

Aus den
Alb Fils Kliniken
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Kardiologie und Internistische Gefäßmedizin

**Varianz von Lipoprotein (a)- Serumspiegeln in
laborchemischen Verlaufskontrollen, Erhebung
möglicher Einflussfaktoren**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Farag Alla, Hussien Akrim Hussien

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichtserstatter: Professor Dr. S. Schröder

2. Berichtserstatter: Professor Dr. C. Burgstahler

Tag der Disputation: 09.11.2023

Meiner Frau Lamia
und unseren Kindern Lina und Karim
gewidmet

Inhalt

Inhalt	I
I. Abbildungsverzeichnis	IV
II. Tabellenverzeichnis	V
III. Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Lp(a)-Struktur.....	1
1.3 Lp(a)-Spiegelverteilung in der allgemeinen Bevölkerung	2
1.4 Pathogenese der Lp(a)-Funktion.....	4
1.5 Klinisch-pathologische Bedeutung des Lp(a)	5
1.5.1 Lp(a) als relevanter Atherosklerose-Risikofaktor und mehr	5
1.5.2 Lp(a) und Instent-Stenose.....	9
1.5.3 Lp(a)-Einfluss auf pAVK und cAVK.....	9
1.5.4 Lp(a) und Aortenklappenstenose.....	10
1.5.5 Lp(a)-Rolle bei venösen Thrombembolien.....	10
1.6 Lp(a), Alter, Lebensstil und Ernährung.....	11
1.7 Lp(a), Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und Antidiabetika.....	11
1.8 Lp(a) und Schilddrüse.....	13
1.9 Lp(a) und Antihypertensiva, ASS, Prostatamittel.....	13
1.10 Therapeutische Aspekte	13
1.11 Lp(a) wie oft bestimmen?	16
1.12 Projektziele	17
2 Material und Methodik.....	23
2.1 Beschreibung des Projekts.....	23
2.2 Patientenrekrutierung und Datenerhebung	23
2.3 Definitionen und Hinweise zu den erfassten Studiendaten	25
2.4 Beschreibung der statistischen Methoden	28
3 Ergebnisse	30
3.1 Messung des Lp(a) in unserem Kliniklabor	30
3.2 Absolute Abweichung von erster und zweiter Lp(a)-Messung (in Prozent)	31
3.2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	31
3.2.2 Verteilung der Ausgangs-Lp(a)-Werte in der Kohorte	33
3.2.3 Patientensequenz: Mehr als 2 Lp(a)-Messungen bei selbem Patienten	34

3.2.4	Analyse der Lp(a)-Varianz auf Datenzeilenebene: Abweichung zwischen erster und zweiter Lp(a)-Messung in Prozent (= Lp(a)-Varianz).....	35
3.2.5	Lp(a)-Differenz auf welchen der beiden Werte beziehen?.....	38
3.2.6	Analyse der Lp(a)-Varianz auf Personenebene (Personen mit einer und Personen mit mehreren Sequenzen).....	39
3.2.7	Analyse der Lp(a)-Varianz ausschließlich bei Personen mit mehr als 1 Lp(a)-Sequenz..	39
3.3	Einfluss von Geschlecht, Alter und Lp(a)-Ausgangsspiegel auf die Lp(a)-Varianz	40
3.3.1	Einfluss von Alter, Geschlecht sowie Lp(a)-Ausgangsspiegel auf Existenz der Lp(a)-Varianz	40
3.3.2	Einfluss von Alter, Geschlecht sowie Lp(a)-Ausgangsspiegel auf Lp(a)-Varianzhöhe ...	42
3.4	Einfluss von BMI, Diabetes und arterieller Hypertonie auf Lp(a)-Varianz	47
3.4.1	Einfluss von BMI, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie auf Existenz der Lp(a)-Varianz	50
3.4.2	Einfluss von BMI, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie auf Lp(a)-Varianzhöhe	51
3.4.3	Multivariate Analyse o.g. Einflussfaktoren auf Lp(a)-Varianzhöhe.....	53
3.5	Medikamenteneinfluss auf die Lp(a)-Varianz	54
3.5.1	Medikamenteneinfluss auf Existenz der Lp(a)-Varianz-Existenz	54
3.5.2	Medikamenteneinfluss auf Lp(a)-Varianzhöhe.....	55
3.5.3	Multivariate Analyse o.g. Medikamente auf die Lp(a)-Varianzhöhe.....	57
3.6	Einfluss von Fettstoffwechsel, Diabetes mellitus, Schilddrüsenfunktion, Nierenfunktion und Medikamenten auf Lp(a)-Spiegel.....	57
3.6.1	Verteilung der 1.Lp(a)-Spiegel in der Studie	58
3.6.2	Verteilung der Einflussfaktoren in der Studie.....	59
3.6.3	Analyse der Einflussfaktoren auf Lp(a)-Ausgangsspiegel.....	61
3.7	Zusammenhang zwischen Lp(a)-Ausgangsspiegel und klinischen Ereignissen.....	66
3.7.1	Verteilung von Atherosklerose und kardiovaskulärem Tod in der Studie	66
3.7.2	Beziehung zwischen manifester Atherosklerose, kardiovaskulärem Tod und Lp(a)-Ausgangsspiegel	67
3.7.3	Beziehung zwischen verschiedenen Lp(a)-Ausgangsspiegeln und manifester Atherosklerose sowie kardiovaskulärem Tod	69
4	Diskussion	73
4.1	Forschungsergebnisse im Kontext des bisherigen Wissenstandes.....	73
4.1.1	Lp(a)-Spiegelverteilung in unserer Kohorte.....	73
4.1.2	Lp(a)-Spiegelschwankung bei 2-maliger Lp(a)-Messung.....	73
4.1.3	Lp(a)-Spiegelschwankung bei mehr als 2-maliger Lp(a)-Messung.....	75
4.1.4	Einfluss von klinischen Faktoren auf die Lp(a)-Varianz.....	75
4.1.5	Medikamenteneinfluss auf Lp(a)-Varianz	77

4.1.6	Einfluss von klinischen und medikamentösen Faktoren auf den Lp(a)-Ausgangsspiegel.	77
4.1.7	Einfluss hoher Lp(a)-Spiegel auf kardiovaskuläre Ereignisse	80
4.2	Beantwortung der Forschungsfragen	83
4.2.1	Teil I: Messergebnisse-Analysen zur Erfassung der Lp(a)-Varianz	83
4.2.2	Teil II: Einflussfaktoren auf Lp(a)-Plasmaspiegel.....	86
4.2.3	Teil III: Prognostische Bedeutung von Lp(a).....	89
5	Zusammenfassung	92
6	Limitationen	95
6.1	Medikamenteneinfluss auf Lp(a)-Varianz	95
6.2	Medikamenteneinfluss auf Lp(a)-Spiegel	96
6.3	KHK-Definition, pAVK, cAVK, kardiovaskuläre Mortalität.....	96
7	Erklärungen zum Eigenanteil	98
8	Danksagungen.....	99
9	Literatur	100

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildungs-Nr.	Abbildungstitel	Seite
Abbildung 1	Lipoprotein(a)-Struktur	2
Abbildung 2a	Lp(a)-Spiegelverteilung in der Allgemeinbevölkerung in Mitteleuropa	3
Abbildung 2.b	Beziehung zwischen Lp(a)-Größe und Lp(a)-Konzentration	3
Abbildung 3	Aktuelle Dyslipoproteinämie-Leitlinie der ESC	17
Abbildung 4	Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer	32
Abbildung 5	Altersverteilung der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der 1. Lp(a)-Messung	32
Abbildung 6	Histogramm Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der 1. Lp(a)-Messung	32
Abbildung 7	Verteilung der Lp(a)-Werte bei erster Messung	33
Abbildung 8	Verteilung der Anzahl von Sequenzen pro Patient	34
Abbildung 9	Boxplot der Lp(a)-Varianz der Probanden	36
Abbildung 10	Streudiagramm von erster und zweiter Lp(a)-Messung	36
Abbildung 11	Histogramm Verteilung der Lp(a)-Varianz für alle Patienten (N = 2126)	37
Abbildung 12	Histogramm Verteilung der Lp(a)-Varianz für Patienten mit Werten \leq 100 %	37
Abbildung 13	Verteilung der Lp(a)-Varianz in Abhängigkeit von der 1.Lp(a)-Spiegelhöhe für die gesamte Kohorte	45
Abbildung 14	Streudiagramm von Lp(a)-Varianz gegen erste Lp(a)-Messung	46
Abbildung 15	Boxplots der Lp(a)-Varianz in Abhängigkeit vom 1. Lp(a)-Spiegel für die gesamte Kohorte	46
Abbildung 16	Boxplots der Lp(a)-Varianz in Abhängigkeit vom 1. Lp(a)-Spiegel (vergrößerter Abschnitt aus Abb. 3.12)	47
Abbildung 17	Verteilung der BMI-Kategorien in der gesamten Kohorte	48
Abbildung 18	Histogramm zur Verteilung der BMI-Werte in der gesamten Kohorte	48
Abbildung 19	Vorkommen von Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie in der gesamten Stichprobe	449
Abbildung 20	Verteilung von Diabetes mellitus auf vorhandene und nicht vorhandene Lp(a)-Varianz	50
Abbildung 21	Verteilung der Lp(a)-Messwerte (Messung 1) in der gesamten Stichprobe	58
Abbildung 22	Boxplot zur Verteilung der Lp(a)-Messwerte (Messung 1) in der gesamten Stichprobe	59
Abbildung 23	Prozentualer Anteil an klinischen Ereignissen nach Lp(a)-Spiegel	72

II. Tabellenverzeichnis

Tabellen-Nr.	Tabellentitel	Seite
Tabelle 1	Verteilung von Geschlecht, Alter und 1.Lp(a)-Spiegel bei den Studienprobanden	31
Tabelle 2	Verteilung der Lp(a)-Werte bei 1. Messung	33
Tabelle 3	Vergleich der Lp(a)-Varianzen bei verschiedenen Bezugsgrößen	38
Tabelle 4	Präsenz von Lp(a)-Varianz bezogen auf Alter, Geschlecht, Lp(a)-Ausgangsspiegel	41
Tabelle 5	Lp(a)-Varianz-Höhe bezogen auf Alter, Geschlecht, Lp(a)-Ausgangsspiegel	43
Tabelle 6	Verteilung von BMI, Diabetes und arterieller Hypertonie in der gesamten Stichprobe	49
Tabelle 7	Verteilung von BMI, Diabetes und arterieller Hypertonie bei vorhandener bzw. fehlender Lp(a)-Varianz	51
Tabelle 8	Lp(a)-Varianzhöhe in Abhängigkeit von BMI, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie	53
Tabelle 9	Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf Lp(a)-Varianzhöhe	54
Tabelle 10	Zusammenhang von Lp(a)-Varianz (vorhanden vs. nicht vorhanden) und Medikamenteneinnahme	55
Tabelle 11	Lp(a)-Varianzhöhe nach Medikamenteneinnahme	56
Tabelle 12	Regressionsanalyse für Medikamenteneinnahme und Lp(a)-Varianzhöhe	57
Tabelle 13	Verteilung der Blutwerte und Medikamente in der gesamten Stichprobe	59
Tabelle 14	Einfluss von Stoffwechsellage und Medikamenten auf Lp(a)-Spiegel	62
Tabelle 15	Multivariate Analyse der Stoffwechsellage und Medikamente auf Lp(a)-Spiegel	64
Tabelle 16	Zusammenhang von Lp(a)-Spiegel und Blutwerten bzw. Medikamenteneinnahme	65
Tabelle 17	Verteilung von Atherosklerose und kardiovaskulärem Tod in der Studie	66
Tabelle 18	Einfluss von Lp(a)-Spiegel auf Atherosklerose und kardiovaskulären Tod	68
Tabelle 19	Zusammenhang zwischen verschiedenen Lp(a)-Spiegelgruppen und Atherosklerose sowie kardiovaskulärem Tod	71

III. Abkürzungsverzeichnis

1. CV-Event	Erstes Kardiovaskuläres Event/Ereignis
ACI	Arteria carotis interna
Apo(a)	Apolipoprotein (a)
ApoB	Apolipoprotein B
ASO	Antisense-Oligonukleotid
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
BMI	Body-Mass-Index = Körpermasseindex
BPH	Benigne Prostatahypertrophie
BZ	Blutzuckerwert im Blut
CAVK	cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CV-Tod	Kardiovaskulärer Tod
CKD	chronic kidney disease = chronische Niereninsuffizienz
D.m.	Diabetes mellitus
FFR	Fraktionelle Flussreserve
FT3	Freies Trijodthyronin
FT4	Freies Tetrajodthyronin = Freies Thyroxin
HMW	Hochmolekulare oder große Apolipoprotein(a)-Isoformen
iAP	Instabile Angina pectoris
iFR	Instantaneous wave-free ratio
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall

KHK	Koronare Herzerkrankung
KHK-1-GE	Koronare 1-Gefäßerkrankung
KHK-2-GE	Koronare 2-Gefäßerkrankung
KHK-3-GE	Koronare 3-Gefäßerkrankung
Kardio-CT	Computertomographische Koronarangiographie
KIV	Kringel IV des Apo(a)
KV	Kringel V des Apo(a)
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
LMW	Niedermolekulare oder kleine Apolipoprotein(a)-Isoformen
LPA-Gen	Lipoprotein(a)-Gen
Lp(a)	Lipoprotein a
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MACCE	Major Adverse cardiac and Cerebrovascular Events
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Infarkt
OCT	Optical coherence tomography
OxPL	Oxidierete Phospholipide
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFO	Persistierendes Foramen ovale
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior

RRdias	Diastolischer Blutdruck
RRsys	Systolischer Blutdruck
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon = Thyreotropin
VH-Flimmern	Vorhofflimmern

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Anerkennung von Lipoprotein(a) (Lp(a)) als Risikofaktor für die Entwicklung der koronaren Herzerkrankung (KHK) und für kardiale ischämische Ereignisse gilt aufgrund der Studienlage als evident (1–8).

Zahlreiche Studien belegen, dass hohe Lp(a)-Plasmakonzentrationen als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen zu werten sind (9–23).

Daher ist es für die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos wichtig, den Lp(a)-Spiegel zuverlässig zu bestimmen.

1.2 Lp(a)-Struktur

Lp(a)-Partikel haben zwei Hauptkomponenten (**Abbildung 1**):

1) eine „LDL-like“-Komponente, die auf ihrer Oberfläche ein ApolipoproteinB-100 (ApoB-100) enthält. Dieses Glykoprotein ist ein wichtiger Bestandteil des LDL, das einerseits zur LDL-Partikelintegrität und andererseits zur Andockung des LDL an LDL-Rezeptoren auf den Zellen benötigt wird und somit die LDL-Endozytose und Fettlieferung an Zellen ermöglicht (24).

2) ein spezifisches Glykoprotein, Apo(a)-Partikel (Apo(a)), das dem LDL-Partikel „aufgelagert“ ist und mittels einer Disulfidbrücke mit dem ApoB-kovalent verbunden ist. Das Apo(a) ist eine Glykoproteinkette, bestehend aus 10 Kringle IV-Domänen (IV 1-10), aus einer Kringle V-Domäne und am Kringle V angeknüpfter „protease like“-Domäne. Kringles sind Cystein-reiche Triple-Loop-Strukturen innerhalb des Apo(a)-Moleküls, die durch drei interne Disulfidbindungen stabilisiert werden. Das ähnliche Plasminogenmolekül besteht im Gegensatz zum Apo(a)-Molekül aus den in Einzelkopien vorkommenden Kringles K1-K5 mit an K5 angebundener Protease, die in der Fibrinolyse eine relevante Rolle spielt.

Mit Ausnahme der Kringle IV-2-Domäne kommen alle anderen Domänen (Kringle IV 1 und Kringle IV 3-10 sowie Kringle V) in Apo(a) als einfache Kopie bei allen Menschen vor. Nur die Kringle IV-2-Domäne kommt in verschiedenen (2- bis 50-fachen) Kopien vor und verursacht daher die verschiedenen Apo(a)-Größen (300-800 kDalton). Diese Kringle IV-2-Kopiezahl ist bei jedem Menschen innerhalb des Lipoprotein(a)-Gens (LPA-Gen) genetisch bestimmt. Die „protease like“-Domäne des Apo(a) hat große Ähnlichkeit mit der Plasminogen-Protease, jedoch besitzt erstere keine proteolytische Funktion und somit keine fibrinolytische Funktion (25–27).

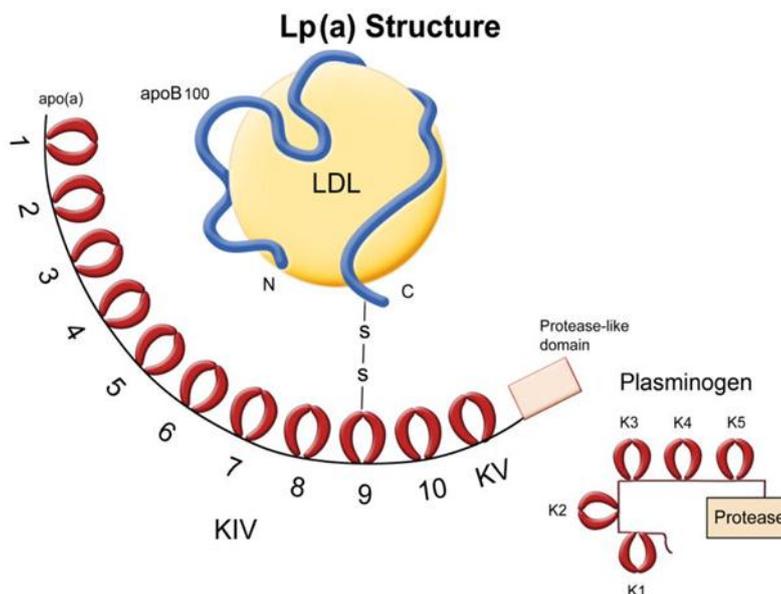


Abbildung 1:
Lp(a) bestehend aus LDL-Partikel und Apo(a), beide mit einer Disulfidbrücke verbunden. Kringle IV besteht aus den Domänen 1-10; nur Domäne 2 kann repetitiv vorkommen. (Modifiziert nach (28)).

1.3 Lp(a)-Spiegelverteilung in der allgemeinen Bevölkerung

Die Verteilung des Lp(a)-Spektrums ist in allen Populationen breit und ist stark verschoben zu den niedrigen Spiegeln in den meisten ethnischen Gruppen (29);

Abbildung 2a.

Assoziationsstudien unter Verwendung des Größenpolymorphismus von Apo(a) (=Zahl von Kringle IV-2-Repeats) zeigten eine inverse Korrelation zwischen Apo(a)-Kettengröße (=Kringle-IV-2-Wiederholungszahl) und Lp(a)-Spiegel (29–32). Wie in der **Abbildung 2b** erklärt, gelten 11–22 Kringle-IV-2-Wiederholungen als niedermolekulare (LMW) oder kleine Apolipoprotein(a)-Isoformen und solche mit >22 Kringle-IV-2-Wiederholungen gelten als hochmolekulare (HMW) oder große Apolipoprotein(a)-Isoformen. Es gibt eine klare umgekehrte Korrelation zwischen der Anzahl der Kringle-IV-2-Wiederholungen und Lp(a) Konzentration.

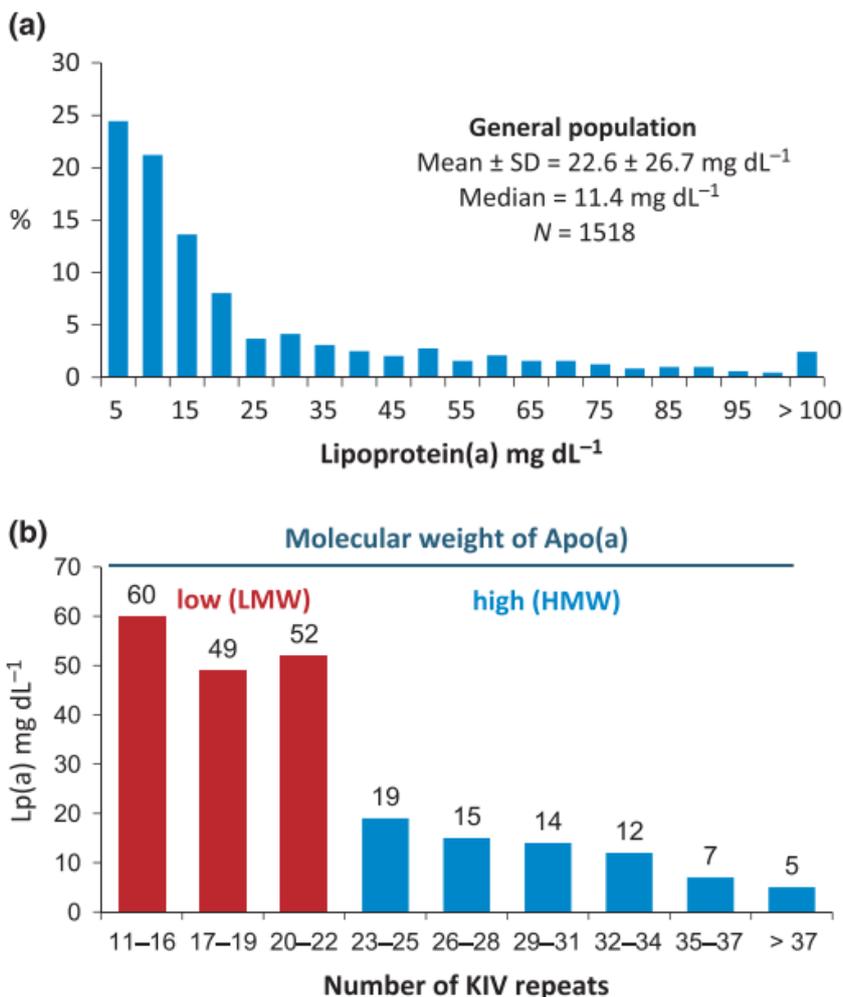


Abbildung 2:
 (a) Verteilung der Konzentration von Lipoprotein(a) in einer typischen Allgemeinbevölkerung aus Mitteleuropa. (Modifiziert nach (29)).
 (b) Mittlere Lp(a)-Konzentration in verschiedenen Probandengruppen stratifiziert nach der Anzahl der Kringle (K) IV-2 (KIV-2)-Wiederholungen (Modifiziert nach (29)).

1.4 Pathogenese der Lp(a)-Funktion

Lp(a)-Partikel erhöhen die Cholesterinablagerung in der Arterienwand, fördern die Bildung von oxidierten Radikalen in Monozyten und die Proliferation glatter Muskelzellen in subendothelialen Räumen; Lp(a) hat als Hauptträger einer Vielzahl von oxidierten Phospholipiden (OxPL) ebenfalls die Fähigkeit, mehrere proinflammatorische Prozesse, in Gang zu setzen (25,33).

Eine ausgeprägte pro-inflammatorische Wirkung wird den oxidierten Phospholipiden (OxPL) im Lp(a) zugeordnet. Diese können Monozyten stimulieren und ihre transendotheliale Migration verstärken mit resultierender Gefäßwandentzündung und Freisetzung von Zytokinen. Umgekehrt konnte die medikamentöse Blockade der OxPL die beschriebenen inflammatorischen Effekte subendothelial hemmen (33).

Auf den beschriebenen pro-inflammatorische Effekt der OxPL könnten die günstigen Ergebnisse der deutlichen Lp(a)-Reduktion (um fast 50%) durch die Apo(a) Antisense-Therapie zurückzuführen sein. Dadurch normalisierte sich nämlich die proinflammatorische Gen-Expression, die transendotheliale Migrationskapazität von Entzündungszellen reduzierte sich und die Gefäßwandentzündung ebenso (34).

In den Ergebnissen aus der Bruneck-Studie beschrieben Tsimikas et al. eine hohe Assoziation zwischen der Lp(a)-Konzentration und dem Spiegel der oxidierten Phospholipiden (35).

Eine Analyse ebenfalls aus der Bruneck-Studie ließ eine Erhöhung der kardioveskulären Ereignisse gleichermaßen in Abhängigkeit vom Lp(a)-Terzil, wie auch in Abhängigkeit vom OxPL-Terzil feststellen (36).

Darüber hinaus konkurriert Lp(a) mit Plasminogen-Bindungsstellen in vitro, was zu einer Abnahme von Plasminsynthese und so zur Hemmung der Fibrinolyse führt (25,37).

Wilson et al. beschreiben die atherosklerotische Genese des Lp(a) in den 2 Komponenten: dies sind das „LDL-like“-Partikel mit LDL-ähnlichen Mechanismen und das Apolipoprotein A, welches mit dem Lipoprotein B via einer Disulfidbrücke verbunden ist. Das Apolipoprotein A hat selber eine große Identität mit dem Plasminogen und konnte in vitro wie auch in Tierversuchen an Fibrin binden, somit die Plasminogenbindung verhindernd. Damit wird die Fibrinolyse verhindert. Im Gegensatz zum Plasminogen besitzt das Apo A keine fibrinolytische Wirkung (37–40).

