler E, Julius U et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation*. 2013;128(24):2567-76
14. Taseva K, Fischer S, Passauer J et al. Factors inducing cardiovascular events in patients treated by lipoprotein apheresis. *Atheroscler Suppl*. 2013;14(1):45-50