Auch sehen Mellwig und Vogt in ihrer Übersichtsarbeit die Konkurrenz des Lp(a) an den Plasminogen-Bindungsstellen an den Endothelzellen mit folglich Behinderung der Plasminogenaktivierung mit Fibrinolyseverzögerung als maßgeblichen Grund für die atherosklerotische Wirkung des Lp(a) (41–43).

1.5 Klinisch-pathologische Bedeutung des Lp(a)

1.5.1 Lp(a) als relevanter Atherosklerose-Risikofaktor und mehr

Die Anerkennung von Lp(a) als Risikofaktor für die Entwicklung der KHK und für kardiale ischämische Ereignisse gilt aufgrund der aktuellen Studienlage als evident (1–8).

Zahlreiche Studien belegen, dass hohe Lp(a)-Plasmakonzentrationen als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen zu werten sind (9–23).

Daten der UK-Biobank (Langzeit-Biobank-Studie im Vereinigten Königreich (UK), die die jeweiligen Beiträge der genetischen Veranlagung und der

Umweltbelastung (einschließlich Ernährung, Lebensstil, Medikamente usw.) zur Entwicklung von Krankheiten untersucht) an > 460 000 Studienteilnehmer mit medianem Follow up über 11,2 Jahre, ergaben einen linearen Risikoanstieg der kardiovaskulären Ereignisse mit Anstieg des Lp(a) bereits ab 8 mg/dl (44).

In der Metaanalyse von Wang et al. wertete man 17 Studien mit über 280000 Patienten aus; dabei wurde der erhöhte Lp(a) als ein unabhängiger Faktor erkannt, der mit einem erhöhten Risiko für kardiale und kardiovaskuläre Ereignisse bei KHK-Patienten assoziiert war. Jedoch war erhöhtes Lipoprotein(a)-Level in der selben Metaanalyse nicht signifikant mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität verbunden (45).

Das Lp(a) ist nach Tsimikas als eigenständiger Risikofaktor für atherosklerotische Erkrankungen zu betrachten, auch wenn der LDL-Spiegel < 70 mg/dl gehalten werden kann. Diese Feststellung unterstützt den unabhängigen Einfluss von Lp(a) auf kardiovaskuläre Ereignisse und könnte das erhöhte Restrisiko für solche Ereignisse bei statin-therapierten Patienten erklären (46–49).

Dass der Lp(a) als eigenständiger Riskofaktor für kardioveskuläre Ereignisse (MACE) unabhängig vom LDL-Spiegel zu werten ist, konnte auch in der Studie von Madsen et al. an > 2500 Patienten nachgewiesen werden. Dabei wurde das Risiko um 65% bei Lp(a) > 50mg/dl gegenüber Lp(a) <10mg/dl erhöht. Diese Risikoerhöhung blieb bei LDL < 70mg/dl und bei LDL 70-100mg/dl völlig unverändert (50).

Mit steigender Lp(a)-Konzentration steigt nicht nur die KHK-Manifestationshäufigkeit an, sondern es ist zusätzlich eine Zunahme des KHK-

Schweregrades feststellbar; ein eindeutiger Schwellenwert des Lp(a)-Spiegels war dabei aber nicht festgestellt worden (9).

Erhöhte Lp(a)-Spiegel führten in einer post hoc Analyse von 6 Studien mit knapp 6000 Patienten zu einer signifikanten Erhöhung des mit IVUS bestimmten „coronary atheroma volumes“. Dabei wurden Patienten mit Lp(a) > 60mg/dl mit < 60mg/dl verglichen (51).

In einer aktuellen Studie an 191 Patienten wurde ein qualitativer Plaqueunterschied zu Ungunsten der hohen Lp(a)-Spiegel festgestellt: Es gab über 12 Monate zwar keinen Unterschied in der Progression des gesamten (kalzifizierten und nicht kalzifizierten) Plaquevolumens bei Patienten mit hohen und niedrigen Spiegeln für Lp(a). Jedoch war in der koronaren CT-Angiographieanalyse ein deutlicher und statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem Lp(a) > 70mg/dl und beschleunigter Progression von sog. „low attenuation Plaques“ zu erkennen; das sind Plaques mit niedrigen CT-Dichtewerten, die durch einen lipidreichen Plaquekern mit nekrotischen Anteilen charakterisiert sind und als vulnerable oder Hochrisiko-Plaques gelten (52).

Wenn LDL-Cholesterin und Lp(a) lebenslang erhöht sind, besteht ein erhöhtes Risiko für Koronarsklerose und periphere Atherosklerose. Hierzu passend konnte gezeigt werden, dass genetisch bedingt niedrigere Lp(a)-Werte mit einem geringeren Risiko für periphere Gefäßerkrankungen, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und Aortenstenose einhergehen (53,54).

Tselmin et al. haben Daten ihrer Fettstoffwechselambulanz ausgewertet und gezeigt, dass ein erhöhter Lipoprotein(a)-Spiegel wahrscheinlich ein noch schwerwiegenderer Arteriosklerose-Risikofaktor ist als ein erhöhter LDL-C-Spiegel (55,56).

„Mit steigendem Lipoprotein(a)-Spiegel nimmt die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse signifikant zu, besonders wenn ein zweiter gravierender Risikofaktor vorliegt. Eine Ursache dafür könnte sein, dass Lipoprotein(a) sowohl proatherogen als auch prothrombotisch wirkt und damit Gefäßverschlüsse auf zwei unterschiedlichen Wegen befördert. Besonders ungünstig ist es, wenn sowohl LDL-C als auch Lipoprotein(a) erhöht sind“ (55–59).

In diesem Sinne ist auch nach Leischik et al. das Risiko für einen Myokardinfarkt durch hohe Lp(a)-Spiegel weiter erhöht, wenn weitere Risikofaktoren für eine KHK präsent waren (1,8).

Sind die Lp(a) Spiegel jedoch sehr hoch (>110mg/dl), so blieben in einer Studie von Mellwig et al. zusätzliche Risikofaktoren wie erhöhtes LDL-Cholesterin und/oder eine diabetische Stoffwechsellage ohne zusätzlichen Einfluss auf die Ausbildung und den Schweregrad der koronaren Herzkrankheit (9).

In einer Übersichtsarbeit von Wilson et al. wurde in verschiedenen Studien für Personen mit höchsten vs. niedrigsten Lp(a)-Konzentrationen ein 5-fach erhöhtes Risiko für Koronararterienstenose, ein 1,7-faches Risiko für Karotisstenose, 1,6-faches Risiko für ischämischen Schlaganfall, 1,6-faches Risiko für Femoralarterienstenose, 1,5- bis 2-faches Risiko für Herzinsuffizienz, 1,5-faches Risiko für vaskuläre Sterblichkeit und 1,2-faches Risiko für Gesamtmortalität errechnet (38,60–64).

In einer retrospektiven Studie stellte man einen schwereren KHK-Befall (Inzidenz und Schweregrad betreffend) bei männlichen Patienten als bei Frauen bei gleichem Lp(a)-Spiegel fest; damit einhergehend höhere Raten an Myokardinfarkten, Koronarinterventionen und eine frühere Erstmanifestation von kardialen Ereignissen bei Männern (9).

1.5.2 Lp(a) und Instent-Stenose

In einer Metaanalyse bestehend aus 9 Kohortenstudien mit 1834 Patienten hatten die Patienten mit dem höchsten Lp(a)-Spiegel die größte Häufigkeit von Koronar-Instent-Restenose (65,66).

Als Erklärung führte der Autor herbei, dass nach Stentimplantation sich Lp(a) an der Gefäßwand an den Läsionsstellen anreichern, die normale Plasminogenaktivierung hemmen und somit die Plasmin-induzierte Fibrinolyse zögern kann (65,67).

Die Ablagerung von Lp(a) erschien dem Autor auch mit der Entdifferenzierung und Vermehrung von glatten Muskelzellen in der Gefäßwand assoziiert zu sein (65,66).

1.5.3 Lp(a)-Einfluss auf pAVK und cAVK

Ein erhöhter Lp(a) vermittelt nicht nur einen Myokardinfarkt, sondern Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit (46).

Übereinstimmend haben Daten bei Probanden ohne vorherige kardiovaskuläre Erkrankungen gezeigt, dass erhöhte Lp(a)-Spiegel mit einem höheren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert sind (46,54,68–70).

Es bestand ein Zusammenhang zwischen der Lp(a)-Konzentration und dem Auftreten einer nichtkardialen Arteriosklerose in der Studie von Van Buuren et al.. Bereits Lp(a)-Konzentrationen < 30 mg/dl führten zu einem gehäuften Auftreten sowohl einer pAVK, als auch einer Arteria carotis interna-Stenose (ACI); alle hatten LDL < 130 mg/dl und HBA1c $< 6,1$); ein Lp(a)-Schwellenwert fand sich dabei nicht (71).

In einer Metaanalyse mit Einbezug von 5 Studien und rund 1000 Patienten mit Bauchaneurysmata fand man bei Patienten mit Bauchortenaneurysma höhere Lp(a)-Spiegel als in Probanden ohne Bauchortenaneurysma. Daraus folgerten die Autoren, dass höheres Lp(a) mit einem gehäuften Auftreten von Bauchortenaneurysmata assoziiert sein kann (72).

1.5.4 Lp(a) und Aortenklappenstenose

Erhöhte Lp(a)-Spiegel erhöhen nicht nur das Risiko für einen Herzinfarkt bzw. eine KHK, zusätzlich sind hohe Lp(a)-Werte mit einem erhöhten Risiko für eine Aortenklappenstenose assoziiert (55,73).

Es besteht ein mehrfach bewiesener Zusammenhang zwischen erhöhtem Lp(a) und kalzifizierter Aortenklappenstenose (65,74–76).

1.5.5 Lp(a)-Rolle bei venösen Thrombembolien

Eine Metaanalyse aus 6 kontrollierten Studien zeigte an ca. 1800 Patienten mit venösen thrombembolischen Ereignissen signifikant höhere Lp(a)-Spiegel. Dabei war das Lp(a) >30mg/dl mit 2-fach erhöhtem Risiko für solche Ereignisse verbunden (77).

1.6 Lp(a), Alter, Lebensstil und Ernährung

Leischik et al. erwähnten in einer Übersichtsarbeit, dass die Lp(a)-Konzentration im Serum in hohem Maße von genetischen Faktoren beeinflusst wird, aber nicht von Alter, Ernährung, sportlicher Aktivität oder Umweltbedingungen (1,78).

Änderungen des Lebensstils, einschließlich fettarmer Ernährung und mäßiger bis kräftiger täglicher körperlicher Betätigung hatten ebenso keinen signifikanten Einfluss auf Lp(a) auch in der Übersicht von Wilson et al. (38,79–81).

Youngwoo ging noch weiter und stellte fest, dass eine fettarme, vegetarische Diät mit einer Erhöhung der LP(a)-Spiegel einherging (25,74,82–84).

1.7 Lp(a), Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und Antidiabetika

In einer Kohorte verfolgte man den Verlauf von 560 Patienten mit Typ-2-Diabetes über 10 Jahre; 125 Teilnehmer entwickelten in diesem Zeitraum eine chronische Nierenerkrankung (CKD): die Untergruppe mit einer Lp(a) Konzentration im höchsten Tertil (Mittelwert 43,5 mg/dl) hatte signifikant häufiger eine CKD entwickelt, im Vergleich mit der Untergruppe mit Lp(a) im untersten Tertil (7,1 mg/dL). Das Risiko war um das 2,12-fache erhöht (65,85).

In der Übersichtsarbeit von Tsimihodimos et al. (86) wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhten Lp(a)-Spiegeln und chronischer Niereninsuffizienz festgestellt. Der Autor verwies auf eine Studie, die eine große Differenz zwischen dem Lp(a)-Spiegel in der Aorta und dem Lp(a)-Spiegel im

Nierenvenenblut feststellte (87) und auf eine andere Studie mit Feststellung von Apoprotein(a)-Fragmenten im Urin (88). Dadurch erklärte der Autor (86) die renale Rolle beim Lp(a)-Abbau und die erhöhten Lp(a)-Spiegel bei Nierenfunktionseinschränkung (89,90).

In der Übersichtsarbeit von Kronenberg et al. wurden deutlich erhöhte Lp(a)-Konzentrationen sowohl beim nephrotischen Syndrom als auch bei terminaler Niereninsuffizienz gefunden (91).

In der Übersichtsarbeit von Demant wurde bei Diabetes mellitus Typ 2 das Lp(a) zunächst nicht verändert beschrieben, erhöhte Serumwerte kamen aber häufig im Zusammenhang mit der diabetischen Nephropathie vor (92,93).

Andere Studien beobachteten eine inverse Beziehung zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und Lp(a)-Spiegeln (54,94,95).

In einer Metaanalyse aus 11 Beobachtungsstudien mit > 9000 Patientin wurde gezeigt, dass ein erhöhter Lp(a)-Spiegel ein unabhängiger Faktor zur Entwicklung von diabetischer Nephropathie in Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist (96).

Rosiglitazon erhöhte in einer koreanischen Studie das Lp(a) im Serum signifikant um ca. 15%. Ebenfalls war das LDL unter Rosiglitazon signifikant angestiegen (97).

Pioglitazon führte in einer kleinen Studie (N= 23) zur signifikanten Lp(a)-Reduktion unabhängig vom antidiabetischen Effekt (98).

1.8 Lp(a) und Schilddrüse

Die Schilddrüsenfunktion sollte nach der Übersichtsarbeit von Demant die Lp(a)-Konzentration beeinflussen: eine Hyperthyreose führt zu niedrigeren, eine Hypothyreose zu höheren Lp(a)-Werten (92). Insgesamt ist in der Literatur sehr wenig über die Zusammenhänge zu finden.

1.9 Lp(a) und Antihypertensiva, ASS, Prostatamittel

Während Lercandipin das Lp(a) signifikant reduzierte, konnte dies für Enalapril nicht nachgewiesen werden (99).

Acetylsalicylsäure (81 mg/Tag) senkte die Lp(a)-Spiegel um ca. 20 % (78,100).

Während eine kleine Studie (Verumgruppe N=25) keinen Einfluss der Dutasterideinnahme feststellte (101), konnte in einer auch kleinen Studie (Verumgruppe N=13) ein günstiger, spiegel-senkender Effekt der Finasterideinnahme auf Lp(a) dokumentiert werden (102).

1.10 Therapeutische Aspekte

In den letzten Jahren wurden neue Medikamente zur Lp(a)-Senkung entwickelt, die nunmehr kurz vor der klinischen Zulassung stehen (50,103). Es handelt sich um das noch nicht zugelassene Medikament Pelacarsen. Das ist ein synthetisches Einstrang-Oligonukleotid (sog. Antisense-Oligonukleotid (ASO)), welches komplementär an das Ziel-mRNA im Zytoplasma und im Zellkern bindet. Das Ziel-mRNA ist das Boten-RNA, welches das Apo(a) kodiert. Nach Bildung dieses „fremden“ Doppelstranges spaltet die zelleigene Ribonuklease H1 die mRNA und baut es ab. Das dabei freigesetzte ASO wird nicht abgebaut,

da es synthetisch modifiziert wird, und steht dann für erneutes Anbinden an weitere Ziel-mRNA zur Verfügung (46,104).

Als Folge sinkt die mRNA, welche Apo(a) kodiert, die Lp(a)-Synthese und die Lp(a)-Konzentration sinken dann auch.

Nach nachgewiesener effektiver Senkung des Lp(a)-Spiegels ohne relevante Sicherheitssignale an 286 Patienten (103) werden derzeit in der großen HORIZON-Studie an 7680 Patienten die klinischen Endpunkte analysiert (103).

Zu Statinen gibt es in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse:

Statine konnten das Lp(a) nicht reduzieren und es gab Hinweise auf einen Lp(a)-Anstieg um 10-20% darunter (105–107).

Simvastatin führte in einer Studie zu keiner Lp(a)-Senkung und hier war ein ebenfalls kleiner Anstieg festgestellt worden (1,108)

In einer weiteren Studie erhöhte Atorvastatin die Lp(a)-Spiegel (1,109).

In einer großen Metaanalyse an 20 randomisierten Studien mit > 230000 Teilnehmern wurde keine Wirkung verschiedener Statine unter verschiedenen Dosierungen auf die Lp(a)-Spiegel gezeigt (110).

Im Gegensatz dazu wurde das Lp(a) in einer Metaanalyse unter Berücksichtigung von 9 Studien (N=3540) unter Atorvastatin signifikant reduziert (111).

In einer weiteren Studie konnte das Lp(a) unter Atorvastatin und noch stärker unter Rosuvastatin signifikant gesenkt werden (112).

Sahebkar et al. konnten in ihrer Metaanalyse keinen Effekt von Ezetimib als Monotherapie oder als zusätzliches Medikament zu einem Statin auf die Lp(a)-Spiegel feststellen (113).

Niacin hat in Dosen von 1 bis 3 g pro Tag gezeigt, dass die Lp(a)-Spiegel um etwa 30% reduziert werden können ohne jedoch positiven Effekt auf kardiovaskuläre Ergebnisse (48,105).

PCSK9-Hemmer senken das LDL-Cholesterin signifikant und Lp(a) um etwa 25–30% (41,114). Alirocumab (Praluent®) reduzierte in der großen ODYSSEY OUTCOMES Studie Lp(a) um 23% (115). Evolocumab (Repatha®) reduzierte nach 48 Wochen das Lp(a) um 26,9% mit stärkerem Effekt, je höher der Ausgangs-Lp(a)-Spiegel war (105,114).

In einer kleinen Studie (Verumgruppe N =16) führte die Behandlung mit Evolocumab über 16 Wochen zur Reduktion von Lp(a) um 17% (116).

In der Übersichtsarbeit beschrieb Boffa et al. die Lp(a)-Apherese als die bisher effektivste verfügbare Lp(a)-senkende Therapie, die die Lp(a)-Konzentration im Plasma um 50 % oder mehr reduzieren kann (100).

Jaeger und Kollegen berichteten, dass Lp(a)-Apherese zu einer signifikanten Verringerung von kardiovaskulären Ereignissen (100,117).

In einer anderen Studie konnte dieses Therapieverfahren zu einer signifikanten Verringerung der angiographisch gesehenen Atherosklerose-Last führen (100,118).

Ebenso erwähnen Mellwig und Vogt die Lipoprotein-Apherese die bisher einzig wirksame verfügbare therapeutische Option, Lp(a) deutlich zu senken mit günstigem Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse (MACCE) (41,119).

1.11 Lp(a) wie oft bestimmen?

Das Lipoprotein(a) ist als Bestandteil des Fettstoffwechsels bereits seit Anfang der 1960er Jahre bekannt, sein Serumspiegel gilt als genetisch determiniert und als sehr relevanter kardiovaskulärer Risikofaktor, der medikamentös bislang als schwer zu beeinflussen galt (120).

Es sollten bisher wegen der genetischen Prägung 1–2 Messungen im Leben genügen. Zur Varianz von Lipoprotein(a) und ob der Spiegel mit dem Alter ansteigt, gibt es bisher keine sicheren Daten (55).

Bevölkerungsstudien aus Dänemark zeigten eine Erhöhung von Lp(a) > 50 mg/dl in der Allgemeinbevölkerung von ca. 20%. Männer und Frauen waren gleichermaßen betroffen. Die Ursache ist meist eine Variation im Apolipoprotein(a)-Gen, sodass eine familiäre Häufung auftritt. Die Werte wurden daher auch als relativ stabil betrachtet (53).

In einer Zufalls-Stichprobe an 6221 Probanden aus dem südbayerischen Raum stellen Kronenberg und Utemann einen Lp(a)-Spiegel >30mg/dl in 25-30% der Untersuchten und einen Lp(a) > 60mg/dl bei 10% fest. Die stärksten Einflussfaktoren beschrieben sie in der Genetik (> 90%), viel weniger in der Nieren- und Leberfunktion. Dabei stellen sie keinen oder einen nur geringfügigen Einfluss durch Alter, Geschlecht, Diät, Sport und die meisten Medikamente; leichter Anstieg beobachteten sie in der Menopause (29).

T. Demant ging ebenfalls von einer einmal bestimmten Lp(a)-Konzentration als repräsentativ aus, da äußere Einflüsse wie die Ernährung die Lp(a)-Konzentration kaum beeinflussen (92).

Mellwig schreibt in seinem Übersichtsartikel, dass die Apoprotein(a)-Produktion ausschließlich in der Leber stattfindet (28,41) und dass die produzierte Lp(a)-Konzentration vom Lp(a)-Gen abhängt, weshalb seine Konzentration lebenslang mehr oder weniger konstant bleibt. Daher schlug er bei Männern eine einmalige Lp(a)-Bestimmung im Leben vor, während bei Frauen eine Messung vor und eine nach der Menopause erfolgen sollte, als die Lp(a)-Konzentration postmenopausal signifikant ansteigt (41).

1.12 Projektziele

Aktuell wird eine einmalige Lp(a)-Messung als ausreichend zur Verifizierung des Atheroskleroserisikos bei Risikopatienten angesehen. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie wider (**Abbildung 3**) (121).



Abbildung 3: Aktuelle Dyslipoproteinämie-Leitlinie der ESC (121)

Beobachtungen aus der Praxis haben aber ergeben, dass es bei wiederholten Lp(a)-Spiegelbestimmungen beim selben Patienten durchaus eine Varianz geben kann, die über die messmethodenbedingte Varianz von angenommen 10% hinausgehen kann.

Unsere Studie erfasst 3 Analysen:

- 1) Einen **methodischen Teil**: Messergebnisse-Analysen zur Lp(a)-Messung mit Untersuchung auf signifikante intra-individuelle Varianz der Lp(a)-Plasmaspiegel bei Wiederholungsmessungen am eigenen Patientenkollektiv und Erfassung möglicher Einflussfaktoren auf die Lp(a)-Varianz
- 2) Einen ersten **klinischen Teil**: Klinische und medikamentöse Einflussfaktoren auf Lp(a)-Plasmaspiegel
- 3) Einen zweiten **klinischen Teil**: Einfluss des Lp(a) auf Morbidität und Mortalität

In den methodischen Analysen sind die konkreten Fragestellungen bearbeitet:

- 1) inwieweit die unterschiedlichen Lp(a)-Messergebnisse einer Person über der als methodenbedingt angenommenen Varianz von +/-10% hinaus variierten
- 2) ob es bei der Lp(a)-Varianz-Analyse einen Unterschied gibt, wenn die erste Lp(a)-Messung $\leq 30\text{mg/dl}$, $31\text{-}50\text{ mg/dl}$, $51\text{-}99\text{ mg/dl}$, $\geq 100\text{ mg/dl}$ war
- 3) ob das Geschlecht mit einer Lp(a)-Varianz vergesellschaftet ist

- 4) die Altersbeziehung zur Lp(a)-Varianz: Es sollten Subgruppen gebildet werden mit Alter ≤ 50 Jahren, 51-70 Jahre und ≥ 71 Jahre
- 5) aus den Punkten 3) und 4) sollte für jedes Geschlecht mit den genannten Altersgruppen analysiert werden, ob nicht dabei Subgruppen mit signifikanter Lp(a)-Varianz identifiziert werden können
- 6) ob eine Korrelation zwischen Lp(a)-Varianz und Diabetes mellitus besteht
- 7) ob eine Korrelation zwischen Lp(a)-Varianz und arterieller Hypertonie besteht
- 8) ob eine Korrelation zwischen Lp(a)-Varianz und BMI ≥ 30 besteht
- 9) ob eine Korrelation zwischen Lp(a)-Varianz und BMI ≥ 35 besteht
- 10) ob eine Korrelation zwischen Lp(a)-Varianz und BMI ≥ 40 besteht
- 11) Aus 6) bis 10) Multivarianzanalyse

Im ersten klinischen Teil der Analyse wurden folgende Fragen gestellt (Einfluss von klinischen und medikamentösen Faktoren auf Lp(a)):

- 12) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und LDL-Spiegeln ≥ 160 mg/dl

- 13) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und Triglyceride ≥ 200 mg/dl
- 14) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und Creatinin $\geq 1,2$ mg/dl
- 15) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und Hyperthyreose
- 16) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und Hypothyreose
- 17) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und Atorvastatin-Einnahme
- 18) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und Fluvastatin-Einnahme
- 19) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und Lovastatin-Einnahme
- 20) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und Pravastatin-Einnahme

- 21) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und Rosuvastatin-Einnahme
- 22) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und Simvastatin-Einnahme
- 23) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und PCSK9-Gabe
- 24) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und Glitazon-Einnahme
- 25) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und SGL2-Inhibitor-Einnahme
- 26) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und Finasterid- oder Dutasterid-Einnahme

Im zweiten klinischen Analyseteil wurde der Einfluss des Lp(a) auf Morbidität und Mortalität untersucht:

- 27) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und KHK
- 28) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und KHK-Schweregrad besteht (1-GE; 2-GE; 3-GE)

- 29) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und PAVK der unteren oder der oberen Extremität
- 30) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und 1. CV-Event Myokardinfarkt
- 31) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und 1. CV-Event Akutes Koronarsyndrom
- 32) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und 1. CV-Event iAP
- 33) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und 1. CV-Event Apoplex
- 34) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und 1. CV-Event pAVK Beine
- 35) ob es eine Korrelation gibt zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und kardiovaskulärer Mortalität?

2 Material und Methodik

2.1 Beschreibung des Projekts

Es handelt sich um eine retrospektive Betrachtung der bei selbem Patienten in 2 verschiedenen Untersuchungen zu 2 unterschiedlichen Zeiten erhobenen Lp(a)-Werte. Es wurden 3 Aspekte betrachtet:

Teil I der Studie: Es wurde untersucht, ob eine intraindividuelle Lp(a)-Variabilität oberhalb einer von uns angenommenen Toleranzgrenze von +/-10% besteht und wenn ja, ob bestimmte klinische Einflussfaktoren oder bestimmte Medikamente mit der Lp(a)-Variabilität in Zusammenhang stehen.

Teil II der Studie: Zusätzlich untersuchten wir auf den Einfluss klinischer und medikamentöser Faktoren auf die absolute Höhe des Lp(a)-Plasmaspiegels.

Teil III der Studie: Schließlich wurde der Einfluss von verschiedenen Lp(a)-Plasmaspiegeln auf atherosklerotische Morbidität und Mortalität in unserem Patientenkollektiv untersucht.

2.2 Patientenrekrutierung und Datenerhebung

In der Kardiologischen Ambulanz unserer Klinik wurden die Daten von Patientenvorstellungen im Zeitraum 01/2010 bis 06/2020 untersucht. Einschlussvoraussetzung war nur die Lp(a)-Bestimmung. In einem 2. Schritt wurden die gesammelten Daten nochmals filtriert: Nur wer in diesem Zeitraum mindestens 2 Lp(a)-Bestimmungen hatte, wurde in die Studie aufgenommen. Von Patienten mit 2 Lp(a)-Messungen wurde ein Datensatz gebildet mit dem Hauptmerkmal Differenz zwischen den 2 Lp(a)-Messungen. Insgesamt entstanden dadurch 2126 Datensätze mit jeweils 2x Lp(a)-Bestimmungen.

Im 3. Schritt wurde die Differenz aus 1. und 2. Lp(a)-Messung bei selbem Patienten berechnet und auf den 1. Wert geteilt. Der daraus resultierende neue Wert war dann die ermittelte Lp(a)-Varianz in Prozent.

In einem 4. Schritt wurde untersucht, ob die so ermittelte Lp(a)-Varianz zwischen den beiden Messungen beim selben Patienten unter der von uns angenommenen Toleranzzone von +/-10% liegt. Wenn ja, wurde keine Lp(a)-Variabilität angenommen.

Überstieg die Lp(a)-Varianz zwischen beiden Messungen beim selben Patienten die angenommene Toleranz von 10%, wurde eine intraindividuelle Lp(a)-Variabilität angenommen.

Die letzte genannte Gruppe mit der angenommenen signifikanten Lp(a)-Variabilität wurde dann auf mögliche Einflussfaktoren untersucht, die mit der intraindividuellen Lp(a)-Varianz positiv oder negativ korrelierten.

Es waren im o.g. Zeitraum oft mehr als 2 ambulante Patientenvorstellungen mit entsprechend mehr als 2 Lp(a)-Messungen beim selben Patienten. Vereinzelt war derselbe Patient in diesem Zeitraum auch stationär mit Lp(a)-Bestimmung, die dann auch in die Studie aufgenommen wurde.

Waren beim selben Patienten mehr als 2 Lp(a)-Bestimmungen im o.g. Zeitraum, so wurden entsprechend „mehrere Patienten“ daraus gebildet:

„Patient 1“ Lp(a)-Variabilität zwischen 1. und 2. Messung mit Untersuchung auf mögliche Einflussfaktoren, die bei der 1. Messung vorhanden waren

„Patient 2“ Lp(a)-Variabilität zwischen 2. und 3. Messung mit Untersuchung auf mögliche Einflussfaktoren, die bei der 2. Messung vorhanden waren

„Patient 3“ Lp(a)-Variabilität zwischen 3. und 4. Messung mit Untersuchung auf mögliche Einflussfaktoren, die bei der 3. Messung vorhanden waren usw.....

Das bedeutete, dass dieselbe Person oft mehr als "einen Patienten" in unserer Studie repräsentierte.

Nichtdestotrotz stellt jedes Lp(a)-Delta in unserer Studie stets eine Untersuchung eines Patienten mit 2 Lp(a)-Bestimmungen dar.

2.3 Definitionen und Hinweise zu den erfassten Studiendaten

- Medikamente, die "bei Bedarf" angegeben waren, wurden nicht berücksichtigt/nicht erfasst
- Dutasterid und Finasterid wurden gleichermaßen unter „Finasterid“ erfasst
- Wenn keine Medikamente in der elektronischen Akte zu finden waren, wurde die Medikation nach der Wahrscheinlichkeit aus kürzlich vorausgehenden und späteren Briefen abgeschätzt. Konnte die Medikation trotzdem nicht abgeschätzt werden, wurden die Medikamentenfelder leer belassen (N=9).
- Wenn eine stabile koronare Herzerkrankung (KHK) vor akutem Koronarsyndrom diagnostiziert wurde, dann war als 1. kardiovaskuläres Event (1. CV-Event) die stabile KHK erfasst
- KHK wurde als 1. CV-Event auch dann erfasst, wenn diese invasiv oder nicht invasiv festgestellt wurde, bevor andere Events (z.B. Myokardinfarkt, Apoplex, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), etc.) auftraten
- Ob der 1. CV-Event stabile KHK, instabile Angina pectoris (iAP) oder Myokardinfarkt war, wurde aufgrund der Indikation und des Ergebnisses der Erst-/Index-Koronarangiographie definiert

- Die Hauptstamm-Stenose wurde an sich als koronare 2-Gefäßerkrankung (KHK-2-GE) angesehen, unabhängig von zusätzlicher RCX- und/oder RIVA-Beteiligung
- 1.CV-Event: ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) wurden gleichermaßen als “Myokardinfarkt” erfasst; die iAP als solche erfasst
- Unter dem Begriff „akutes Koronarsyndrom“ wurden die Entitäten STEMI, NSTEMI und iAP zusammengefasst
- Ob KHK oder Koronarsklerose vorlagen oder nicht, wurde aus der invasiven Diagnostik oder (wenn vorhanden) auch aus der Computertomographischen Koronarangiographie (Kardio-CT) beurteilt; dabei wurden CT-Befunde aus anderen Indikationen nicht dazu herangezogen
- Wenn “grenzwertige Hypertonie” in der Anamnese/Diagnosen angegeben war, wurde nach den RR-Werten geschaut. Nur wenn RRsys \geq 140mmHg und/oder RRdias \geq 90 mmHg waren, wurde eine arterielle Hypertonie angenommen und in der Studie erfasst
- “grenzwertige Hypertonie” wurde bei fehlenden RR-Werten in der Akte als arterielle Hypertonie erfasst
- Ob Diabetes mellitus vorlag oder nicht, wurde in den allermeisten Fällen nach Betrachtung des HBA1c UND der Spontan-Blutzucker ($>200\text{mg/dl}$) beurteilt. Wenn kein HBA1c verfügbar war, wurde die diabetische Stoffwechsellage aufgrund mehrerer Blutzucker-Werte von vorherigen und späteren Blutentnahmen beurteilt (Spontan-BZ $> 200\text{mg/dl}$ war dann ein Indikator für Diabetes mellitus).
- Wenn bei vorliegender KHK trotz Recherche nicht unterschieden werden konnte, ob stabile KHK, iAP oder Myokardinfarkt als 1. CV-Event war, wurde die stabile KHK als 1. CV-Event angenommen und erfasst
- Wenn das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) erniedrigt war und entweder freies Trijodthyronin (fT3) und/oder freies Tetrajodthyronin (fT4)

erhöht war, wurde dies als Hyperthyreose in unsere Studie aufgenommen (also es reichte alleine fT3- oder fT4-Erhöpfung MIT niedrigem TSH als Hyperthyreosekriterium)

- Wenn das TSH erhöht war und entweder fT3 und/oder fT4 erniedrigt war, wurde dies als Hypothyreose in unsere Studie aufgenommen (also es reichte alleine fT3- oder fT4-Erniedrigung MIT hohem TSH als Hypothyreosekriterium)
- Nur manifeste Hypo- oder Hyperthyreose wurden erfasst. Das bedeutet, TSH UND fT3 u/o fT4 mussten pathologisch sein. Ist nur TSH oder nur fT3 und/oder fT4 pathologisch, wurde Euthyreose angenommen
- Eine latente Hypo- oder Hyperthyreose wurden in unserer Studie nicht erfasst, sondern nur die manifesten Formen
- Eine medikamentös substituierte Hypothyreose mit entstandener Euthyreose nach o.g. Kriterien wurde als "euthyreot" erfasst
- Apoplexe mit Vorhofflimmern (VH-Flimmern) oder persistierendes Foramen ovale (PFO) wurden nicht im CV-Event berücksichtigt (d.h. als hätten diese Apoplexe nicht stattgefunden)
- Apoplexe wurden nicht als CV-Event berücksichtigt, sobald ein VH-Flimmern dokumentiert war (auch späteres, jahrelang danach entdecktes VH-Flimmern)
- Als pAVK wurden die Becken-Beinarterien und Subclaviaarterien erfasst, nicht aber Halsarterien und auch nicht thorakale bzw. abdominelle Aorta-Sklerose/-Aneurysmata/-Dissektionen
- Gewicht und Größe wurden auf- und abgerundet und als Zahlen ohne Komma angegeben
- Wenn Gewicht und/oder Größe trotz mehrfacher Suche nicht eruierbar waren, wurden diese nach den vorliegenden Daten der vorherigen oder nachherigen Vorstellungen (innerhalb von bis zu 12 Monaten) abgeschätzt

2.4 Beschreibung der statistischen Methoden

Zur Überprüfung der Hauptfragestellung werden als robuste Lage- und Streuungsmaße der getrimmte Mittelwert (M_{tr}) und die getrimmte Standardabweichung (SD_{tr}) (trimming-level $\gamma = 0.2$) ermittelt, um der stark rechtsschiefen Verteilung des zu untersuchenden Merkmals Rechnung zu tragen. Das zugehörige 95%-Konfidenzintervall und der p-Wert werden mittels der Bootstrap-Perzentil-Methode berechnet, wobei $k = 1000$ Stichprobenziehungen durchgeführt werden (122).

Zum Vergleich von zwei oder mehr Gruppen (Patientengruppen mit vs. ohne Varianz, Lp(a)-Spiegel-Gruppen) hinsichtlich nominaler Merkmale (bspw. Diabetes, 1. CV-Event) werden Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests durchgeführt. Übersteigt der Anteil an Zellen mit einer erwarteten Häufigkeit von weniger als 5 den Schwellenwert von 20 %, werden die Ergebnisse des exakten Tests nach Fisher herangezogen. Bei einem signifikanten Ergebnis erfolgt ein paarweiser spaltenweiser Vergleich unter Korrektur (Bonferroni) des Signifikanzniveaus. Als Maß für die Effektstärke wird Cramér's V verwendet, wobei nach Cohen (1988) $V = 0.1$ einem geringen, $V = 0.3$ einem mittleren und $V = 0.5$ einem großen Effekt entspricht (123).

Zum Vergleich von zwei oder mehr Gruppen (bspw. Altersgruppen, Geschlecht) hinsichtlich der mittleren absoluten Abweichung von erster und zweiter Messung (%) oder des mittleren Lp(a)-Spiegels werden aufgrund der sehr schiefen Verteilungen robuste t-Tests (Yuen's test on trimmed means) bzw. robuste einfaktorielle Varianzanalysen (One-way test trimmed means) gerechnet (124). Im Rahmen dieser Verfahren werden der getrimmte Mittelwert und die getrimmte Standardabweichung berechnet (trimming-level $\gamma = 0.2$). Die robusten Testergebnisse (p_{tr}) werden mittels Bootstrapping ermittelt ($k = 1000$ Stichprobenziehungen). Im Falle eines signifikanten ANOVA-Ergebnisses werden Bootstrap post-hoc-Tests durchgeführt unter Adjustierung der p-Werte für multiples Testen. Als Maß für die Effektstärke wird ξ (explanatory measure

of effect size) herangezogen (124,125), wobei Werte von $\xi = .10, .30$ bzw. $.50$ einem kleinen, moderaten bzw. großen Effekt entsprechen. Diese robusten Verfahren sind in der Software R über das WRS2 Package verfügbar (126).

Im Rahmen der multivariaten Analysen werden robuste Regressionsmodelle unter Nutzung eines M-Schätzers berechnet, wie sie in der Software R im package MASS zur Verfügung gestellt werden (127).

3 Ergebnisse

3.1 Messung des Lp(a) in unserem Kliniklabor

Im Zeitraum der gesammelten Daten wurde das Lp(a) stets in unserem Zentrallabor der Alb Fils Kliniken bestimmt. Das Labor arbeitet nach den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung labormedizinischer Untersuchungen.

Es erfolgten arbeitstäglich Lp(a)-Kontrollen mit 2 unterschiedlichen Kontrollreagenzen der Firma Beckman Coulter. Gemessen wurde das Lp(a) an einem Nephelometer (Image der Firma Beckman Coulter).

Um geräte- oder chargenbezogene Einflüsse bei der Berechnung von Unterschieden einzelner Patientenergebnisse auszuschalten, betrachteten wir die Variationskoeffizienten der Kontrollperioden aus den letzten 10 Jahre von beiden Kontrollen. Der Arithmetische Mittelwert der Variationskoeffizienten wurde für den Zeitraum von 2010-2021 mit dem 95% Konfidenzintervall angegeben:

Die Lp(a)-Kontrolle 1 zeigte an 87 Kontrollperioden (2010-2021) einen arithmetischen Mittelwert der Variationskoeffizienten von 7,58% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 6,95%-8,21%.

Die Lp(a)-Kontrolle 2 zeigte an 85 Kontrollperioden (2010-2021) einen arithmetischen Mittelwert der Variationskoeffizienten von 7,76% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 6,99%-8,52%.

Daraus geht hervor, dass sowohl der Lp(a)-Varianz-Mittelwert, als auch das 95%-Konfidenzintervall der Kontrollvariationskoeffizienten für den gesamten Betrachtungszeitraum unter 10 liegt.

Den Grenzwert von 10% nahmen wir daher als methodenbedingte Messunsicherheit bzw. methodenbedingte Varianz an.

3.2 Absolute Abweichung von erster und zweiter Lp(a)-Messung (in Prozent)

3.2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Die durchschnittliche Zeit zwischen erster und zweiter Lp(a)-Messung betrug im Mittel 535.97 Tage \pm 483.80. Das Minimum lag bei 1 Tag, das Maximum bei 3430 Tagen.

Die gesammelten 2126 Daten stammen zu 75,2% von Männern und zu 24,8% von Frauen. Es waren überwiegend Menschen, die älter als 50 Jahre sind (95,8%); mittleres Alter 69,6 Jahre (18,7 bis 95,4 Jahre); **(Tabelle 1; Abb. 4, 5 und 6).**

Tabelle 1

Deskriptive Statistiken für Alter, Geschlecht und erste Lp(a)-Messung für die gesamte Stichprobe

	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>M</i> \pm <i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
<i>Alter (in Jahren)</i>			69.63 \pm 10.52	18.71	95.40
\leq 50	89	4.2			
51 - 70	899	42.3			
\geq 71	1138	53.5			
gesamt	2126	100.0			
fehlend	--	--			
<i>Geschlecht</i>					
männlich	1598	75.2			
weiblich	528	24.8			
gesamt	2126	100.0			
fehlend	--	--			

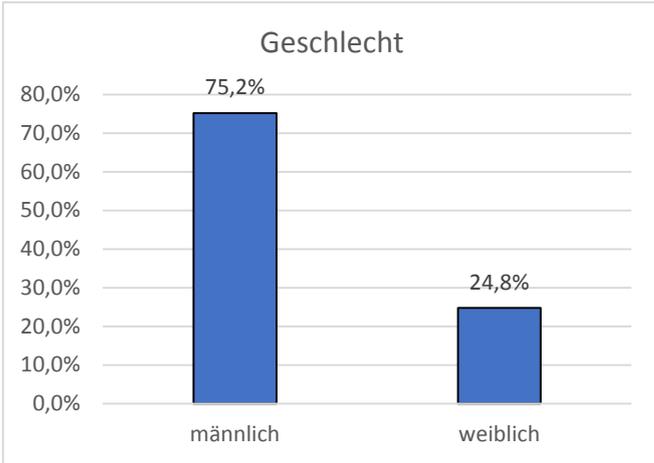


Abbildung 4:

Graphische Geschlechtsverteilung der eingeschlossenen Patienten

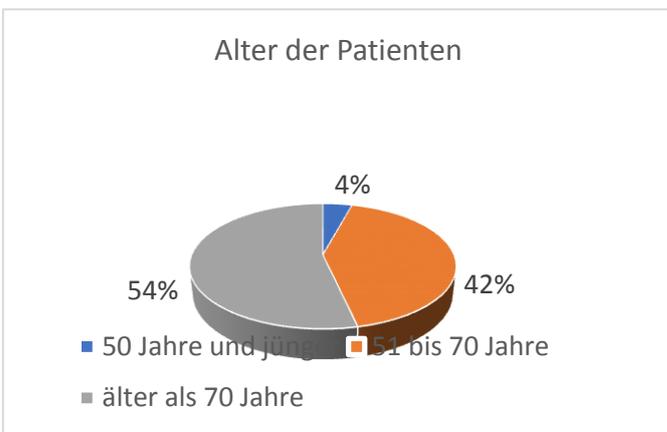


Abbildung 5:

Verteilung des Patientenalters zum Zeitpunkt der 1. Lp(a)-Bestimmung

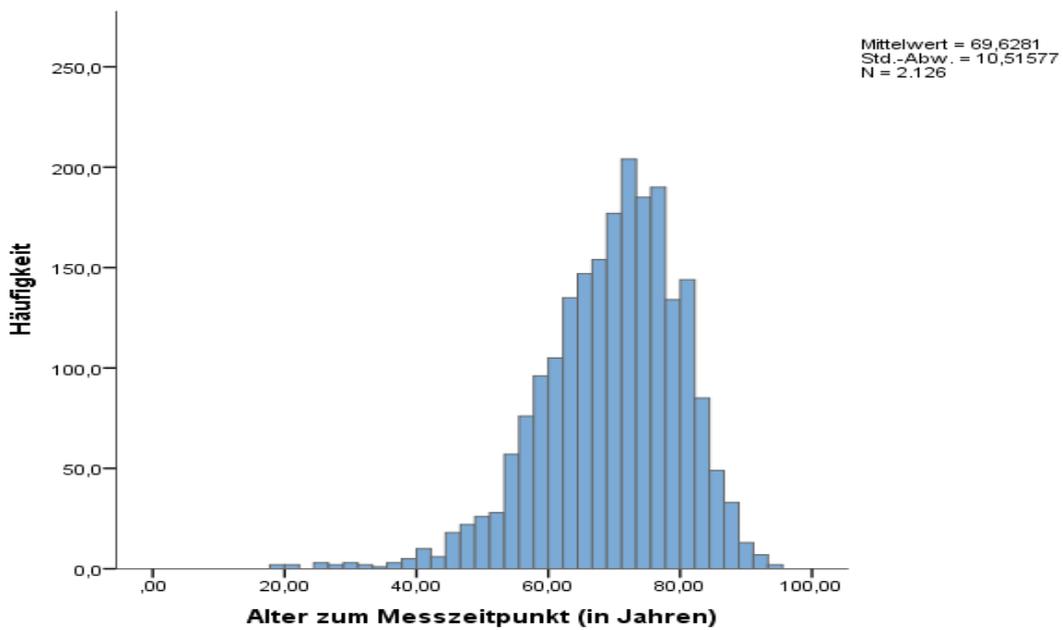


Abbildung 6: Histogramm zur Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der 1. Lp(a)-Messung (N = 2126)

3.2.2 Verteilung der Ausgangs-Lp(a)-Werte in der Kohorte

In unserer Studie waren die Lp(a)-Spiegel zugunsten niedriger Werte verteilt:

In unserer Datenbank von 2126 Daten waren > 63% der 1.Lp(a)-Werte ≤ 30 mg/dl; 10,3% der 1.Lp(a)-Werte waren im Bereich 31-50 mg/dl; 14,8% der gemessenen Werte waren zwischen 51-99 mg/dl. 7,2% der Werte waren zwischen 100-200 mg/dl und weitere 4,2% der gemessenen Lp(a)-Werte waren > 200 mg/dl (**Tabelle 2 und Abbildung 7**).

Über alle Messungen lag der mittlere 1.Lp(a)-Spiegel bei 36,34 mg/dl ($\pm 43,25$). Der maximal gemessene Lp(a) war 271 mg/dl.

Tabelle 2

Deskriptive Statistiken für erste Lp(a)-Messung für die gesamte Stichprobe

	<i>N</i>	%	<i>M</i> \pm <i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
<i>Lp(a) Messung 1</i>			36.34 \pm 43.25	1.0	271.0
≤ 30 mg/dl	1347	63.4			
31 – 50 mg/dl	220	10.3			
51 – 99 mg/dl	315	14.8			
≥ 100 mg/dl	244	11.5			
gesamt	2126	100.0			
fehlend	--	--			

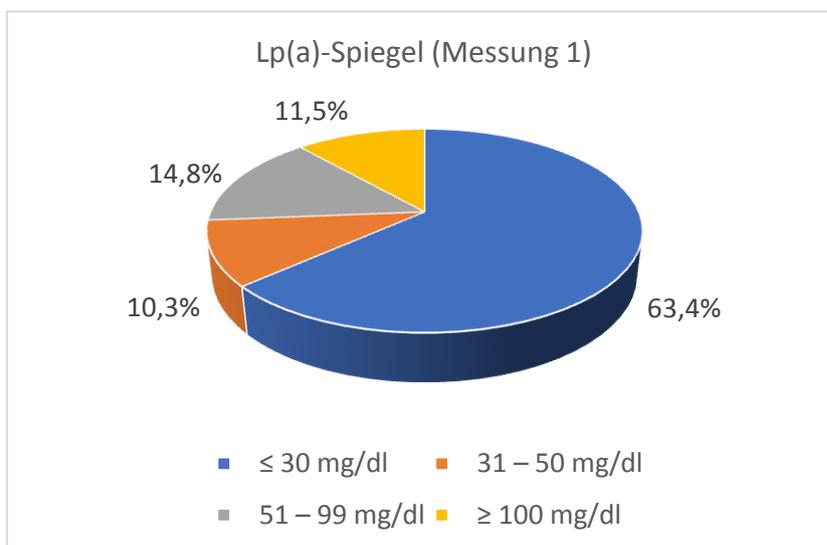


Abbildung 7:

Verteilung der Lp(a)-Werte bei erster Messung

3.2.3 Patientensequenz: Mehr als 2 Lp(a)-Messungen bei selbem Patienten

Es gab 772 Patienten und 2126 Datenzeilen, jede Datenzeile aus 2 Lp(a)-Messungen bestehend. Das Minimum lag bei einer Datenzeile je Person, das Maximum lag bei 15 Datenzeilen je Person. Der Durchschnittswert betrug $M = 2.75$ Datenzeilen je Patient ($SD = 2.46$).

43% der Patienten ($N = 332$) wurden nur einmal erfasst (eine Sequenz mit 2 Lp(a)-Messungen). An 2 bzw. 3 Sequenzen nahmen 20.3% bzw. 11.0% der Patienten ($N = 157$ bzw. $N = 85$) teil (**Abbildung 8**).

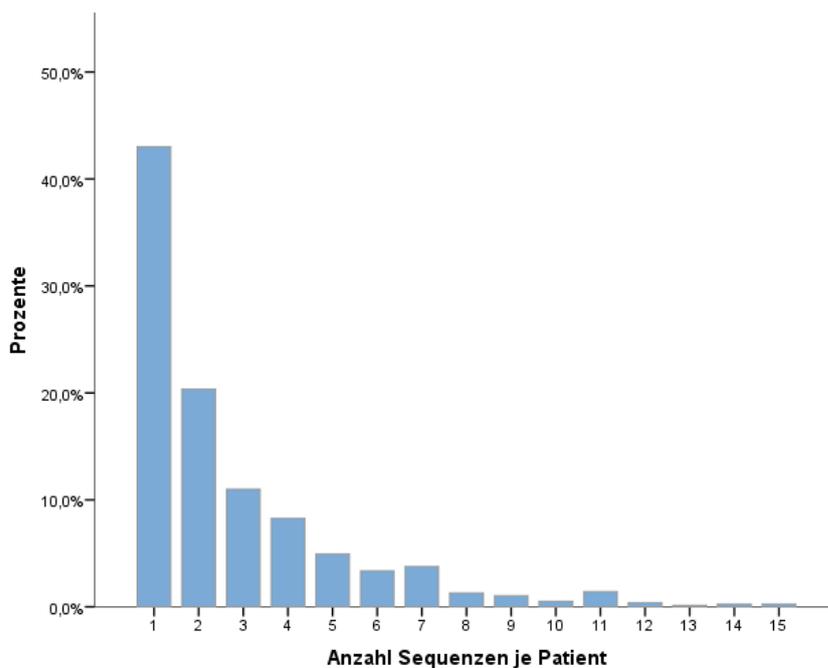


Abbildung 8:
Verteilung der Anzahl von Sequenzen pro Patient ($N = 772$) in der Studie

Im Datensatz besteht eine Abhängigkeit in den Daten, da für einige Patienten mehrere Sequenzen von erster und zweiter Lp(a)-Messung vorhanden sind.

Um zu untersuchen, ob diese Abhängigkeiten für die Analysen relevant sind und diese berücksichtigt werden müssen, ob also die Streuung der absoluten Differenzwerte (%) zwischen den Daten auf Zeilenebene (1 Zeile = 1 Patient mit 2 Messungen) größer ist als auf Sequenzebene (1 Sequenz = 1 Patient mit > 2

Messungen), wird eine Varianzkomponentenanalyse durchgeführt und der Intraklassenkorrelationskoeffizient ICC (consistency) berechnet. Es ergibt sich ein Wert von $ICC = 0.08$, d.h. die Schwankung der Werte auf Sequenzebene ist ähnlich groß wie die Schwankung der Werte auf Zeilenebene (je näher der Wert des ICC bei 1 liegt, desto ähnlicher sind im Durchschnitt die Werte für einen Patienten innerhalb der Sequenzen im Vergleich zur Streuung der Werte zwischen den Personen). Da der ICC so niedrig ist, ist es aus statistischer Sicht also unerheblich, ob man die Analysen auf Personenebene oder auf der Ebene der einzelnen Messungen durchführt, da die Abhängigkeiten zwischen den Datenzeilen keine Rolle zu spielen scheinen.

Wenn man sich den Datensatz ansieht, lässt sich dieses Resultat an einzelnen Patienten mit mehreren Sequenzen illustrieren:

Für ID = 440578 liegen 11 Sequenzen vor, wobei das Minimum der absoluten Differenzwerte (%) bei 0.81% (Sequenz 1) liegt und das Maximum bei 61.73 % (Sequenz 9). Für 5 Sequenzen liegt die Differenz zwischen erster und zweiter Messung unterhalb 10%, für 6 Sequenzen darüber.

Ein weiteres Beispiel: ID = 450233, 14 Sequenzen: Minimum = 4.00% (Sequenz 9), Maximum = 407.14% (Sequenz 4). In 3 Sequenzen liegt die Differenz zwischen erster und zweiter Messung unterhalb 10%, in 11 Sequenzen darüber.

Ein extremes Beispiel ist auch ID = 466378: Für diese Person gibt es 4 Sequenzen mit den Werten 66.67%, 0.00%, 660.00% und 7.89%.

3.2.4 Analyse der $L_p(a)$ -Varianz auf Datenzeilenebene: Abweichung zwischen erster und zweiter $L_p(a)$ -Messung in Prozent (= $L_p(a)$ -Varianz) (Abbildungen 9-12)

In 32.7 % (N = 696) der Fälle liegt keine $L_p(a)$ -Varianz vor, d.h. die Abweichung zwischen erster und zweiter $L_p(a)$ -Messung ist ≤ 10 %.

Die Mehrheit der Fälle (N= 1430, 67.3 %) weist dagegen eine Lp(a)-Varianz auf und der Unterschied zwischen den beiden Lp(a)-Messungen ist größer als 10%.

Betrachtet man die absolute Differenz von erster und zweiter Lp(a)-Messung (in Prozent), dann ergibt sich ein mittlerer Wert von $30.43\% \pm 60.84$, 95%-KI [27.84%, 33.02%]. Aufgrund der sehr rechtsschiefen Verteilung ist der Median wesentlich niedriger und beträgt $Mdn = 17.82\%$. Das Minimum der absoluten Differenz (%) beträgt 0% und das Maximum ist 1550%.

Der getrimmte Mittelwert liegt bei $19.17\% \pm 18.62$ ($SE = 0.50$) und ist signifikant größer als die messmethodenbedingte Varianz von 10 %, $p < .001$. Das zugehörige 95%-Bootstrap-Konfidenzintervall errechnet sich zu [18.20%, 20.15%] und liegt oberhalb von 10%.

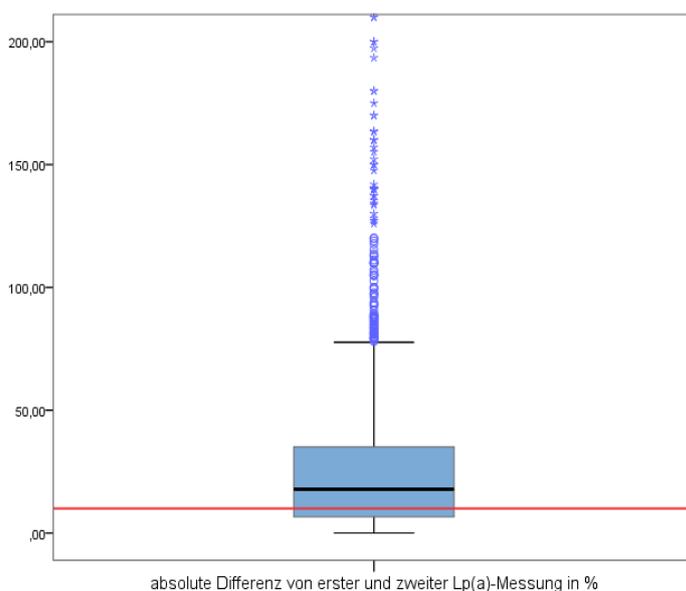


Abbildung 9:

Boxplot der absoluten Differenzen von erster und zweiter Lp(a)-Messung (in Prozent) für alle Patienten (N = 2126), wobei die grafische Darstellung nur Werte $\leq 200\%$ erfasst. Die rote horizontale Linie markiert die Varianz von 10 %.

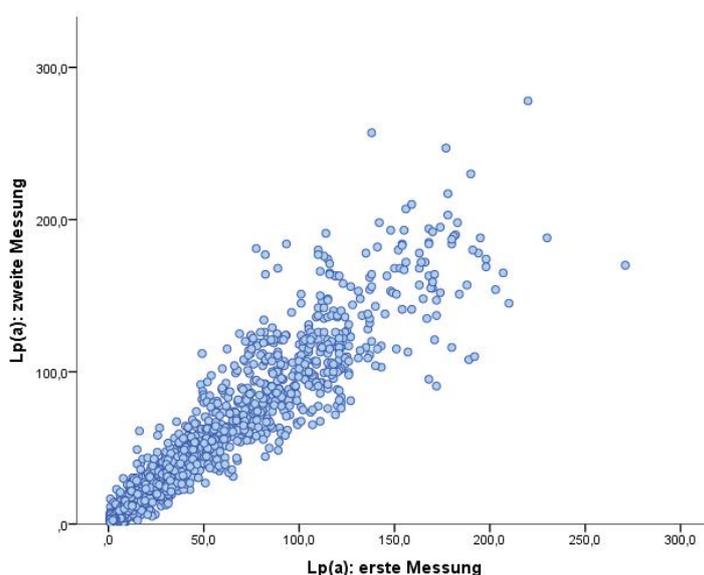


Abbildung 10: Streudiagramm von erster und zweiter Lp(a)-Messung (N = 2126)

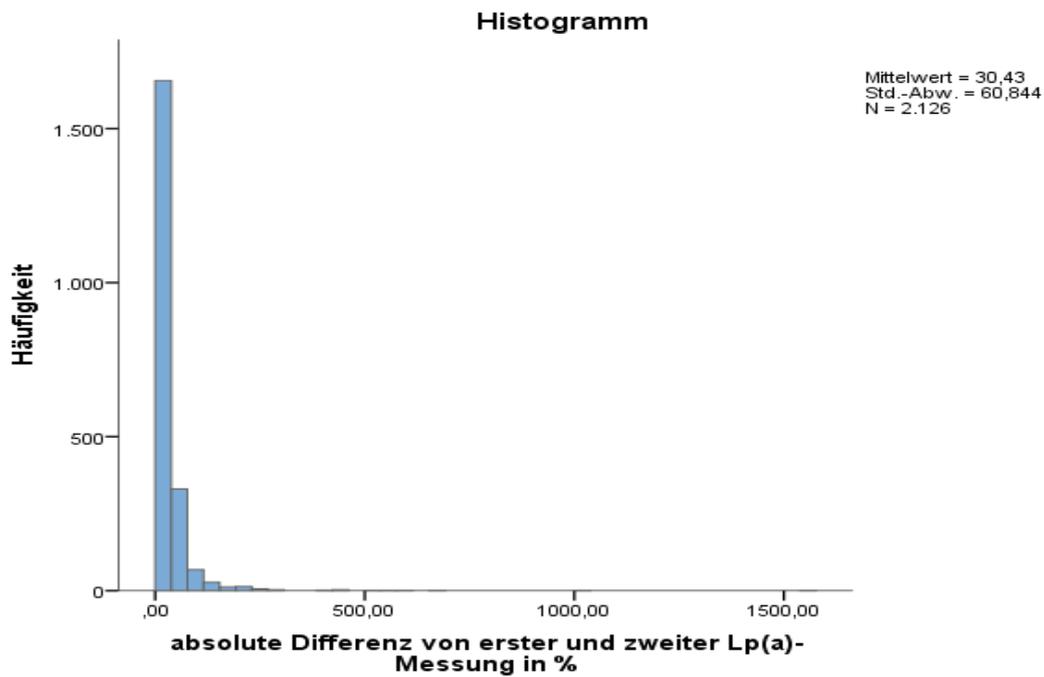


Abbildung 11: Verteilung der abs. Differenz von erster und zweiter Lp(a)-Messung (in Prozent) für alle Patienten (N = 2126)

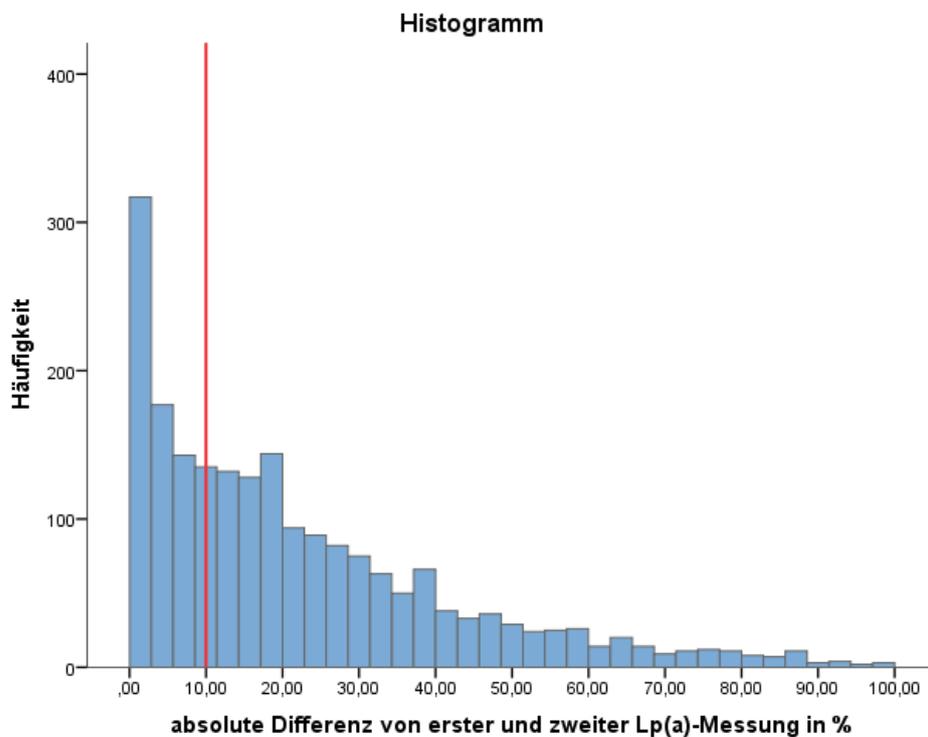


Abbildung 12: Verteilung der absoluten Differenz von erster und zweiter Lp(a)-Messung (in Prozent) für Patienten mit Werten $\leq 100\%$ (N = 2035). Die rote vertikale Linie markiert die Varianz von 10 %.

3.2.5 Lp(a)-Differenz auf welchen der beiden Werte beziehen?

Die Differenz aus 2 Lp(a)-Messungen wurde in unserer Studie auf die 1. Lp(a)-Bestimmung bezogen und so der Prozentsatz der Varianz bestimmt. Dies war unabhängig davon, ob der 1. oder der 2. Wert kleiner war. Somit würde unser Ergebnis der Lp(a)-Varianz noch größer fallen, wenn man die Differenz aus den 2 Werten konsequent immer durch den kleineren von den 2 Werten teilte.

Um dies zu überprüfen berechneten wir die Lp(a)-Varianz als Differenz der 2 Lp(a)-Werte bezogen auf den kleineren Wert von beiden. Dabei zeigte sich eine nur minimale Erhöhung der getrimmten Mittelwerte für Lp(a)-Varianz gegenüber dem Bezug auf den ersten Wert (**Tabelle 3**). Bei geringem Unterschied der getrimmten Mittelwerte für Lp(a)-Varianz behielten wir unsere initiale Bezugsgröße: Lp(a)-Varianz = Lp(a) Differenz beider Messungen/1. Lp(a)-Wert.

Tabelle 3

Vergleich der Lp(a)-Varianzen bei verschiedenen Bezugsgrößen

	% absolute Abweichung der beiden Messwerte bezogen auf den kleineren von beiden Messwerten	% absolute Abweichung der beiden Messwerte bezogen auf den 1. Messwert
<i>M ± SD</i>	38.62 ± 77.00	30.43 ± 60.84
95% <i>KI</i>	[35.34, 41.89]	[27.84, 33.02]
<i>Median</i>	19.40	17.82
<i>Robuste Ergebnisse</i>		
<i>M_{tr} ± SD_{tr}</i>	21.58 ± 21.91	19.17 ± 18.62
95% <i>KI_{tr}</i>	[20.43, 22.73]	[18.19, 20.15]

3.2.6 Analyse der Lp(a)-Varianz auf Personenebene (Personen mit einer und Personen mit mehreren Sequenzen)

Für Personen mit nur einer Sequenz wird die absolute Differenz von erster und zweiter Messung genommen wie sie bei allen bisherigen Berechnungen verwendet wurde (die absolute Differenz beider Messungen wird auf die erste Messung bezogen).

Für die Analyse der Daten auf Personenebene wird für Personen, die mehr als eine Sequenz durchlaufen haben (N = 440), der minimale bzw. maximale Wert für die Messung des Lp(a)-Spiegels aus allen Sequenzen ermittelt, wobei es keine Rolle spielt, ob es sich um die erste oder die zweite Messung handelt. Daraus wird die absolute Differenz zwischen minimaler und maximaler Lp(a)-Messung gebildet und dieser Wert als Anteil bezogen auf die kleinere von beiden Messungen ausgedrückt (in Prozent).

Die so ermittelte Lp(a)-Varianz auf Personenebene (N = 772) ergibt einen mittleren Wert von 73.75% \pm 151.98, 95%-KI [63.01%, 84.48%]. Dieser ist erwartungsgemäß größer als für die Analyse auf Ebene der Datenzeilen-Messungen. Der Median errechnet sich zu $Mdn = 37.84\%$. Das Minimum der absoluten Differenz (%) beträgt 0% und das Maximum ist 2800%.

Der getrimmte Mittelwert liegt bei 46.07 % \pm 45.09 (SE = 2.15) und ist signifikant größer als die messmethodenbedingte Varianz von 10 %, $p < .001$. Das zugehörige 95%-Bootstrap-Konfidenzintervall errechnet sich zu [41.74 %, 50.40 %].

3.2.7 Analyse der Lp(a)-Varianz ausschließlich bei Personen mit mehr als 1 Lp(a)-Sequenz

Für diese Analyse werden nur Personen berücksichtigt, für die Daten von mehr als einer Sequenz vorliegen. Es wird der minimale bzw. maximale Wert für die Messung des Lp(a)-Spiegels aus allen Sequenzen einer Person ermittelt, wobei

es keine Rolle spielt, ob es sich um die erste oder die zweite Messung handelt. Daraus wird die absolute Differenz zwischen minimaler und maximaler Lp(a)-Messung gebildet und dieser Wert als Anteil bezogen auf die kleinere von beiden Messungen ausgedrückt (in Prozent). Personen die nur 1 Sequenz (nur 2 Lp(a)-Messungen) hatten, wurden im Gegensatz zu 3.2.6 nicht berücksichtigt.

Im Hinblick auf die absolute Differenz von kleinstem und größtem Lp(a)-Wert (in Prozent) auf Personenebene (N = 440) ergibt sich ein mittlerer Wert von 103.61% ± 191.73, 95%-KI [85.64%, 121.57%]. Dieser ist erwartungsgemäß größer als für die Analyse auf Ebene der Datenzeilen-Messungen. Der Median errechnet sich zu Mdn = 60.15%. Das Minimum der absoluten Differenz (%) beträgt 0% und das Maximum ist 2800%.

Der getrimmte Mittelwert liegt bei 65.03 % ± 56.92 (SE = 3.42) und ist signifikant größer als die messmethodenbedingte Varianz von 10 %, $p < .001$. Das zugehörige 95%-Bootstrap-Konfidenzintervall errechnet sich zu [58.05 %, 72.01 %].

3.3 Einfluss von Geschlecht, Alter und Lp(a)-Ausgangsspiegel auf die Lp(a)-Varianz

3.3.1 Einfluss von Alter, Geschlecht sowie Lp(a)-Ausgangsspiegel auf Existenz der Lp(a)-Varianz

Da in unserer Studie mehrere Altersgruppen und verschiedene Ausgangs-Lp(a)-Spiegel vorlagen, haben wir diese Faktoren und auch das Geschlecht auf eine mögliche Beeinflussung des Vorhandenseins bzw. Nichtvorhandenseins von Lp(a)-Varianz (absolute Abweichung von erster und zweiter Lp(a)-Messung > 10% bzw. ≤ 10 %) untersucht (**Tabelle 4**).

Tabelle 4

Vergleich von Patienten mit einer absoluten Abweichung von erster und zweiter Lp(a)-Messung $\leq 10\%$ (Gruppe: ohne Varianz) und von Patienten mit einer absoluten Abweichung von erster und zweiter Lp(a)-Messung $> 10\%$ (Gruppe: mit Varianz) hinsichtlich der Häufigkeiten und prozentualen Anteile für die 1. Lp(a)-Messung, Geschlecht, Altersgruppe und der Kombination aus Geschlecht und Alter

	Ohne Varianz		Mit Varianz		<i>p</i>	<i>V</i>
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%		
<i>Lp(a) Messung 1</i>					.467	.04
≤ 30 mg/dl	440	63.2	907	63.4		
31 – 50 mg/dl	63	9.1	157	11.0		
51 – 99 mg/dl	110	15.8	205	14.3		
≥ 100 mg/dl	83	11.9	161	11.3		
<i>Geschlecht</i>					.818	.01
männlich	521	74.9	1077	75.3		
weiblich	175	25.1	353	24.7		
<i>Alter (in Jahren)</i>					.257	.04
≤ 50	22	3.2	67	4.7		
51 - 70	297	42.7	602	42.1		
≥ 71	377	54.2	761	53.2		
<i>Geschlecht x Alter</i>					.693	.04
m, ≤ 50 Jahre	17	2.4	54	3.8		
m, 51 - 70 Jahre	5	0.7	13	0.9		
m, ≥ 71 Jahre	233	33.5	480	33.6		
w, ≤ 50 Jahre	64	9.2	122	8.5		
w, 51 - 70 Jahre	271	38.9	543	38.0		
w, ≥ 71 Jahre	106	15.2	218	15.2		

Anmerkung. m = männlich, w = weiblich

Die Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests liefern in keinem Fall ein signifikantes Ergebnis.

Fazit:

Der Anteil an Patienten mit bzw. ohne Varianz hängt nicht vom Lp(a)-Ausgangswert, dem Geschlecht, dem Alter oder der Kombination aus Alter und Geschlecht ab (**Tabelle 4**).

Die Ergebnisse im Einzelnen:

Lp(a) Messung 1: (Tab. 2 und 4; Abb. 7)

Es gibt keine Hinweise darauf, dass das Auftreten von Lp(a)-Varianz vom Lp(a)-Ausgangsspiegel zusammenhängt. Teilt man die Lp(a)-Ausgangsspiegel (d.h. 1. Lp(a)-Messung) in vier Kategorien ein, so ist die Verteilung der vier Kategorien in den beiden Patientengruppen (ohne bzw. mit Varianz) sehr ähnlich. Der Großteil der Patienten weist beispielsweise einen Lp(a)-Spiegel ≤ 30 mg/dl auf (63.2 % vs. 63.4 %).

Geschlecht: (Tab. 1 und 4; Abb. 4)

Der Anteil an männlichen bzw. weiblichen Patienten liegt in der Gruppe ohne Varianz (N = 696) bei 74.9 % bzw. 25.1 %. In der Gruppe der Patienten mit Varianz (N = 1430) sind diese Anteile ähnlich hoch und errechnen sich zu 75.3 % bzw. 24.7 %. Es gibt also keine Hinweise darauf, dass das Geschlecht und das Auftreten von Lp(a)-Varianz in einem relevanten Zusammenhang stehen.

Alter: (Tab. 1 und 4; Abb. 5 und 6)

Hinsichtlich der Verteilung der drei Alterskategorien ist kein systematischer Unterschied zwischen Patienten ohne und mit Varianz feststellbar. So machen in beiden Gruppen die über 70-jährigen Patienten die Mehrheit aus (54.2 % bzw. 53.2 %) und nur ein geringer Prozentsatz an Patienten ist jeweils 50 Jahre und jünger (3.2 % bzw. 4.7 %).

3.3.2 Einfluss von Alter, Geschlecht sowie Lp(a)-Ausgangsspiegel auf Lp(a)-Varianzhöhe (Tabelle 5)

Wir haben die Daten daraufhin untersucht, ob Geschlecht, Alter und die erste Lp(a)-Spiegelhöhe einen Einfluss auf die Höhe der Lp(a)-Varianz haben. Es wurde also geprüft, ob sich Unterschiede zwischen den Geschlechtern,

zwischen den drei Altersgruppen und zwischen den vier Patientengruppen, die hinsichtlich des Lp(a)-Ausgangsspiegels gebildet werden können, zeigen in Bezug auf die Differenz von erster und zweiter Lp(a)-Messung (in Prozent). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 5** wiedergegeben.

Tabelle 5

Deskriptive Statistiken und robuste Statistiken für die absolute Abweichung von erster und zweiter Lp(a)-Messung (in %) nach erster Lp(a)-Messung, Geschlecht, Alter und der Kombination aus Geschlecht und Alter

	N	M ± SD	M _{tr} ± SD _{tr}	Robuste Ergebnisse		
				95%-KI	p _{tr}	ξ
<i>Lp(a) Messung 1</i>					< .001	.13
≤ 30 mg/dl	1347	35.84 ± 74.58	20.64 ± 21.18 _a	[19.19, 22.09]		
31 – 50 mg/dl	220	22.93 ± 19.18	19.47 ± 16.28 _a	[16.85, 22.08]		
51 – 99 mg/dl	315	22.50 ± 21.15	17.93 ± 17.11 _a	[15.67, 20.19]		
≥ 100 mg/dl	244	17.57 ± 14.02	15.13 ± 12.31 _b	[13.15, 17.11]		
<i>Geschlecht</i>					.790	.02
männlich	1598	31.56 ± 66.72	19.25 ± 18.63	[18.08, 20.41]		
weiblich	527	26.98 ± 37.75	18.97 ± 18.54	[17.04, 20.90]		
<i>Alter (in Jahren)</i>					.257	.12
≤ 50	89	31.69 ± 38.27	22.66 ± 21.34	[16.53, 28.79]		
51 - 70	899	34.32 ± 79.97	19.82 ± 20.18	[18.09, 21.55]		
≥ 71	1138	27.26 ± 41.62	18.54 ± 17.35	[17.26, 19.81]		
<i>Geschlecht x Alter</i>					.641	.22
m, ≤ 50 Jahre	71	31.08 ± 36.14	22.68 ± 21.32	[17.19, 28.17]		
m, 51 - 70 Jahre	713	35.44 ± 86.75	19.62 ± 19.89	[17.75, 21.49]		
m, ≥ 71 Jahre	814	28.20 ± 44.89	18.72 ± 17.46	[17.26, 20.18]		
w, ≤ 50 Jahre	18	34.09 ± 46.89	22.67 ± 22.23	[2.44, 42.90]		
w, 51 - 70 Jahre	186	30.03 ± 45.30	20.60 ± 21.31	[16.75, 24.45]		
w, ≥ 71 Jahre	324	24.91 ± 31.92	18.11 ± 17.17	[15.78, 20.43]		

Anmerkung: m = männlich, w = weiblich

Fazit:

Die Lp(a)-Varianz > 10% war in jedem Alter, bei beiden Geschlechtern und bei jedem Ausgangs-Lp(a)-Spiegel signifikant nachweisbar.

Ferner: Die Höhe der intra-individuellen Lp(a)-Varianz war unabhängig von Geschlecht, Alter und Lp(a)-Ausgangswerten bis 99 mg/dl.

Bei hohen Lp(a)-Ausgangswerten ≥ 100 mg/dl war die Höhe der Lp(a)-Varianz signifikant niedriger im Vergleich zu den niedrigeren Lp(a)-Ausgangswerten.

Die Ergebnisse im Einzelnen:

Geschlecht, Alter, Geschlecht x Alter: (Tabelle 5)

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Höhe der Abweichung von erster und zweiter Lp(a)-Messung (in %) vom Geschlecht, vom Alter oder von einer Kombination aus Geschlecht und Alter abhängt.

Ferner zeigt sich: Innerhalb jeder Subgruppe aus Geschlecht und Alter (bis auf weibliche Patienten ≤ 50 Jahre) ist die Lp(a)-Varianz signifikant größer als 10 %, da das 95%-Konfidenzintervall für den getrimmten Mittelwert den Wert 10 % nicht überdeckt und oberhalb von 10 % liegt.

Bei Frauen ≤ 50 Jahre überdeckte das 95%-Konfidenzintervall den Wert 10. Das ist allerdings der geringen Stichprobengröße in dieser Gruppe geschuldet: Es gab in unserer Studie nur 18 weibliche Patienten ≤ 50 Jahre.

Ausgangs-Lp(a)-Spiegel: (Tabelle 5; Abb. 13-16)

Innerhalb *jeder* Ausgangs-Lp(a)-Gruppe (Messung 1) ist der Durchschnittswert für die absolute Differenz von erster und zweiter Messung (%) signifikant größer als die messmethodenbedingte Varianz von 10 %: Das jeweilige 95%-Konfidenzintervall für den getrimmten Mittelwert liegt für alle vier Subgruppen oberhalb des Wertes von 10 % und schließt diesen nicht ein: somit war die

Lp(a)-Varianz >10% bei allen Lp(a)-Spiegelhöhen statistisch signifikant vorhanden.

Die Lp(a)-Varianzhöhe ist nicht signifikant unterschiedlich bei den Lp(a)-Ausgangswerten < 100mg/dl. Ab einem Lp(a)-Ausgangswert ≥ 100 mg/dl war die Lp(a)-Varianzhöhe signifikant niedriger im Vergleich zu den anderen drei Patientengruppen. **Abbildungen 13-16** verdeutlichen dieses Ergebnis.

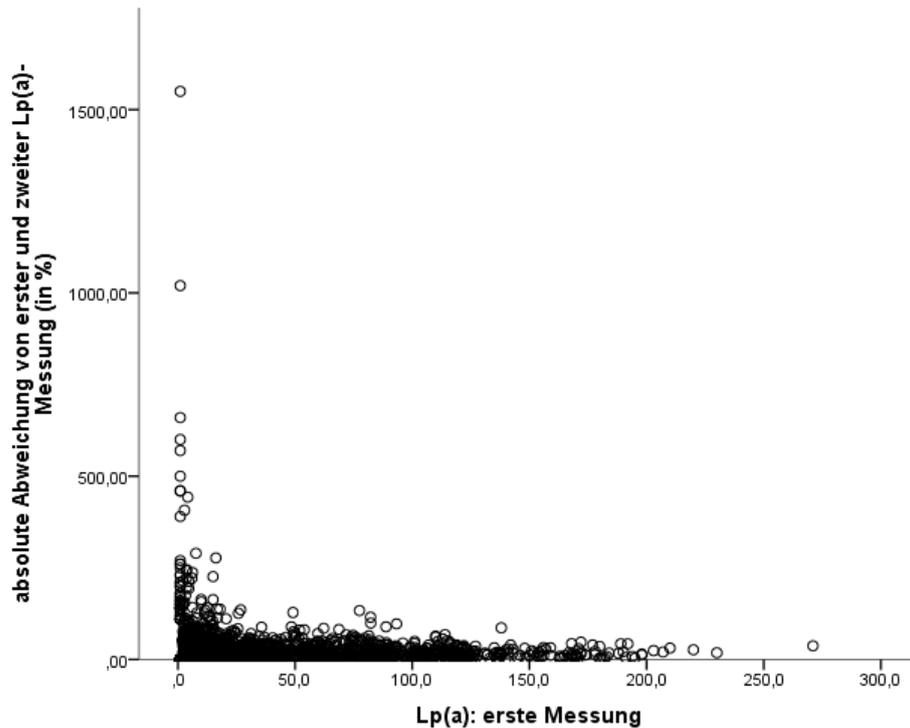


Abbildung 13: Verteilung der Lp(a)-Varianz in Abhängigkeit von der 1.Lp(a)-Spiegelhöhe für die gesamte Kohorte

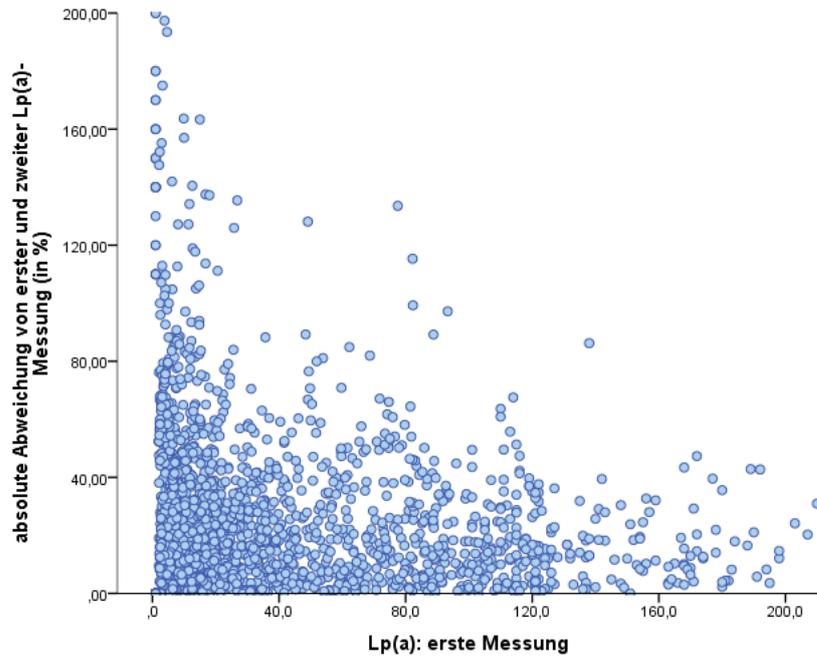


Abbildung 14: Streudiagramm von erster Lp(a)-Messung gegen die absolute Abweichung von erster und zweiter Lp(a)-Messung (in %). Es werden nur Patienten mit einem Lp(a)-Spiegel (1. Messung) ≤ 200 mg/dl und einer absoluten Abweichung von erster und zweiter Lp(a)-Messung (%) ≤ 200 % angezeigt

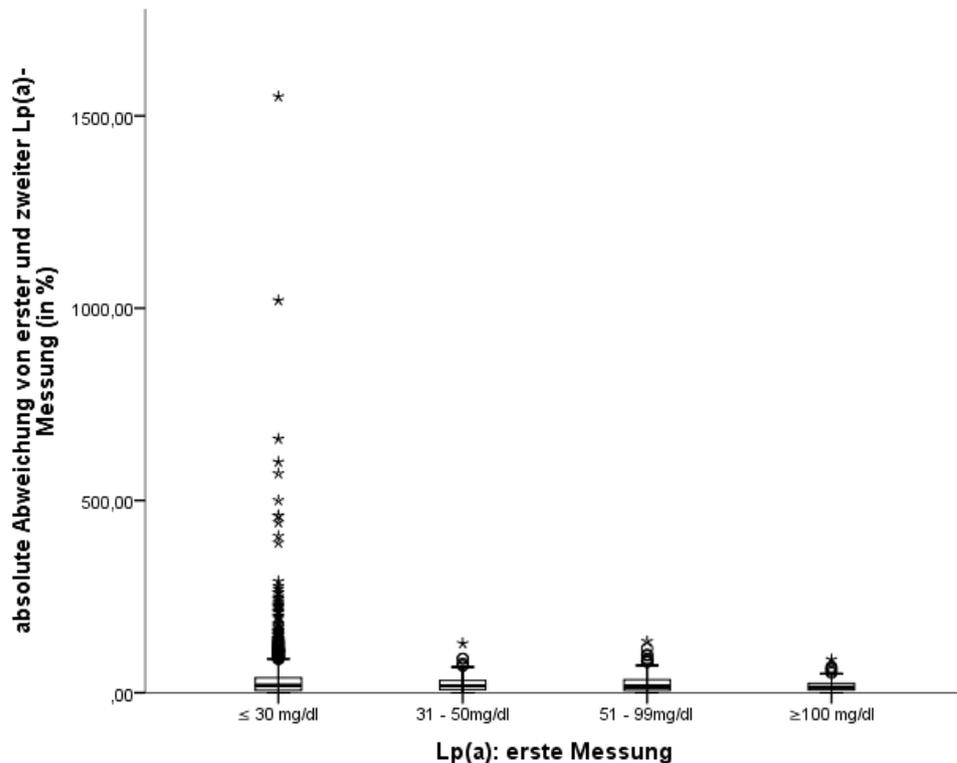


Abbildung 15: Verteilung der Lp(a)-Varianz in Abhängigkeit von der 1.Lp(a)-Spiegelhöhe für die gesamte Kohorte

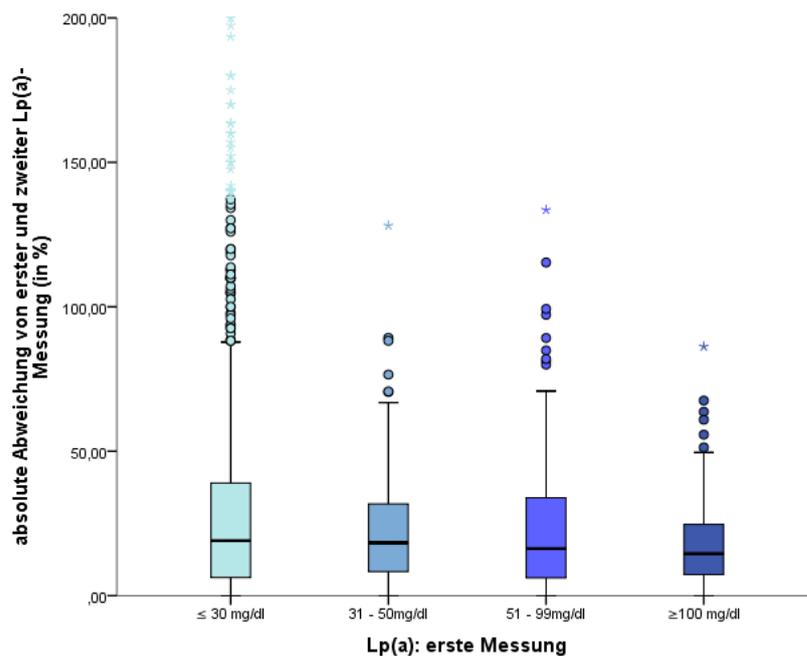


Abbildung 16: Boxplots für die absolute Abweichung von erster und zweiter Lp(a)-Messung (in %) nach erster Lp(a)-Messung (N = 2126). Es werden nur Patienten mit einer absoluten Abweichung von erster und zweiter Lp(a)-Messung (%) ≤ 200 % angezeigt

3.4 Einfluss von BMI, Diabetes und arterieller Hypertonie auf Lp(a)-Varianz

An unserer Studie mit 2126 Datensätzen haben wir Adipositas, diabetische Stoffwechsellaage (Typ 2) und arteriellen Hypertonus erfasst.

82% der Patienten hatten einen BMI < 30 (N = 1740), 15,4% einen BMI zwischen 30 und 34 (N = 326) und 2,6% einen BMI ≥ 35 (N = 55). Im Mittel war der BMI über die gesamte Kohorte $26,72 \pm 3,72$ (**Tab. 6; Abb. 17 und 18**).

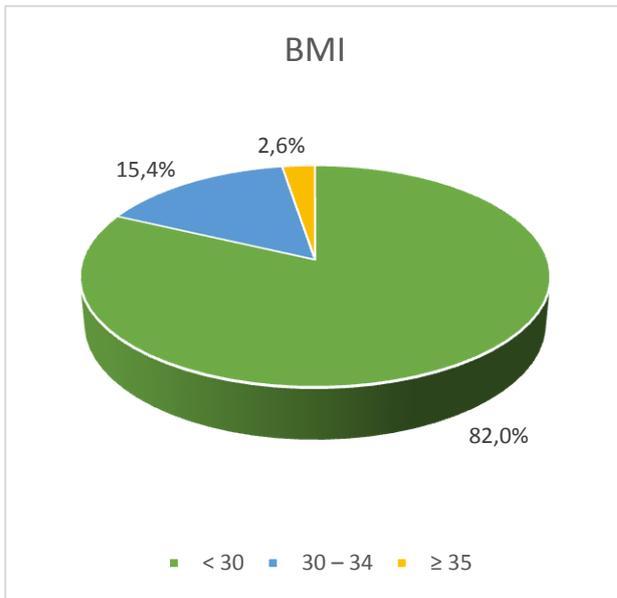


Abbildung 17: Prozentuale Verteilung der BMI-Kategorien in der gesamten Stichprobe, $N = 2121$

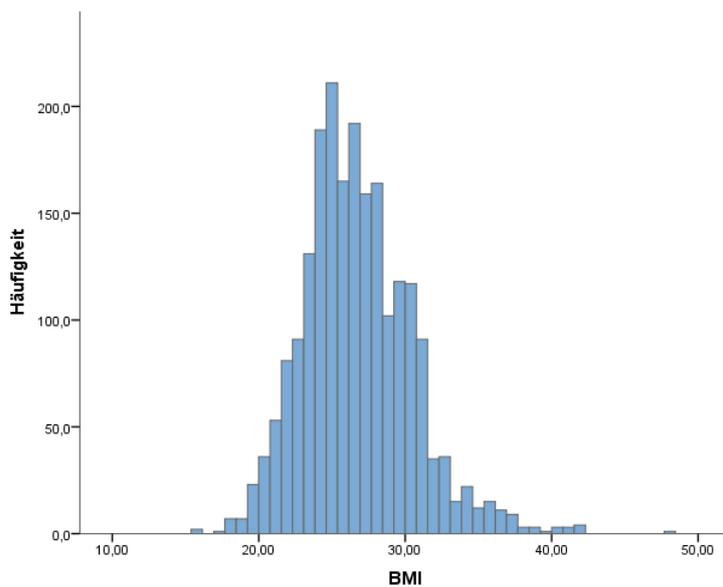


Abbildung 18:

Histogramm zur Verteilung der BMI-Werte in der gesamten Stichprobe, $N = 2121$

17,1% aller Patienten ($N = 362$) waren Diabetiker. 82,9% ($N = 1756$) waren Nichtdiabetiker (**Tab. 6; Abb. 19**).

Hypertoniker waren die meisten Untersuchten (76,7%, N = 1627) und nur 23,3% (N = 494) waren Nichthypertoniker (**Tab. 6; Abb. 19**).

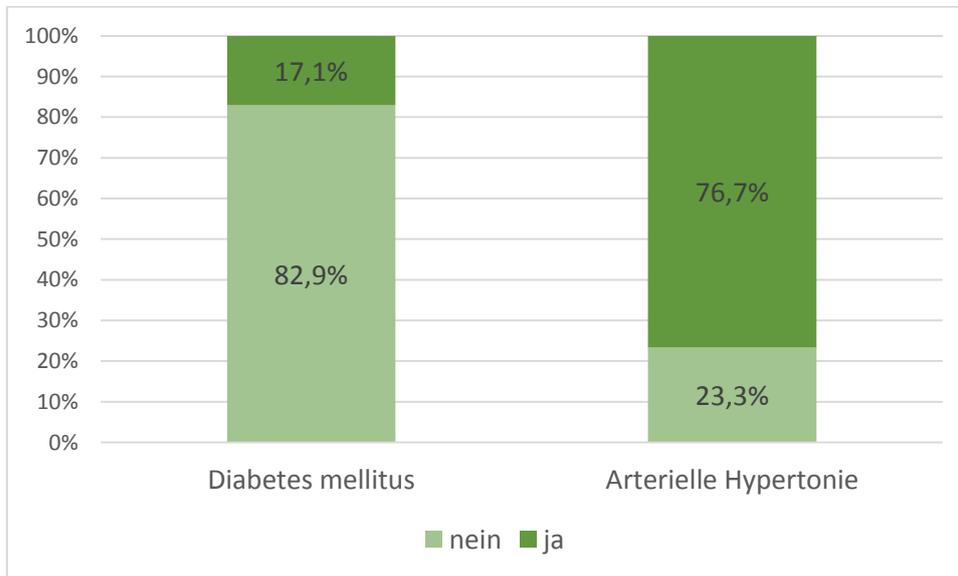


Abbildung 19: Vorkommen von Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie in der gesamten Stichprobe (N = 2118 bzw. N = 2121)

Tabelle 6

Deskriptive Statistiken für BMI, Diabetes und arterielle Hypertonie für die gesamte Stichprobe

	N	%	M ± SD	Min	Max
<i>BMI</i>			26.72 ± 3.72	15.41	47.78
< 30	1740	82.0			
30 – 34	326	15.4			
≥ 35	55	2.6			
gesamt	2121	100.0			
fehlend	5	0.2			
<i>Diabetes mellitus</i>					
nein	1756	82.9			
ja	362	17.1			
gesamt	2118	100.0			
fehlend	8	0.4			
<i>Arterielle Hypertonie</i>					
nein	494	23.3			
ja	1627	76.7			
gesamt	2121	100.0			
fehlend	5	0.2			

3.4.1 Einfluss von BMI, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie auf Existenz der Lp(a)-Varianz

Jeder BMI-Schweregrad war ähnlich häufig vertreten in der Gruppe mit oder ohne Lp(a)-Varianz (**Tabelle 7**). Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass das Auftreten von Lp(a)-Varianz vom BMI-Schweregrad abhängt.

Gleiches galt für Hypertoniker und Nichthypertoniker (**Tabelle 7**). Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Lp(a)-Varianz zwischen Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie nachgewiesen werden.

Diabetes mellitus scheint dagegen in einem Zusammenhang mit dem Auftreten von Lp(a)-Varianz zu stehen:

Innerhalb der Patientengruppe mit Lp(a)-Varianz ist der Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus signifikant größer als in der Patientengruppe ohne Varianz (18,7 % vs. 13,8 %). Die Stärke des Effekts ist als gering zu bewerten (**Tab. 7; Abb. 20**).

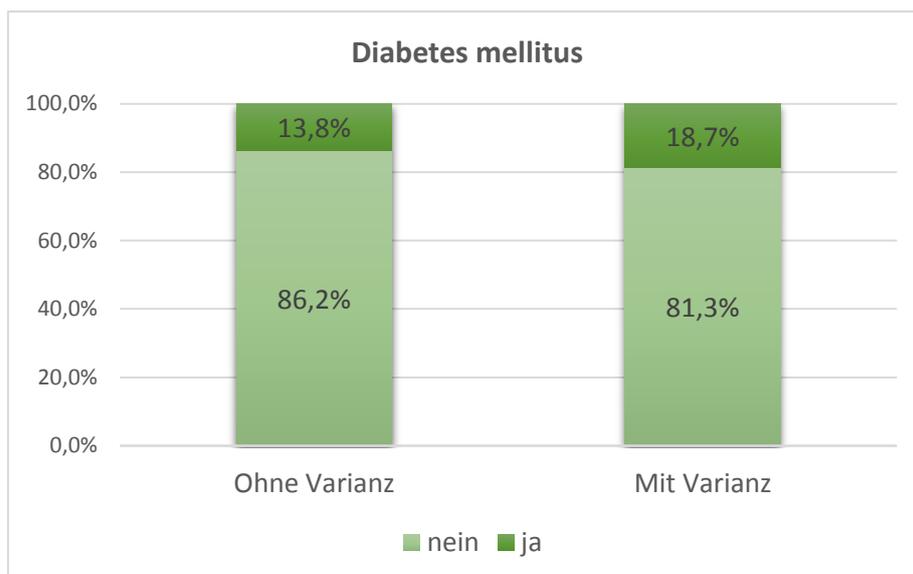


Abbildung 20: Anteil an Personen mit bzw. ohne Diabetes mellitus innerhalb der Gruppe von Patienten ohne Varianz (N = 690) und innerhalb der Gruppe von Patienten mit Varianz (N = 1428)

Tabelle 7

Vergleich von Patienten mit einer absoluten Abweichung von erster und zweiter Lp(a)-Messung $\leq 10\%$ (Gruppe: ohne Varianz) und von Patienten mit einer absoluten Abweichung von erster und zweiter Lp(a)-Messung $> 10\%$ (Gruppe: mit Varianz) hinsichtlich der Häufigkeiten und prozentualen Anteile für BMI, Diabetes und arterielle Hypertonie

	Ohne Varianz		Mit Varianz		<i>p</i>	<i>V</i>
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%		
<i>BMI</i>					.120	.05
< 30	583	84.0	1157	81.1		
30 – 34	91	13.1	235	16.5		
≥ 35	20	2.9	35	2.5		
gesamt	694		1427			
<i>Diabetes mellitus</i>					.005	.06
nein	595	86.2	1161	81.3		
ja	95	13.8	267	18.7		
gesamt	690		1428			
<i>Arterielle Hypertonie</i>					.303	.02
nein	152	21.9	342	23.9		
ja	541	78.1	1086	76.1		
gesamt	693		1428			

3.4.2 Einfluss von BMI, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie auf Lp(a)-Varianzhöhe

BMI: (Tabelle 8)

Bezüglich der durchschnittlichen Abweichung von erster und zweiter Lp(a)-Messung (in %) lassen sich keine substanziellen Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen feststellen. Das bedeutet, dass der BMI-Schweregrad ohne signifikanten Einfluss auf die Lp(a)-Varianzhöhe blieb.

Patienten mit einem BMI-Wert kleiner als 30 bzw. zwischen 30 und 34 weisen außerdem eine signifikante Varianz ihrer Lp(a)-Messwerte auf: Die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle umschließen den Wert 10 % nicht. Für die Patientengruppe mit einem BMI-Wert von 35 und größer wird der Wert 10 % dagegen knapp von dem 95%-Konfidenzintervall für den getrimmten Mittelwert überdeckt. Mit einem *p*-Wert $p = .051$ ist die Varianz in dieser Gruppe knapp nicht signifikant größer als 10 %.

Fazit: BMI-Schweregrade bis 34 waren mit signifikanter Lp(a)-Varianz; ab BMI ≥ 35 wurde die Lp(a)-Signifikanz verfehlt. In der Lp(a)-Varianzhöhe unterschieden sich alle BMI-Gruppen nicht signifikant.

Diabetes mellitus: (Tabelle 8)

Patienten mit Diabetes mellitus (N = 362) weisen signifikant höhere durchschnittliche Abweichungen von erster und zweiter Lp(a)-Messung auf als Patienten ohne Diabetes ($M_{tr} = 21.78 \pm 20,06$ vs. $M_{tr} = 18.72 \pm 18,33$; p .027). Die Stärke des Effekts ist als gering zu beurteilen.

Patienten mit und ohne Diabetes weisen eine signifikant größere Varianz in ihren Lp(a)-Messungen auf als die zu erwartende messmethodenbedingte Varianz von 10 % (die 95%- Konfidenzintervalle liegen oberhalb des Wertes von 10 % und umschließen den Wert 10 % nicht).

Fazit: Diabetiker und Nichtdiabetiker wiesen eine signifikante Lp(a)-Varianz auf. Dabei hatten die Diabetiker signifikant höhere Lp(a)-Varianzwerte als Nichtdiabetiker.

Arterielle Hypertonie: (Tabelle 8)

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass sich Patienten ohne und mit arterieller Hypertonie hinsichtlich der Abweichungshöhe (in %) von erster und zweiter Lp(a)-Messung unterscheiden. Sowohl Patienten ohne Hypertonie als auch Patienten mit Hypertonie weisen eine signifikante Varianz für die Messung des Lp(a)-Spiegels auf, die den Wert 10 % überschreitet.

Fazit: Hypertoniker und Nichthypertoniker waren mit signifikanter Lp(a)-Varianz nachweisbar ohne signifikanten Einfluss auf die Lp(a)-Varianzhöhe.

Tabelle 8

Deskriptive Statistiken und robuste Statistiken für die absolute Abweichung von erster und zweiter Lp(a)-Messung (in %) nach BMI, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie.

	<i>N</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M_{tr}</i> ± <i>SD_{tr}</i>	Robuste Ergebnisse		
				95%-KI	<i>p_{tr}</i>	ξ
<i>BMI</i>					.242	.14
< 30	1740	30.14 ± 58.76	18.96 ± 18.54	[17.89, 20.04]		
30 – 34	326	29.68 ± 48.80	20.86 ± 19.38	[18.19, 23.52]		
≥ 35	55	45.31 ± 41.13	16.12 ± 16.88	[9.97, 22.26]		
<i>Diabetes mellitus</i>					.027	.10
nein	1756	30.28 ± 63.87	18.72 ± 18.33	[17.70, 19.74]		
ja	362	31.67 ± 44.11	21.78 ± 20.06	[19.30, 24.26]		
<i>Arterielle Hypertonie</i>					.201	.05
nein	494	31.72 ± 78.14	20.46 ± 19.97	[18.31, 22.60]		
ja	1627	30.10 ± 54.64	18.85 ± 18.25	[17.68, 20.02]		

3.4.3 Multivariate Analyse o.g. Einflussfaktoren auf Lp(a)-Varianzhöhe (Tab. 9)

In der angeschlossenen multivariaten Analyse wurden alle o.g. 6 Einflussfaktoren gemeinsam analysiert, um einen eventuellen, bisher in der bivariaten Analyse unter- oder überschätzten Einflussfaktor zu erkennen.

Wie schon in den bivariaten Analysen ergibt sich auch in der multivariaten Analyse ein signifikanter Effekt für Diabetes mellitus ($B = 2.94$, $p = .014$), d.h. unter gleichzeitiger Berücksichtigung aller o.g. 6 Einflussfaktoren ergibt sich nur für Diabetes mellitus eine höhere Varianz im Hinblick auf die Lp(a)-Messungen im Vergleich dazu, wenn der Patient keinen Diabetes hat.

Ein Lp(a)-Spiegel in der 1. Messung ≥ 100 mg/dl geht einher mit einer niedrigeren Varianz im Hinblick auf die Lp(a)-Messungen ($B = -5.54$, $p < .001$).

Tabelle 9

Ergebnisse der robusten Regressionsanalyse für die Zielvariable absolute Abweichung von erster und zweiter Lp(a)-Messung (in %)

	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Konstante	25.35	2.23	11.37	< .001
Geschlecht = weiblich	0.55	1.04	0.53	.597
Alter = 51 – 70 Jahre	-1.34	2.28	-0.59	.557
Alter ≥ 71 Jahre	-2.85	2.28	-1.25	.212
BMI 30 - 34	1.15	1.24	0.93	.353
BMI ≥ 35	3.33	2.80	-1.19	.235
Lp(a) Messung 1 = 31 – 50 mg/dl	-1.52	1.47	-1.03	.303
Lp(a) Messung 1 = 51 – 99 mg/dl	-2.05	1.28	-1.60	.110
Lp(a) Messung 1 ≥ 100 mg/dl	-5.54	1.41	-3.93	< .001
Diabetes mellitus = ja	2.94	1.20	2.45	.014
Arterielle Hypertonie = ja	-1.50	1.09	-1.37	.171

Anmerkung. *N* = 2112, Geschlecht: Referenzkategorie = männlich, Alter: Referenzkategorie = „≤ 50 Jahre“, BMI: Referenzkategorie = „< 30“, Lp(a) Messung 1: Referenzkategorie = „≤ 30 mg/dl“.

3.5 Medikamenteneinfluss auf die Lp(a)-Varianz

3.5.1 Medikamenteneinfluss auf Existenz der Lp(a)-Varianz-Existenz (Tabelle 10)

Es wurde an unseren Studienteilnehmern der Zusammenhang zwischen Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der Lp(a)-Varianz und der Einnahme bestimmter Medikamente analysiert. Bei den ausgewählten Medikamenten zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei Pravastatin und bei Finasterid/Dutasterid:

Wenn Pravastatin eingenommen wurde (*N*=88), so war der Anteil an Patienten mit vorhandener Lp(a)-Varianz signifikant geringer als der Anteil an Patienten ohne Lp(a)-Varianz (3,5% vs. 5,5%). Der Effekt war hier jedoch gering.

Wenn Finasterid bzw. Dutasterid eingenommen wurde (*N*=97), war der Anteil an Patienten mit vorhandener Lp(a)-Varianz signifikant geringer als der Anteil an Patienten ohne die Lp(a)-Varianz (3,3% vs. 7,2%). Der Effekt ist auch hier gering.

Tabelle 10

Zusammenhang von Lp(a)-Varianz (vorhanden vs. nicht vorhanden) und Medikamenteneinnahme

	Lp(a)-Varianz				<i>p</i>	<i>V</i>
	Nein		Ja			
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%		
<i>Atorvastatin</i>					.499	.02
nein	458	65.8	919	64.3		
ja	238	34.2	510	35.7		
<i>Fluvastatin</i>					.652	.01
nein	691	99.3	1416	99.1		
ja	5	0.7	13	0.9		
<i>Pravastatin</i>					.033	.05
nein	658	94.5	1380	96.5		
ja	38	5.5	50	3.5		
<i>Rosuvastatin</i>					.953	.00
nein	642	92.2	1318	92.2		
ja	54	7.8	112	7.8		
<i>Simvastatin</i>					.474	.02
nein	553	79.5	1155	80.8		
ja	143	20.5	275	19.2		
<i>PCSK9</i>					.806	.01
nein	685	99.0	1413	99.2		
ja	7	1.0	12	0.8		
<i>Glitazon</i>					.180	.03
nein	692	100.0	1420	99.6		
ja	0.0	0.0	5	0.4		
<i>Gliflozin</i>					.514	.02
nein	690	99.7	1417	99.4		
ja	2	0.3	8	0.6		
<i>Finasterid</i>					< .001	.09
nein	642	92.8	1378	96.7		
ja	50	7.2	47	3.3		

3.5.2 Medikamenteneinfluss auf Lp(a)-Varianzhöhe (Tabelle 11)

In der Lp(a)-Varianzhöhe zeigte sich ein signifikanter Unterschied nur bei Finasterid- bzw. Dutasterideinnahme (N=97):

Die Patientengruppe mit Einnahme dieser Medikamente hatte eine signifikant niedrigere Lp(a)-Varianz bei serieller Lp(a)-Messung als die Patientengruppe ohne diese Medikamente ($12,29 \pm 13,71$ vs. $19,55 \pm 18,84$).

Tabelle 11

Deskriptive Statistiken und robuste Statistiken für die Differenz zwischen erster und zweiter Lp(a)-Messung (in %) nach Medikamenteneinnahme

	<i>N</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	Robuste Ergebnisse		
			<i>M</i> _{tr} ± <i>SD</i> _{tr}	<i>p</i> _{tr}	ξ
<i>Atorvastatin</i>				.892	.01
nein	1377	28.76 ± 43.39	19.21 ± 18.84		
ja	748	33.46 ± 83.95	19.07 ± 18.17		
<i>Fluvastatin</i>				.179	.26
nein	2107	30.41 ± 61.07	19.09 ± 18.49		
ja	18	30.85 ± 24.44	29.98 ± 29.98		
<i>Pravastatin</i>				.274	.08
nein	2038	30.43 ± 60.54	19.29 ± 18.64		
ja	88	30.39 ± 67.80	16.60 ± 17.65		
<i>Rosuvastatin</i>				.225	.07
nein	1960	30.82 ± 62.06	19.34 ± 18.84		
ja	166	25.85 ± 43.85	17.31 ± 16.12		
<i>Simvastatin</i>				.919	.02
nein	1708	30.85 ± 64.73	19.15 ± 18.51		
ja	418	28.74 ± 41.35	19.29 ± 19.03		
<i>PSCK9</i>				.489	.12
nein	2098	30.46 ± 61.16	19.17 ± 18.63		
ja	19	26.95 ± 22.74	23.96 ± 24.00		
<i>Glitazon</i>				.334	.44
nein	2112	30.44 ± 60.99	19.18 ± 18.65		
ja	5	24.83 ± 17.71	17.85 ± 3.53		
<i>Gliflozin</i>				.316	.31
nein	2107	30.45 ± 61.06	19.16 ± 18.61		
ja	10	26.82 ± 18.02	25.24 ± 20.80		
<i>Finasterid</i>				< .001	.27
nein	2020	30.99 ± 62.03	19.55 ± 18.84		
ja	97	18.77 ± 27.12	12.29 ± 13.71		

3.5.3 Multivariate Analyse o.g. Medikamente auf die Lp(a)-Varianzhöhe (Tabelle 12)

In der angeschlossenen multivariaten Analyse wurden alle o.g. Medikamente gemeinsam analysiert, um ein eventuelles, bisher in der bivariaten Analyse unter- oder überschätztes Einflussmedikament zu erkennen.

Auch in der Regressionsanalyse o.g. Medikamente bestätigte sich die signifikant geringere Lp(a)-Varianzhöhe unter Einnahme von Finasterid bzw. Dutasterid. Für alle anderen o.g. Medikamente zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die Lp(a)-Varianzhöhe.

Tabelle 12

Ergebnisse der robusten Regressionsanalyse für die Zielvariable Differenz zwischen erster und zweiter Lp(a)-Messung (in %)

	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Konstante	22.67	0.78	29.09	< .001
Atorvastatin	-0.93	1.07	-0.88	.379
Fluvastatin	0.04	0.13	0.30	.764
Pravastatin	-3.28	2.28	-1.44	.150
Rosuvastatin	-2.03	1.75	-1.16	.246
Simvastatin	-0.58	1.25	-0.46	.646
PSCK9	3.67	4.65	0.79	.430
Glitazon	2.24	9.02	0.25	.803
Gliflozoin	5.59	6.39	0.87	.384
Finasterid	-6.49	2.11	-3.08	.002

Anmerkung. N = 2106, bei der Medikamenteneinnahme ist die Referenzkategorie jeweils „keine Einnahme“.

3.6 Einfluss von Fettstoffwechsel, Diabetes mellitus, Schilddrüsenfunktion, Nierenfunktion und Medikamenten auf Lp(a)-Spiegel

Im Rahmen unserer Studie haben wir an 2126 Datenzeilen den Einfluss von möglichen Einflussfaktoren auf den Lp(a)-Spiegel untersucht. Dabei

betrachteten wir bei den Lp(a)-Werten in jeder Datenzeile nur die 1. Lp(a)-Bestimmung. Die unten besprochenen Einflussfaktoren wurden auch zum Zeitpunkt der 1. Lp(a)-Bestimmung erfasst. Einen Lp(a)-Verlauf vor oder unter dem jeweiligen Medikament erfassten wir in unserer Studie nicht.

3.6.1 Verteilung der 1.Lp(a)-Spiegel in der Studie

Für den Lp(a)-Ausgangsspiegel (1. Messung) ergibt sich über die gesamte Kohorte (N = 2126) ein mittlerer Wert von 36.34 mg/dl \pm 43.25, 95%-KI [34.51 mg/dl, 38.18 mg/dl]. Aufgrund der sehr rechtsschiefen Verteilung ist der Median wesentlich niedriger und liegt bei *Mdn* = 16.40 mg/dl. Der minimal gemessene Wert beträgt 1.0 mg/dl und das Maximum liegt bei 271.0 mg/dl (**Abb. 21 und 22**).

Der getrimmte Mittelwert ergibt sich zu 22.68 mg/dl \pm 26.96 (*SE* = 0.91). Das zugehörige 95%-Bootstrap-Konfidenzintervall errechnet sich zu [20.79 mg/dl, 24.57 mg/dl].

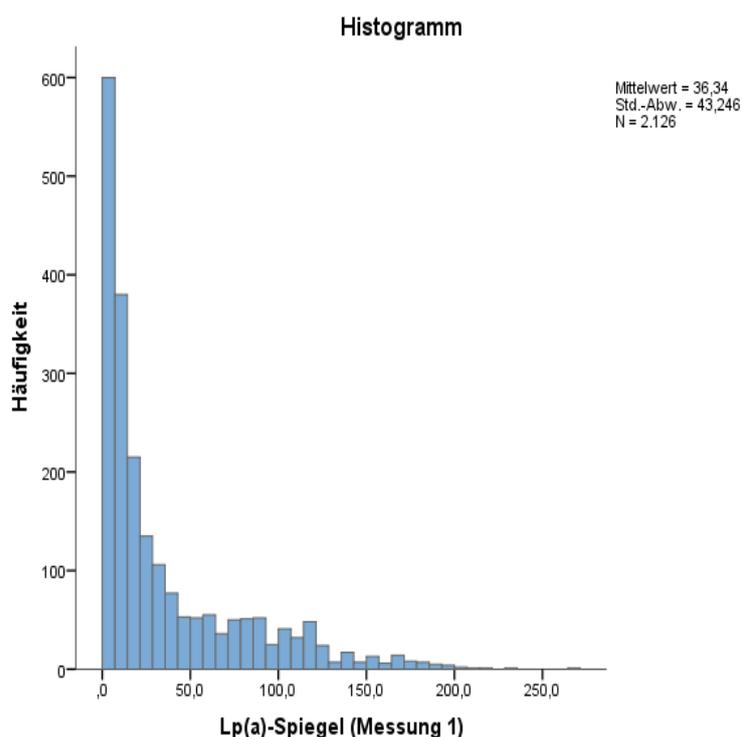


Abbildung 21:
Verteilung der Lp(a)-
Messwerte (Messung 1)
in der gesamten
Stichprobe, N = 2126

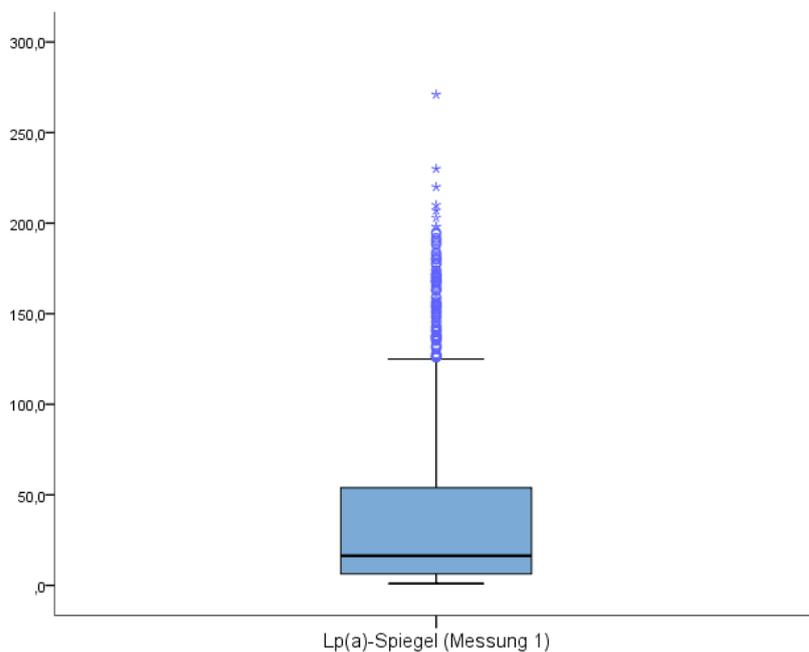


Abbildung 22:
Boxplot zur Verteilung
der Lp(a)-Messwerte
(Messung 1) in der
gesamten Stichprobe, N
= 2126

3.6.2 Verteilung der Einflussfaktoren in der Studie

Die Verteilung der LDL-, Triglycerid-, Kreatininwerte, der Schilddrüsenfunktion, der Statine, der PCSK9-Inhibitoren, Glitazone, Gliflozine und Finasterid/Dutasterid in den Datenzeilen (N=2126) zum Zeitpunkt der 1. Lp(a)-Messung sind in der **Tabelle 13** wiedergegeben.

Tabelle 13

Deskriptive Statistiken für Blutwerte und Medikamenteneinnahme für die gesamte Stichprobe

	<i>N</i>	%	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
LDL			107.92 ± 37.53	23	382
< 160 mg/dl	1921	90.9			
≥ 160 mg/dl	193	9.1			
gesamt	2114	100.0			
fehlend	12	0.6			
Triglyceride			147.90 ± 82.55	26	798
< 200 mg/dl	1691	79.9			
≥ 200 mg/dl	426	20.1			
gesamt	2117	100.0			
fehlend	9	0.4			

			1.08 ± 0.26	0.5	3.4
<i>Kreatinin</i>					
< 1.2 mg/dl	1456	68.9			
≥ 1.2 mg/dl	658	31.1			
gesamt	2114	100.0			
fehlend	12	0.6			
<i>Hyperthyreose</i>					
nein	2031	96.3			
ja	79	3.7			
gesamt	2110	100.0			
fehlend	16	0.8			
<i>Hypothyreose</i>					
nein	2098	99.4			
ja	12	0.6			
gesamt	2110	100.0			
fehlend	16	0.8			
<i>Atorvastatin</i>					
nein	1377	64.8			
ja	748	35.2			
gesamt	2125	100.0			
fehlend	1	0.0			
<i>Fluvastatin</i>					
nein	2107	99.2			
ja	18	0.8			
gesamt	2125	100.0			
fehlend	1	0.0			
<i>Lovastatin</i>					
nein	2125	100.0			
ja	1	0.0			
gesamt	2126	100.0			
fehlend	--	--			
<i>Pravastatin</i>					
nein	2038	95.9			
ja	88	4.1			
gesamt	2126	100.0			
fehlend	--	--			
<i>Rosuvastatin</i>					
nein	1960	92.2			
ja	166	7.8			
gesamt	2126	100.0			
fehlend	--	--			
<i>Simvastatin</i>					
nein	1708	80.3			
ja	418	19.7			
gesamt	2126	100.0			
fehlend	--	--			
<i>PCSK9</i>					
nein	2098	99.1			
ja	19	0.9			
gesamt	2117	100.0			
fehlend	9	0.4			

<i>Glitazon</i>		
nein	2112	99.8
ja	5	0.2
gesamt	2117	100.0
fehlend	9	0.4
<i>Gliflozin</i>		
nein	2107	99.5
ja	10	0.5
gesamt	2117	100.0
fehlend	9	0.4
<i>Finasterid/Dutasterid</i>		
nein	2020	95.4
ja	97	4.6
gesamt	2117	100.0
fehlend	9	0.4

Nur eine Person nimmt Lovastatin ein. Deshalb werden für diese Variable keine weiteren Analysen durchgeführt.

3.6.3 Analyse der Einflussfaktoren auf Lp(a)-Ausgangsspiegel (Tabelle 14)

Diabetiker (N = 362) hatten signifikant niedrigere Lp(a)-Spiegel als Nichtdiabetiker ($17,74 \pm 20,12$ vs. $23,80 \pm 28,36$; $p .002$). $\xi = 0.12$ deutet auf einen geringen Effekt hin.

Die Einnahme von Rosuvastatin (N = 166) war mit einem signifikant höheren Lp(a)-Spiegel vergesellschaftet ($55,60 \pm 61,15$ vs. $20,86 \pm 24,11$; $p < .001$). $\xi = 0.43$ deutet auf einen moderaten Effekt hin.

PCSK9-Inhibitoren (N=19) waren ebenfalls mit einer signifikant höheren Lp(a)-Bestimmung verbunden ($61,16 \pm 55,46$ vs. $22,33 \pm 26,46$). Hier war $\xi = 0.52$, was einem starken Effekt entspricht.

Finasterid- bzw. Dutasterid-Einnahme (N=97) hatte einen signifikant niedrigeren Lp(a)-Spiegel zur Folge mit moderatem Effekt ($10,93 \pm 9,36$ vs. $23,63 \pm 28,22$; $\xi = 0.43$).

Tabelle 14

Deskriptive Statistiken und robuste Statistiken für den Lp(a)-Spiegel (1.Messung) nach Blutwerten und Medikamenteneinnahme. Nur eine Person nimmt Lovastatin ein. Deshalb werden für diese Variable keine weiteren Analysen durchgeführt.

	N	M ± SD	Robuste Ergebnisse		
			M _{tr} ± SD _{tr}	p _{tr}	ξ
<i>LDL</i>				.275	.06
< 160 mg/dl	1921	36.25 ± 43.28	22.38 ± 26.71		
≥ 160 mg/dl	192	37.32 ± 42.95	25.92 ± 29.49		
<i>Triglyceride</i>				.229	.05
< 200 mg/dl	1691	37.32 ± 44.54	23.23 ± 28.16		
≥ 200 mg/dl	426	32.39 ± 37.34	20.70 ± 22.55		
<i>Kreatinin</i>				.061	.06
< 1.2 mg/dl	1456	35.39 ± 43.29	21.66 ± 25.51		
≥ 1.2 mg/dl	658	38.68 ± 43.32	25.58 ± 31.36		
<i>Hyperthyreose</i>				.206	.11
nein	2031	36.48 ± 43.71	22.58 ± 27.08		
ja	79	34.99 ± 31.67	27.57 ± 26.31		
<i>Hypothyreose</i>				.722	.11
nein	2098	36.43 ± 43.33	22.75 ± 26.89		
ja	12	34.70 ± 41.02	28.80 ± 46.29		
<i>Diabetes</i>				.002	.12
nein	1756	37.44 ± 43.83	23.80 ± 28.36		
ja	362	30.98 ± 39.95	17.74 ± 20.12		
<i>Atorvastatin</i>				.888	.01
nein	1377	35.80 ± 42.37	22.60 ± 27.19		
ja	748	37.39 ± 44.83	22.93 ± 26.44		
<i>Fluvastatin</i>				.568	.12
nein	2107	36.23 ± 42.97	22.68 ± 26.85		
ja	18	51.76 ± 68.34	32.13 ± 48.55		
<i>Pravastatin</i>				.914	.05
nein	2038	36.36 ± 43.33	22.69 ± 27.05		
ja	88	35.94 ± 41.45	23.14 ± 24.67		
<i>Rosuvastatin</i>				< .001	.43
nein	1960	34.08 ± 41.36	20.86 ± 24.11		
ja	166	63.07 ± 54.75	55.60 ± 61.15		
<i>Simvastatin</i>				.194	.05
nein	1708	36.65 ± 43.03	23.26 ± 27.27		
ja	418	35.11 ± 44.13	20.45 ± 25.46		
<i>PSCK9</i>				.016	.52
nein	2098	36.04 ± 43.15	22.33 ± 26.46		
ja	19	64.66 ± 48.00	61.16 ± 55.46		
<i>Glitazon</i>				.035	.43
nein	2112	36.34 ± 43.30	22.63 ± 26.84		
ja	5	20.70 ± 27.36	9.4 ± 5.84		
<i>Gliflozin</i>				.738	.26
nein	2107	36.35 ± 43.34	22.62 ± 26.89		
ja	10	25.60 ± 23.58	19.98 ± 19.04		

<i>Finasterid</i>				< .001	.43
nein	2020	37.23 ± 43.78	23.63 ± 28.22		
ja	97	16.78 ± 23.75	10.93 ± 9.36		

In der zusätzlichen multivariaten Analyse aller o.g. Einflussfaktoren (**Tabelle 15**) war die statistisch signifikante Lp(a)-Beeinflussung für alle o.g. 4 Faktoren wiederzufinden.

Zudem hat die Regressionsanalyse Folgendes gezeigt:

- hohe LDL-Spiegel ≥ 160 mg/dl waren mit einer signifikanten Erhöhung der Lp(a)-Werte assoziiert (im Vergleich zu niedrigeren LDL-Werten)
- war der Nierenretentionswert Kreatinin $\geq 1,2$ mg/dl, so war das Lp(a) signifikant höher als bei Creatininwerten $< 1,2$ mg/dl
- Atorvastatineinnahme war mit signifikant höherem Lp(a)-Spiegel vergesellschaftet als atorvastatin-naive Patienten

Hypertriglyceridämie, Schilddrüsenfunktion, Fluvastatin, Pravastatin und Simvastatin hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Lp(a)-Spiegel in der bivariaten und multivariaten Analyse.

Die Auswertung von Glitazon-Einnahme ist nicht belastbar, weil nur wenige Patienten (N = 5) ein Glitazon einnahmen.

Tabelle 15

Ergebnisse der robusten Regressionsanalyse für die Zielvariable erste Lp(a)-Messung

	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Konstante	24.69	1.58	15.67	< .001
LDL \geq 160 mg/dl	6.12	2.76	2.22	.026
Triglyceride \geq 200 mg/dl	-2.95	1.86	-1.59	.112
Creatinin \geq 1.2 mg/dl	4.77	1.60	2.98	.003
Hyperthyreose = ja	5.15	3.88	1.33	.184
Hypothyreose = ja	5.07	9.74	0.52	.602
Diabetes mellitus = ja	-5.29	2.01	-2.63	.009
Atorvastatin	4.85	1.90	2.56	.011
Fluvastatin	0.02	0.21	0.10	.923
Pravastatin	2.44	3.86	0.63	.528
Rosuvastatin	33.06	2.98	11.11	< .001
Simvastatin	2.05	2.19	0.93	.351
PCSK9	25.95	7.74	3.36	< .001
Glitazon	-2.18	15.08	-0.14	.885
Gliflozoin	-0.25	10.80	-0.02	.982
Finasterid	-20.18	3.54	-5.71	< .001

Anmerkung. N = 2082, bei der Medikamenteneinnahme ist die Referenzkategorie jeweils „keine Einnahme“

In der **Tabelle 16** werden diese Ergebnisse nochmals bestätigt:

- Rosuvastatin war in den beiden Lp(a)-Gruppen mit niedrigeren Spiegeln (\leq 30mg/dl; 31-50mg/dl) signifikant seltener vertreten als in den höheren Lp(a)-Spiegelgruppen (51-99mg/dl und \geq 100mg/dl). Der Unterschied zwischen den beiden niedrigeren Lp(a)-Spiegelgruppen war nicht signifikant. Gleiches galt auch für die anderen beiden höheren Lp(a)-Spiegelgruppen.
- PCSK9-Inhibitoren wurden in der Lp(a)-Spiegelgruppe \geq 100mg/dl signifikant häufiger gefunden als in der Lp(a)-Gruppe \leq 30 mg/dl.
- Finasterid- oder Dutasterid-Gabe war in der Gruppe mit niedrigstem Lp(a)-Spiegel \leq 30mg/dl signifikant häufiger vertreten als in den Gruppen mit Lp(a)-Spiegel $>$ 30 mg/dl. Zwischen den drei Lp(a)-Gruppen mit einem Lp(a)-Spiegel $>$ 30 mg/dl war kein Unterschied hinsichtlich der Gabe von Finasterid- bzw. Dutasterid nachweisbar.

Tabelle 16

Zusammenhang von Lp(a)-Spiegel (1. Messung) und Blutwerten bzw. Medikamenteneinnahme

	Lp(a) 1. Messung								p	V
	≤ 30 mg/dl		31-50 mg/dl		51-99 mg/dl		≥ 100 mg/dl			
	N	%	N	%	N	%	N	%		
<i>LDL</i>									.036	.06
< 160 mg/dl	1221 _{a,b}	91.2	200 _{a,b}	91.3	273 _b	86.9	227 _a	93.8		
≥ 160 mg/dl	118 _{a,b}	8.8	19 _{a,b}	8.7	41 _b	13.1	15 _a	6.2		
<i>Triglyceride</i>									.083	.06
< 200 mg/dl	1056	78.7	174	79.5	253	80.3	208	86.0		
≥ 200 mg/dl	285	21.3	45	20.5	62	19.7	34	14.0		
<i>Creatinin</i>									.019	.07
< 1.2 mg/dl	931 _{a,b}	69.6	163 _b	74.8	212 _{a,b}	67.3	150 _a	61.7		
≥ 1.2 mg/dl	407 _{a,b}	30.4	55 _b	25.2	103 _{a,b}	32.7	93 _a	38.3		
<i>Hyperthyreose</i>									.025	.07
nein	1289 _a	96.6	206 _a	93.6	296 _a	94.9	240 _a	98.4		
ja	45 _a	3.4	14 _a	6.4	16 _a	5.1	4 _a	1.6		
<i>Hypothyreose</i>									.063	.06
nein	1327	99.5	220	100	307	98.4	244	100		
ja	7	0.5	0	0	5	1.6	0	0		
<i>Diabetes</i>									.067	.06
nein	1093	81.4	182	82.7	269	86.2	212	86.9		
ja	249	18.6	38	17.3	43	13.8	32	13.1		
<i>Atorvastatin</i>									.007	.08
nein	882 _{a,b,c}	65.5	129 _c	58.6	222 _b	70.5	144 _{a,c}	59.0		
ja	464 _{a,b,c}	34.5	91 _c	41.4	93 _b	29.5	100 _{a,c}	41.0		
<i>Fluvastatin</i>									.162	.05
nein	1335	99.2	219	99.5	314	99.7	239	98.0		
ja	11	0.8	1	0.5	1	0.3	5	2.0		
<i>Pravastatin</i>									.092	.06
nein	1295	96.1	204	92.7	305	96.8	234	95.9		
ja	52	3.9	16	7.3	10	3.2	10	4.1		
<i>Rosuvastatin</i>									< .001	.18
nein	1275 _a	94.7	213 _a	96.8	274 _b	87.0	198 _b	81.1		
ja	72 _a	5.3	7 _a	3.2	41 _b	13.0	46 _b	18.9		
<i>Simvastatin</i>									.002	.08
nein	1062 _a	78.8	198 _b	90.0	254 _a	80.6	194 _a	79.5		
ja	285 _a	21.1	22 _b	10.0	61 _a	19.4	50 _a	20.5		
<i>PCSK9</i>									.003	.07
nein	1338 _a	99.6	215 _{a,b}	98.2	306 _{a,b}	98.4	239 _b	98.0		
ja	5 _a	0.4	4 _{a,b}	1.8	5 _{a,b}	1.6	5 _b	2.0		
<i>Glitazon</i>									1.000	.03
nein	1339	99.7	219	100	310	99.7	244	100		
ja	4	0.3	0	0	1	0.3	0	0		
<i>Gliflozoin</i>									.759	.03
nein	1336	99.5	218	99.5	309	99.4	244	100		
ja	7	0.5	1	0.5	2	0.6	0	0		
<i>Finasterid</i>									< .001	.13
nein	1254 _a	93.4	219 _b	100	307 _b	98.7	240 _b	98.4		
ja	89 _a	6.6	0 _b	0	4 _b	1.3	4 _b	1.6		

Anmerkung zu Tabelle 16: Unterschiedliche tiefgestellte Kleinbuchstaben verweisen auf einen signifikanten Unterschied zwischen den jeweiligen Lp(a)-Gruppen im Rahmen der spaltenweisen paarweisen Vergleiche (unter Anpassung des Signifikanzniveaus).

3.7 Zusammenhang zwischen Lp(a)-Ausgangsspiegel und klinischen Ereignissen

3.7.1 Verteilung von Atherosklerose und kardiovaskulärem Tod in der Studie

Die Verteilung manifester Atherosklerose sowie kardiovaskulären Todes an unseren Studienpatienten sind in der **Tabelle 17** wiedergegeben.

Tabelle 17

Häufigkeitsverteilungen und prozentuale Anteile für KHK, PAVK und erstes CV-Event sowie kardiovaskulären Tod für die gesamte Stichprobe

	<i>N</i>	%
<i>KHK</i>		
nein	928	43.7
ja	1198	56.3
gesamt	2126	100.0
<i>KHK</i>		
nein	928	43.7
1 GE	301	14.2
2 GE	305	14.3
3 GE	592	27.8
gesamt	2126	100.0
<i>PAVK</i>		
Keine	1956	92.0
AVK untere Extremität	163	7.7
AVK obere Extremität	7	0.3
gesamt	2126	100.0
<i>KHK als 1. CV-Event</i>		
nein	1190	56.0
ja	936	44.0
gesamt	2126	100.0
<i>Myokradinfarkt als 1. CV-Event</i>		
nein	1639	77.1
ja	487	22.9
gesamt	2126	100.0
<i>iAP als 1. CV-Event</i>		
nein	2074	97.6
ja	52	2.4
gesamt	2126	100.0

<i>akutes Koronarsyndrom als 1.CV-Event</i>		
nein	1587	74.6
ja	539	25.4
gesamt	2126	100.0
<i>Apoplex als 1.CV-Event</i>		
nein	2088	98.2
ja	38	1.8
gesamt	2126	100.0
<i>pAVK Beine als 1.CV-Event</i>		
nein	2094	98.5
ja	32	1.5
gesamt	2126	100.0
<i>Kardiovaskulärer Tod</i>		
nein	2085	98.1
ja	41	1.9
gesamt	2126	100.0

3.7.2 Beziehung zwischen manifester Atherosklerose, kardiovaskulärem Tod und Lp(a)-Ausgangsspiegel (Tabelle 18)

Bei Nachweis von KHK (N = 1198; definiert in unserer Studie als Koronarstenose $\geq 50\%$) war der Lp(a)-Ausgangsspiegel (1. Messung) signifikant höher als bei fehlendem KHK-Nachweis (N = 928): $28,31 \pm 35,67$ vs. $17,86 \pm 19,07$; $p < .001$.

Myokardinfarkte als 1. kardiovaskuläres Ereignis (N = 487; definiert als STEMI oder NSTEMI) waren ebenfalls mit einem signifikant höheren Lp(a)-Ausgangsspiegel vergesellschaftet als ohne Myokardinfarkt als 1. CV-Ereignis (N = 1639): $39,61 \pm 46,54$ vs. $19,00 \pm 21,24$; $p < .001$).

Personen mit einer instabilen Angina pectoris als 1. kardiovaskuläres Ereignis (N = 52) unterscheiden sich hinsichtlich des Lp(a)-Ausgangsspiegels nicht signifikant von der Patientengruppe ohne instabile AP als 1. kardiovaskuläres Ereignis ($18,67 \pm 21,48$ vs. $22,80 \pm 27,04$; $p = .461$).

Patienten mit akutem Koronarsyndrom als 1. CV-Event (N=539 mit iAP, NSTEMI oder STEMI als 1. CV-Event) hatten signifikant höhere Lp(a)-Ausgangsspiegel als Patienten ohne akutes Koronarsyndrom als 1. CV-Event ($37,39 \pm 44,88$ vs. $19,01 \pm 21,18$).

PAVK der oberen und unteren Extremitäten (N=170) sowie PAVK als 1. kardiovaskuläres Ereignis (N=32) hatten keine signifikant höheren Lp(a)-Ausgangsspiegel als die Patienten ohne PAVK.

Ebenfalls war Apoplex als 1. kardiovaskuläres Ereignis (N = 38) nicht mit signifikant höherem Lp(a)-Ausgangsspiegel vergesellschaftet verglichen mit Studienteilnehmern ohne Apoplex als 1. CV-Event ($25,94 \pm 28,77$ vs. $22,68 \pm 26,95$; $p = .730$).

Kardiovaskulärer Tod war in den uns bekannten 41 Fällen nicht mit einem statistisch signifikant erhöhten Lp(a)-Spiegel assoziiert ($40,85 \pm 50,21$ vs. $22,40 \pm 26,52$; $p = .091$).

Tabelle 18

Deskriptive Statistiken und robuste Statistiken für den Lp(a)-Ausgangsspiegel (1.Messung) nach KHK, PAVK und erstem CV-Event sowie kardiovaskulärem Tod

	N	M ± SD	Robuste Ergebnisse		
			$M_{tr} \pm SD_{tr}$	p_{tr}	ξ
<i>KHK</i>				< .001	.20
nein	928	28.17 ± 42.68	17.86 ± 19.07		
ja	1198	42.68 ± 48.86	28.31 ± 35.67		
<i>KHK</i>				.114	.10
nein	928	28.17 ± 32.94	17.86 ± 19.07		
1 GE	301	27.40 ± 36.65	14.42 ± 14.36		
2 GE	305	40.71 ± 46.09	27.55 ± 31.77		
3 GE	592	51.46 ± 53.51	38.20 ± 47.16		
<i>PAVK</i>				.295	.36
Keine	1956	36.42 ± 42.74	23.17 ± 27.71		
AVK untere Extr.	163	32.28 ± 45.09	16.78 ± 16.59		
AVK obere Extr.	7	110 ± 73.14	117.98 ± 63.51		

<i>KHK als 1. CV-Event</i>				.062	.06
nein	1190	37.06 ± 42.36	24.18 ± 28.97		
ja	936	35.44 ± 44.35	20.84 ± 24.40		
<i>Myokard infarkt als 1. CV-Event</i>				< .001	.31
nein	1639	32.29 ± 40.70	19.00 ± 21.24		
ja	487	50.00 ± 48.50	39.61 ± 46.54		
<i>iAP als 1. CV-Event</i>				.461	.10
nein	2074	36.51 ± 43.42	22.80 ± 27.04		
ja	52	29.90 ± 35.15	18.67 ± 21.48		
<i>akutes Koronarsyndrom als 1.CV-Event</i>				< .001	.28
nein	1587	32.37 ± 40.88	19.01 ± 21.18		
ja	539	48.06 ± 47.72	37.39 ± 44.88		
<i>Apoplex als 1.CV-Event</i>				.730	.09
nein	2088	36.23 ± 43.04	22.68 ± 26.95		
ja	38	42.73 ± 53.71	25.94 ± 28.77		
<i>pAVK Beine als 1.CV-Event</i>				.483	.14
nein	2094	36.35 ± 43.06	22.82 ± 26.98		
ja	32	35.75 ± 54.76	15.15 ± 19.52		
<i>Kardiovaskulärer Tod</i>				.091	.25
nein	2085	36.07 ± 43.14	22.40 ± 26.52		
ja	41	50.14 ± 47.01	40.85 ± 50.21		

3.7.3 Beziehung zwischen verschiedenen Lp(a)-Ausgangsspiegeln und manifester Atherosklerose sowie kardiovaskulärem Tod (**Tabelle 19 und Abbildung 23**)

Bei hohen Lp(a)-Spiegeln ≥ 100 mg/dl war die KHK (definiert als Koronarstenosen $\geq 50\%$) signifikant häufiger als in den anderen 3 niedrigeren Lp(a)-Spiegeln. Gleiches galt auch für den Lp(a)-Spiegel 51-99 mg/dl: hier war die KHK signifikant mehr vertreten als in den 2 niedrigeren Konzentrationen und signifikant weniger vertreten als in der höheren Lp(a)-Spiegelstufe.

In den Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 mg/dl und 31-50 mg/dl war die KHK ähnlich häufig vertreten.

In der Gruppe mit hohen Lp(a)-Spiegeln ≥ 100 mg/dl war die KHK-3-GE signifikant häufiger vertreten als bei allen anderen niedrigeren Lp(a)-Spiegeln.

In der Gruppe mit niedrigem Lp(a)-Spiegel ≤ 30 mg/dl war die KHK-1-GE signifikant häufiger vorhanden als in den höheren Lp(a)-Spiegeln > 30 mg/dl.

Die KHK-1-GE war ähnlich häufig präsent in den Lp(a)-Spiegelgruppen 31-50mg/dl, 51-99mg/dl und ≥ 100 mg/dl.

Bei Lp(a)-Spiegeln 51-99 mg/dl und ≥ 100 mg/dl waren sowohl Myokardinfarkte als 1. CV-Event als auch akute Koronarsyndrome als 1. CV-Event ähnlich häufig vertreten und signifikant häufiger vorhanden als bei Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 mg/dl. Diese Ereignisse waren bei Lp(a)-Spiegel 31-50 mg/dl auch signifikant häufiger als in der Gruppe mit Lp(a)-Spiegel ≤ 30 mg/dl).

Die instabile Angina pectoris als 1. CV-Ereignis war in den unterschiedlichen Lp(a)-Spiegelgruppen in etwa gleich häufig vertreten.

PAVK und Apoplexe jeweils als 1. CV-Ereignis waren in den unterschiedlichen Lp(a)-Spiegeln ähnlich häufig vertreten.

Eine eindeutige Beziehung zwischen den verschiedenen Lp(a)-Spiegelgruppen und kardiovaskulärem Tod konnten wir nicht feststellen.

Tabelle 19

Zusammenhang zwischen Lp(a)-Ausgangsspiegel und KHK, PAVK, erstem CV-Event sowie kardiovaskulärem Tod

	Lp(a) 1. Messung								p	V
	≤ 30 mg/dl		31-50 mg/dl		51-99 mg/dl		≥ 100 mg/dl			
	N	%	N	%	N	%	N	%		
KHK									< .001	.16
nein	641 _a	47.6	110 _a	50.0	119 _b	37.8	58 _c	23.8		
ja	706 _a	52.4	110 _a	50.0	196 _b	62.2	186 _c	76.2		
KHK									< .001	.15
nein	641 _a	47.6	110 _a	50.0	119 _b	37.8	58 _c	23.8		
1 GE	232 _a	17.2	15 _b	6.8	29 _b	9.2	25 _b	10.2		
2 GE	169 _a	12.5	48 _b	21.8	49 _{a,b}	15.6	39 _{a,b}	16.0		
3 GE	305 _a	22.6	47 _b	21.4	118 _b	37.5	122 _c	50.0		
PAVK									< .001	.09
Keine	1227 _a	91.1	203 _{a,b}	92.3	305 _b	96.8	221 _{a,b}	90.6		
Untere Extr.	118 _a	8.8	17 _{a,b}	7.7	10 _b	3.2	18 _{a,b}	7.4		
Obere Extr.	2 _a	0.1	0 _{a,b}	0	0 _{a,b}	0	5 _b	2.0		
KHK als 1. CV-Event									.003	.08
nein	717 _a	53.2	143 _b	65.0	191 _{a,b}	60.6	139 _{a,b}	57.0		
ja	630 _a	46.8	77 _b	35.0	124 _{a,b}	39.4	105 _{a,b}	43.0		
Myokardinfarkt als 1. CV-Event									< .001	.20
nein	1117 _a	82.9	160 _b	72.7	215 _{b,c}	68.3	147 _c	60.2		
ja	230 _a	17.1	60 _b	27.3	100 _{b,c}	31.7	97 _c	39.8		
iAP als 1. CV-Event									.710	.03
nein	1312	97.4	216	98.2	306	97.1	240	98.4		
ja	35	2.6	4	1.8	9	2.9	4	1.6		
akutes Koronarsyndrom als 1.CV-Event									< .001	.18
nein	1082 _a	80.3	156 _b	70.9	206 _{b,c}	65.4	143 _c	58.6		
ja	265 _a	19.7	64 _b	29.1	109 _{b,c}	34.6	101 _c	41.4		
Apoplex als 1.CV-Event									.132	.05
nein	1322	98.1	217	98.6	313	99.4	236	96.7		
ja	25	1.9	3	1.4	2	0.6	8	3.3		
pAVK Beine als 1.CV-Event									.064	.06
nein	1323	98.2	220	100	313	99.4	238	97.5		
ja	24	1.8	0	0	2	0.6	6	2.5		
Kardiovaskulärer Tod									.005	.07
nein	1325 _{a,b}	98.4	220 _b	100	305 _a	96.8	235 _a	96.3		
ja	22 _{a,b}	1.6	0 _b	0	10 _a	3.2	9 _a	3.7		

Anmerkung: Unterschiedliche tiefgestellte Kleinbuchstaben verweisen auf einen signifikanten Unterschied zwischen den jeweiligen Lp(a)-Gruppen im Rahmen der spaltenweisen paarweisen Vergleiche (unter Anpassung des Signifikanzniveaus).

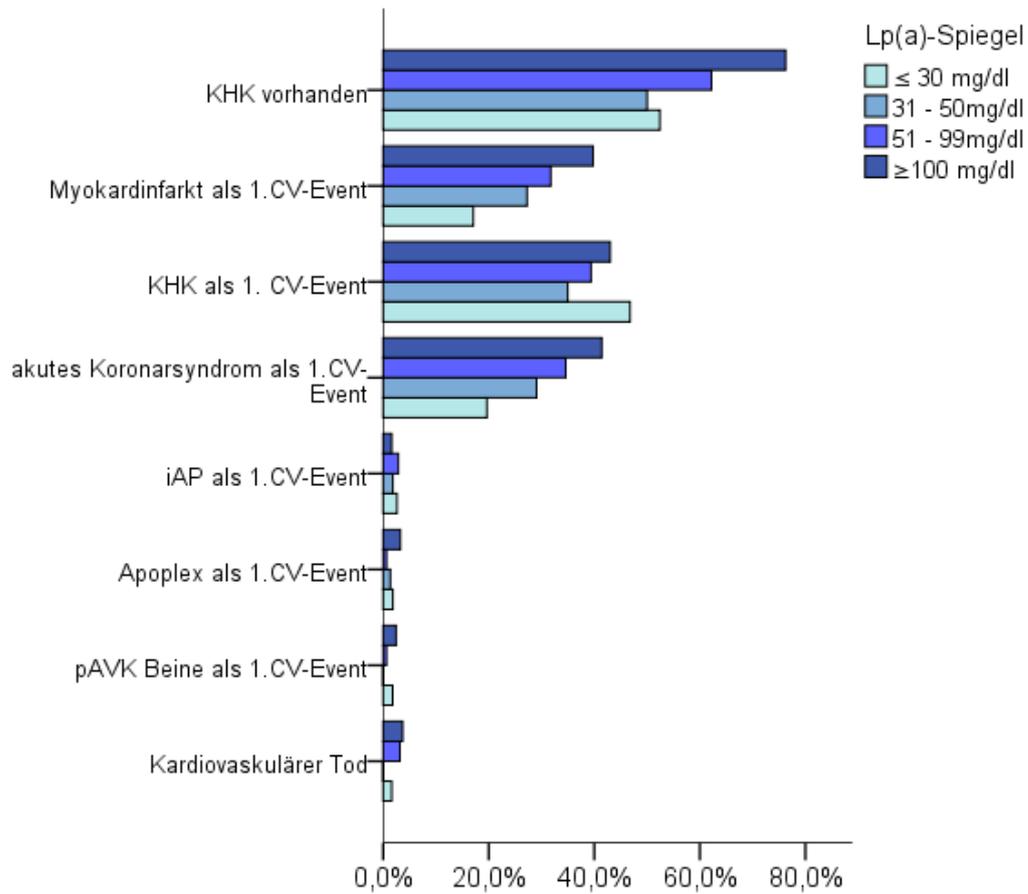


Abbildung 23: Prozentualer Anteil an Patienten, für die ein bestimmtes Ereignis eingetreten ist, nach Höhe des Lp(a)-Ausgangsspiegels (Messung 1)

4 Diskussion

4.1 Forschungsergebnisse im Kontext des bisherigen Wissenstandes

4.1.1 Lp(a)-Spiegelverteilung in unserer Kohorte

In unserem Kollektiv mit 2126 Datenzeilen aus jeweils 2 Lp(a)-Messungen betrachteten wir nur die 1. Lp(a)-Wert-Verteilung in unserer Kohorte. Hierbei konnten wir die in verschiedenen Studien beschriebene Lp(a)-Spiegelverteilung zugunsten niedriger Werte in der Bevölkerung feststellen und weitgehend bestätigen (29,53). In unserer Studie waren 63,4% der Lp(a)-Werte in der ersten Messung ≤ 30 mg/dl; ca. 10% waren zwischen 31-50 mg/dl; knapp 15% lagen zwischen 51-99 mg/dl und immerhin 11,4% waren ≥ 100 mg/dl.

4.1.2 Lp(a)-Spiegelschwankung bei 2-maliger Lp(a)-Messung

Primäres Ziel unserer retrospektiven Studie war es, die Schwankungsbreite des Lp(a)-Plasmaspiegels bei wiederholter Messung zu überprüfen und ob diese über der methoden-bedingten Schwankung von $\pm 10\%$ liegt.

Bisher besteht die etablierte Meinung, dass eine einmalige Messung dieses relevanten atherosklerotischen Risikofaktors bei Risikopatienten ausreicht und im Wesentlichen lebenslang stabil bleibt (29,53,55,92,120).

In unserem Kollektiv von 772 Patienten mit insgesamt 2126 Daten aus jeweils 2 Lp(a) Messungen stellen wir jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen 2 Lp(a)-Messungen bei selber Person fest, der die methoden-bedingte Varianz von 10% statistisch signifikant überstieg. Der Mittelwert für die Lp(a)-Varianz bei 2126 „Doppelmessungen“ lag bei $19,17\% \pm 18,62\%$, wenn wir die Differenz aus beiden Lp(a)-Werten stets auf den ersten Wert bezogen und so die Lp(a)-Varianz berechneten. Diese Lp(a)-Varianz veränderte sich nur geringfügig,

wenn wir die Differenz aus beiden Werten auf den niedrigeren Wert devidierten und so die Varianz berechneten.

Somit können wir die intraindividuelle „Konstanz“ des Lp(a)-Spiegels nicht bestätigen.

Es bestehen bislang keine eindeutig festgelegten Grenzwerte für Lp(a)-Spiegel. Jedoch werden Lp(a)-Spiegel ab 30 mg/dl bzw. ab 50 mg/dl allgemein mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko angesehen (46,128–132). Bei an diesen Werten angrenzenden Lp(a)-Spiegeln könnte die von uns festgestellte Lp(a)-Varianz für den einzelnen Betroffenen bedeutsam sein und eine höhere oder niedrigere Einstufung des individuellen atherosklerotischen Risikos mit daraus folgenden therapeutischen Konsequenzen bedeuten. Diese sind an erster Stelle noch strengere Reduktion bzw. Behandlung und Vermeidung der atherosklerotischen Risikofaktoren mit besonderer Betonung der strengen medikamentösen LDL-Senkung (121,133).

Zwar ist die Lipoprotein-Apherese bislang die einzige effektive Therapie zur Lp(a)-Senkung um im Mittel 35% (41,100,117–119). Dies kommt jedoch aufgrund der invasiven Natur dieser Therapieform mit Einschränkung der Lebensqualität sowie der mit dem Shunt verbundenen Risiken (Shuntoperation, Komplikationen) und der hohen Kosten nur unter strengen Voraussetzungen in Betracht. Diese sind Lp(a) > 60 und optimale LDL-Senkung sowie Nachweis einer Atheroskleroseprogression (133).

Die Variation von 2 sequentiellen Messungen um ca. 19% dürfte vor allem bei Lp(a)-Werten nah an 30 und 50 mg/dl bedeutsam sein, denn die Schwankungsbreite bei einem angenommenen Lp(a)-Spiegel von 30 mg/dl wäre dann ca. 24-36 mg/dl und bei einem angenommenen Lp(a)-Spiegel von 50 mg/dl ca. 40-60 mg/dl. In beiden Beispielen würde aus der Lp(a)-Varianz eine deutliche Über- oder Unterschreitung der heutzutage akzeptierten „Grenzwerte“ von 30 bzw. 50 mg/dl bedeuten.

Für deutlich höher oder niedriger gemessene Lp(a)-Werte dürfte diese Varianz jedoch keine klinische Relevanz haben bzw. zu keiner Neudefinierung des individuellen Risikostatus des Patienten führen, da das individuelle atherosklerotische Risiko durch die zu hohen oder zu niedrigen Lp(a)-Werte durch die Werte-Varianz von ca. 19% nicht maßgeblich verändert würde.

4.1.3 Lp(a)-Spiegelschwankung bei mehr als 2-maliger Lp(a)-Messung

Betrachten wir in unserer Studie jedoch nur die Patienten mit mehr als 2 Lp(a)-Messungen und bestimmen wir daraus die Lp(a)-Varianz, so war die Varianz hier noch viel höher und dies könnte durchaus zu einer Neuklassifizierung führen. Bei unseren 440 Studienteilnehmern mit mindestens 3 Lp(a)-Messungen war der Mittelwert für die Lp(a)-Varianz $65,03\% \pm 56,92$ mit 95%-Konfidenzintervall 58,05%-72,01%. Zur Varianzberechnung wurde dabei die maximale Differenz aus den Lp(a)-Werten einer Person ermittelt und durch den niedrigsten gemessenen Wert dividiert.

Dieses Ergebnis beleuchtet die Hauptfragestellung unserer Studie besonders stark und ist ggf. von sehr großer klinischer Relevanz, da sich durchaus die Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit für sequentielle Lp(a)-Bestimmungen hieraus ableiten lässt. Dies sollte in weiteren prospektiven Studien überprüft werden. Wir hoffen, dass unser Ergebnis der Lp(a)-Plasmaspiegel-Variabilität von bis zu 72% Anlass für zukünftige prospektive Studie sein wird.

4.1.4 Einfluss von klinischen Faktoren auf die Lp(a)-Varianz

In der Literatur finden sich keine sicheren Hinweise zu dieser Fragestellung, da bisher die etablierte Meinung eines konstanten intraindividuellen Lp(a)-Wertes herrscht (29,53,55,92,120).

In unserer Studie war aber eine Lp(a)-Varianz $> 10\%$ unabhängig von Geschlecht, Alter und Höhe des Ausgangs-Lp(a)-Spiegels nachweisbar.

Auch hatten alle diese klinischen Faktoren (Alter, Geschlecht, Ausgangs-Lp(a)-Spiegel) keinen signifikanten Einfluss auf die Lp(a)-Varianzhöhe mit Ausnahme von hohen Lp(a)-Ausgangsspiegeln ≥ 100 mg/dl: hier war nur die Lp(a)-Varianzhöhe (und nicht die Lp(a)-Varianz an sich!) signifikant geringer ausgefallen im Vergleich zu den niedrigeren Lp(a)-Ausgangsspiegeln.

Die Lp(a)-Varianz war in unserer Studie auch unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie und BMI bis 34, die ohne signifikanten Einfluss auf die Lp(a)-Varianzhöhe blieben.

Eine diabetische Stoffwechsellage war mit einer statistisch signifikant höheren Lp(a)-Varianzhöhe assoziiert. Das bedeutet, dass Diabetiker stärker in ihren sequentiell gemessenen Lp(a)-Werten variierten (hier allerdings geringer Effekt): 21.78 ± 20.06 vs. 18.72 ± 18.33 ; $p .027$.

Insgesamt ist der Einfluss der 6 untersuchten Faktoren (Alter, Geschlecht, Lp(a)-Ausgangswert, Hypertonus, Diabetes mellitus und BMI-Schwergrad) auf die Lp(a)-Varianz nicht vorhanden oder nur geringfügig nachweisbar und damit vernachlässigbar, so dass diese Faktoren bezüglich der Lp(a)-Varianz und der Entscheidung zu notwendigen Lp(a)-Kontrollmessungen keine Abhilfe schaffen.

Die untersuchten 2126 Zeilendaten unserer Studie stammten zum größten Teil aus Hypertonikern (N=1627 Zeilendaten mit Hypertonie). Dies entspricht 76,7% aller erfassten Zeilendaten. In aller Regel erhielten sie eine übliche medikamentöse antihypertensive Therapie.

Auch wenn in unserer Studie die einzelnen Antihypertensiva nicht auf Einfluss auf Lp(a)-Varianz untersucht worden sind, lässt sich aufgrund der fehlenden Beeinflussung der Lp(a)-Varianz durch arterielle Hypertonie schlussfolgern, dass Antihypertensiva wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Lp(a)-Varianz

besitzen. Jedoch sind genaue Angaben zu dieser Fragestellung nur durch prospektive Studien zu klären.

4.1.5 Medikamenteneinfluss auf Lp(a)-Varianz

Unter den untersuchten Statinen (Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin), PCSK-9-Inhibitoren, Glitazonen und Gliflozinen war die Einnahme dieser Medikamente ohne statistisch signifikanten Einfluss auf Vorhandensein oder Höhe der Lp(a)-Varianz zu sehen.

Finasterid bzw. Dutasterid hatten einen Einfluss auf Lp(a)-Varianz:

Unter Finasterid- bzw. Dutasterideinnahme war der Patientenanteil mit vorhandener Lp(a)-Varianz statistisch signifikant seltener als ohne die Einnahme dieser Medikamente. Auch die Lp(a)-Varianzhöhe war unter diesen Medikamenten statistisch signifikant niedriger ausgefallen als bei finasterid- bzw. dutasterid-naiven Patienten.

4.1.6 Einfluss von klinischen und medikamentösen Faktoren auf den Lp(a)-Ausgangsspiegel

Wir versuchten im Rahmen unserer Studie, die Beziehung zwischen Komorbiditäten bzw. Medikamenten und dem Lp(a)-Spiegel herauszufinden. Dabei betrachteten wir den Lp(a)-Ausgangswert bei 1. Messung und die zu diesem Zeitpunkt bestehende Komorbiditäten bzw. Medikation.

Wir stellten an den Studienteilnehmern mit Diabetes mellitus Typ 2 (N=362) geringere Lp(a)-Werte als Nichtdiabetiker fest, dies unabhängig vom Gewicht ($17,74 \pm 20,12$ vs. $23,80 \pm 28,36$; $p .002$). Es scheint so, als würde die diabetische Stoffwechsellage alleine für die Senkung des Lp(a)-Wertes maßgeblich sein, unabhängig von anderen Faktoren. Dieser Aspekt der

inversen Beziehung zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und Lp(a)-Spiegeln ist bereits vorbeschrieben (54,94,95). In unserer Studie ist trotz statistischer Signifikanz von einem geringen Effekt auszugehen, der wünschenswert in größeren Studien mit größerer Diabetikerzahl verifiziert werden sollte. Denn daraus könnte bei nachweisbarem stärkerem Effekt eine Neuklassifizierung des atherosklerotischen Risikos bei Diabetikern resultieren.

Einen Zusammenhang zwischen eingeschränkter Nierenfunktion (N = 658) und erhöhten Lp(a)-Spiegeln, der in mehreren Studien vorbeschrieben worden war (86,89,90), konnten wir in der bivariaten Analyse nicht feststellen. Der Effekt war erst in der multivariaten Analyse signifikant nachweisbar mit höheren Lp(a)-Werten bei erhöhtem Kreatinin. Hier muss einschränkend erwähnt werden, dass unsere Definition der „eingeschränkten Nierenfunktion“ mit Einmal-Bestimmung von Kreatinin $\geq 1,2$ mg/dl zum Zeitpunkt der 1. Lp(a)-Messung vorgegeben war. Unsere „Kreatinin-Einmalbestimmung“ als Studien-Definition der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) könnte daher den Zusammenhang zwischen CKD und Lp(a)-Spiegel verfälscht haben.

Die Statinwirkung auf den Lp(a)-Plasmaspiegel wird kontrovers diskutiert: Es bestehen in der Literatur sehr widersprüchliche Angaben. Manche Studien schreiben den Statinen einen günstigen Lp(a)-senkenden Effekt zu (111,112). Andere Studien beschreiben einen ungünstigen Effekt der Statine auf den Lp(a)-Spiegel (1,105–109). Andere wiederum finden keine signifikante Beeinflussung der Lp(a)-Konzentration unter verschiedenen Statinen und verschiedenen Statindosierungen (110).

Wir konnten keine signifikante Beeinflussung der Lp(a)-Spiegel unter der Einnahme von Simvastatin (N = 418), Pravastatin (N = 88) oder Fluvastatin (N = 18) gegenüber statin-naiven Patienten feststellen.

Die in einer früheren Metaanalyse von 9 Studien (111) festgestellte signifikante Lp(a)-Reduktion unter dem verbreitet eingesetzten Atorvastatin konnten wir nicht bestätigen: in unserer bivariaten Analyse konnte kein Atorvastatin-Einfluss auf die Lp(a)-Konzentration unter Atorvastatineinnahme (N = 748) festgestellt werden. Erst in der multivariaten Analyse konnte eine Tendenz zu aber

höherem Lp(a)-Spiegel bei gleichzeitiger Einnahme dieses Statines gesehen werden.

Auch widerspricht unsere Feststellung der signifikant höheren Lp(a)-Spiegel unter Einnahme von Rosuvastatin (N = 166) dem statistisch günstigen Effekt dieses Statins in der (kleineren!) Studie von Marija Vavlukis (112).

Die Ergebnisse der besonders LDL-effektiven und weit verbreiteten Statine Atorvastatin und Rosuvastatin sind sehr interessant und bedürfen weiterer bestätigender Studien. Denn v.a. der festgestellte ungünstige Rosuvastatineffekt auf den Lp(a)-Spiegel ($55,60 \pm 61,15$ vs. $20,86 \pm 24,11$; $p < .001$) könnte eine Änderung der Statinauswahl bei bestimmten Risikokonstellationen bedeuten. Der Effekt war in unserer Studie aber als moderat einzustufen.

PCSK9-Inhibitoren waren in unserer Studie bei einer nur kleinen Patientenzahl (N = 19) vertreten, dann aber unerwartet mit einem signifikant höheren Lp(a)-Spiegel verbunden ($61,16 \pm 55,46$ vs. $22,33 \pm 26,46$). Hierbei wurde ein starker Effekt berechnet. Der in mehreren Studien (41,114,116,134) beschriebene günstige Effekt dieser Medikamentengruppe auf Lp(a) konnten wir somit nicht bestätigen. Jedoch sei auf die geringe Teilnehmerzahl unserer Studie mit PCSK9-Inhibitoren und auf die retrospektive Natur der Studie hingewiesen.

Zudem wurden die Daten Lp(a)-Spiegel und Medikamenteneinnahme nur zum Zeitpunkt der 1. Lp(a)-Bestimmung erfasst. Diese „Momentanaufnahme“ der Daten ohne Ausgangs-Lp(a) ohne das Medikament und ohne Verlaufsverfolgung des Lp(a)-Spiegelverhaltens unter dem Medikament dürfte die Beurteilbarkeit des medikamentösen Einflusses auf Lp(a)-Spiegel einschränken.

Eine besonders auffällige Feststellung ist der Lp(a)-senkende Effekt der Medikamente Finasterid bzw. Dutasterid, die ihren Haupteinsatz bei benigner Prostatahypertrophie (BPH) finden. In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben bezüglich deren Effekte auf Lp(a) (101,102): Während Oguz et al.

nach 6-monatiger Behandlung mit Dutasterid an 25 Patienten mit BPH keinen Effekt auf Lp(a)-Plasmaspiegel gegenüber der Kontrollgruppe (N=25) fand (101), war in einer anderen kleinen Studie ein signifikanter Anstieg der Lp(a)-Plasmaspiegel nach 3 und 6 Monaten Behandlung mit Finasterid (N=13) gegenüber der Kontrollgruppe (N=15) zu verzeichnen (102).

Bei Patienten mit Finasterid- oder Dutasterideinnahme (N=97) finden wir statistisch signifikant niedrigere Lp(a)-Spiegel ($10,93 \pm 9,36$ vs. $23,63 \pm 28,22$) mit moderatem Effekt. Auch hier handelte es sich um eine „Momentanaufnahme“ des 1.Lp(a)-Spiegels und der Medikamenteneinnahme zu diesem Zeitpunkt. Lp(a)-Bestimmung vor Beginn der Medikation und Lp(a)-Spiegelkontrollen unter der Medikation fanden in unserer Studie nicht statt.

Trotz dieser Limitation dürfte unsere Feststellung bei den 97 Patienten interessant sein. Weitere prospektive Untersuchungen sind erforderlich, insbesondere auch zur Frage, in wieweit der Lp(a)-Effekt das Nebenwirkungsspektrum dieser Prostatamittel überwiegen kann. Eine Unterscheidung zwischen Finasterid und Dutasterid wurde in unserer Studie nicht vorgenommen.

Einen Zusammenhang zwischen manifester Hypothyreose (N = 12), manifester Hyperthyreose (N = 79) und Hypertriglycerdämie (N = 426) einerseits und Lp(a)-Spiegel andererseits konnten wir nicht feststellen.

4.1.7 Einfluss hoher Lp(a)-Spiegel auf kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Studienteilnehmern mit KHK (N=1198) zeigten sich signifikant höhere Lp(a)-Spiegel (1. Messung) als bei Teilnehmern ohne KHK.

Außerdem war die Prävalenz der KHK signifikant häufiger mit ansteigendem Lp(a)-Spiegel ab 51mg/dl. Die KHK-Häufigkeit in den Lp(a)-Gruppen ≤ 30 mg/dl und 30-50 mg/dl war in unserer Studie identisch.

Auch bestand in unserer Studie eine Assoziation zwischen dem KHK-Schweregrad und Lp(a)-Spiegeln: war bei Lp(a)-Spiegeln $\leq 30\text{mg/dl}$ die KHK-1-GE signifikant häufiger angetroffen als in den anderen 3 höheren Lp(a)-Spiegelgruppen, so war die KHK-3-GE signifikant häufiger in der hohen Lp(a)-Spiegelgruppe $\geq 100\text{ mg/dl}$ zu sehen.

Ebenso waren Myokardinfarkte als 1. CV-Event (STEMI oder NSTEMI; N=487) mit signifikant höheren Lp(a)-Konzentrationen assoziiert als Studienteilnehmer ohne Herzinfarkte als 1. CV-Event (N=1639).

Diese Ergebnisse decken sich mit sehr vielen Studiendaten, die den kausalen Zusammenhang zwischen der Progression einer KHK und dem Risikofaktor Lp(a) unterstrichen (1–8,10–23,44,45).

Interessanterweise waren Patienten mit einer instabilen Angina pectoris als 1. CV-Ereignis hinsichtlich des Lp(a)-Spiegels nicht signifikant verändert gegenüber der Patientengruppe ohne instabile AP als 1. CV-Ereignis. Umgekehrt waren in den verschiedenen Lp(a)-Spiegelgruppen keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der iAP als 1. CV-Ereignis.

Der kardiovaskuläre Tod war in den uns bekannten 41 Fällen nicht mit einem statistisch signifikant erhöhten Lp(a)-Spiegel assoziiert. Unsere Feststellung ist übereinstimmend mit einer großen Metaanalyse an > 280000 Patienten (45). Eine Erklärung unseres Ergebnisses könnte in der relativ kurzen Beobachtungszeit von maximal 10,5 Jahren. Der mittlere Beobachtungszeitraum zwischen 1. und 2. Lp(a)-Kontrolle betrug 1,6 Jahre. Ein weiterer Grund für die nicht bestehende Assoziation zwischen hohen Lp(a)-Werten und kardiovaskulärer Mortalität könnte auch in der besseren medikamentösen und interventionellen Versorgung sein: ein erhöhter Lp(a)-Spiegel könnte ein automatischer Trigger für eine bessere und engmaschigere Kontrolle der athrosklerotischen Risikofaktoren mit u.a. besserer und strengerer

medikamentöser Einstellung des LDL-Spiegels. Ein hoher Lp(a)-Spiegel könnte großzügiger zu Myokardischämietests geführt haben mit daraus folgenden invasiven Untersuchungsmethoden und ggf. Koronarinterventionen. Nicht zuletzt sei auch die geringe Zahl der uns bekannten und gemeldeten Todesfälle von 41 Fällen erwähnt.

PAVK der oberen und unteren Extremitäten sowie PAVK als 1. CV-Ereignis hatten keine signifikant höhere Lp(a)-Spiegel als die Patienten ohne PAVK. Dieses Ergebnis widerspricht anderen Studien, die den signifikanten Zusammenhang zwischen pAVK und erhöhtem Lp(a)-Spiegel herausarbeiteten (46,71,72). Unser negatives Ergebnis könnte an der nicht systematischen Untersuchung der Patienten auf pAVK sein. Die Patienten stammten größtenteils aus unserer kardiologischen Ambulanz mit regelhafter ergometrischer und echokardiographischer Untersuchung auf KHK, Sonographie der abdominalen Aorta und dopplersonographischer Untersuchung der hirnversorgenden Halsgefäße. Eine Untersuchung auf pAVK der oberen oder unteren Extremitäten wurde nur selten bei gegebener Klinik vorgenommen und nur diese wurden als „pAVK“ in unserer Studie aufgenommen. In der Studie wurden die Ergebnisse der Halsgefäße und der Aorta abdominalis auf Atherosklerose nicht erfasst. Die geringe Untersuchungsquote der Bein- und Armarterien wie auch die Nichterfassung der anderen atherosklerotischen Manifestationen (abdominale Aorta und Halsgefäße) könnten zur geringen „pAVK-Quote“ (N=170) unserer Studienteilnehmer beigetragen haben und somit die fehlende signifikante Korrelation mit erhöhten Lp(a)-Werten erklären.

Ebenfalls war Apoplex als 1. CV-Ereignis (N = 38) nicht mit signifikant höherem Lp(a) vergesellschaftet. Dies könnte an der geringen Betroffenenzahl (N=38) liegen; die geringe Zahl könnte unserer Definition „Apoplex als erstes kardiovaskuläres Ereignis“ geschuldet sein. Nur Apoplexe als 1. CV-Event wurden in der Studie erfasst.

4.2 Beantwortung der Forschungsfragen

Unsere Studie befasste sich mit einem ersten Teil der Lp(a)-Analysen auf Lp(a)-Wertekonstanz und mögliche Einflussfaktoren auf Lp(a)-Varianz.

Der 2. Teil der Studie befasste sich mit einem klinischen Teil, um mögliche klinische und medikamentöse Einflussfaktoren auf Lp(a)-Plasmaspiegel zu ermitteln.

Der 3. Teil der Studie untersuchte den klinisch-prognostischen Einfluss von Lp(a) auf Morbidität sowie kardiovaskuläre Mortalität.

Auf Basis der aufgeführten Ergebnisse unserer Studie kann ich die Forschungsfragen folgendermaßen beantworten:

4.2.1 Teil I: Messergebnisse-Analysen zur Erfassung der Lp(a)-Varianz

1) Sind die unterschiedlichen Lp(a)-Messergebnisse einer Person über der Varianz von +/-10%?

Ja. Es besteht eine statistisch signifikante, intraindividuelle Variabilität der Lp(a)-Messung > 10%.

Über die gesamte Kohorte konnte eine statistisch signifikante intraindividuelle Lp(a)-Varianz > 10% bei 2 Lp(a)-Bestimmungen bewiesen werden: der getrimmte Mittelwert liegt bei 19.17% ± 18.62 (SE = 0.50). Das zugehörige 95%-Bootstrap-Konfidenzintervall errechnet sich zu [18.20%, 20.15%].

Diese Varianz war umso höher, je mehr Lp(a)-Kontrollen von einem Patienten gemacht wurden: Bei Personen mit mindestens 3 Lp(a)-Messungen lag der getrimmte Mittelwert bei 65.03 % ± 56.92 (SE = 3.42). Das zugehörige 95%-Bootstrap-Konfidenzintervall errechnet sich zu [58.05 %, 72.01 %].

2) Gibt es bei der Lp(a)-Varianz-Analyse einen Unterschied, wenn die erste Lp(a)-Messung $\leq 30\text{mg/dl}$, $31-50\text{ mg/dl}$, $51-99\text{ mg/dl}$, $\geq 100\text{ mg/dl}$ war?

Nein. Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine signifikante Varianz der Lp(a)-Folgemessung in Bezug auf die Erstmessung zu finden ist. Alle genannten vier Lp(a)-Spiegelkategorien sind in den beiden Patientengruppen (ohne bzw. mit Varianz) sehr ähnlich vertreten.

Innerhalb *jeder* Lp(a)-Spiegelgruppe (Messung 1) ist der Durchschnittswert für Lp(a)-Varianz signifikant größer als 10%.

In der Gruppe von Patienten mit einem Lp(a)-Spiegel in der 1. Messung $\geq 100\text{ mg/dl}$ ist die Lp(a)-Varianzhöhe (in %) signifikant niedriger im Vergleich zu den anderen drei Patientengruppe.

3) Ist das Geschlecht mit einer Lp(a)-Varianz vergesellschaftet?

Nein. Es gibt keine Hinweise darauf, dass das Geschlecht und das Auftreten von Varianz hinsichtlich der Lp(a)-Messung in einem relevanten Zusammenhang stehen. Zudem war die Varianzhöhe im Mittel nicht vom Geschlecht abhängig.

4) Besteht eine Altersbeziehung zur Lp(a)-Varianz? Es sollten Subgruppen gebildet werden mit Alter ≤ 50 Jahren, $51-70$ Jahre und ≥ 71 Jahre

Nein. Zwischen den drei Alterskategorien ist kein systematischer Unterschied zwischen Patienten ohne und mit Varianz feststellbar.

Auch gibt es keine Hinweise darauf, dass die Lp(a)-Varianzhöhe altersabhängig ist.

5) Aus den Punkten 3) und 4) sollte für jedes Geschlecht mit den genannten Altersgruppen analysiert werden, ob nicht dabei Subgruppen mit besonders starker Lp(a)-Varianz identifiziert werden können.

Innerhalb jeder Subgruppe aus Geschlecht + Alter (bis auf weibliche Patienten ≤ 50 Jahre) ist die Lp(a)-Varianz signifikant größer als 10 %.

Bei Frauen ≤ 50 Jahre überdeckt das 95%-KI den Wert 10. Das ist allerdings der geringen Stichprobengröße in dieser Gruppe geschuldet: Es gab in unserer Studie nur 18 weibliche Patienten ≤ 50 Jahre.

6) Besteht eine Korrelation zwischen Lp(a)-Varianz und Diabetes mellitus?

Ja. Zwar weisen sowohl Diabetiker als auch Nichtdiabetiker eine signifikante Varianz $> 10\%$ auf.

Diabetiker waren in der Gruppe „mit Lp(a)-Varianz“ jedoch signifikant häufiger vertreten als in der Gruppe „ohne Lp(a)-Varianz“ und die Lp(a)-Varianzhöhe war im Mittel bei Diabetikern signifikant höher als bei Nichtdiabetikern.

Zudem hatten Diabetiker signifikant niedrigere Ausgangs-Lp(a)-Werte als Nichtdiabetiker.

7) Besteht eine Korrelation zwischen Lp(a)-Varianz und arterieller Hypertonie?

Nein. Hypertoniker und Nichthypertoniker waren ähnlich vertreten in der Kategorie „mit Varianz“ und „ohne Varianz“.

Patienten ohne arterielle Hypertonie und Patienten mit arterieller Hypertonie weisen eine signifikante Varianz für die Messung des Lp(a)-Spiegel auf, die den Wert 10 % überschreitet.

Dies könnte ein indirekter Hinweis darauf sein, dass die verschiedenen oralen Antihypertensiva ohne Einfluss auf die Lp(a)-Varianz sind.

8), 9) und 10) Besteht eine Korrelation zwischen Lp(a)-Varianz und BMI < 30, 30-34 und ≥ 35 ?

Ja. Zwar war jeder o.g. BMI-Schweregrad ähnlich häufig vertreten in der Gruppe mit und in der Gruppe ohne Lp(a)-Varianz.

In der Patientengruppe mit einem BMI-Wert von ≥ 35 wird mit einem p-Wert $p = .051$ die Lp(a)-Varianz knapp verfehlt: die Lp(a) Variabilität ist bei BMI ≥ 35 nicht signifikant größer als 10 %.

Patienten mit einem BMI-Wert kleiner als 30 bzw. zwischen 30 und 34 weisen eine signifikante Varianz ihrer Lp(a)-Messwerte auf.

11) Aus 6) bis 10) Multivariate Analyse

Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus ergibt sich eine höhere Varianz im Hinblick auf die Lp(a)-Messungen im Vergleich zu Nichtdiabetikern.

Ein Lp(a)-Spiegel in der 1. Messung ≥ 100 mg/dl geht mit einem niedrigeren Varianzwert im Hinblick auf die Lp(a)-Messungen einher.

4.2.2 Teil II: Einflussfaktoren auf Lp(a)-Plasmaspiegel

12) Gibt es eine Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln $\leq 30, 31-50, 51-99$ und ≥ 100 mg/dl und LDL-Spiegeln ≥ 160 mg/dl?

Uneindeutige Ergebnisse. LDL < 160 mg/dl und LDL ≥ 160 mg/dl hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Lp(a)-Spiegel (1. Messung) in der bivariaten Analyse. Die multivariate Analyse zeigte eine Tendenz zu höheren Lp(a)-Werten bei LDL ≥ 160 mg/dl.

13) Gibt es eine Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und Triglyceriden ≥ 200 mg/dl?

Nein. Triglyceride < 200 mg/dl und Triglyceride ≥ 200 mg/dl hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Lp(a)-Spiegel (1. Messung).

14) Gibt es eine Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und Kreatinin $\geq 1,2$ mg/dl?

Keine eindeutige Aussage.

Bei Kreatininwerten $< 1,2$ mg/dl und Kreatinin $\geq 1,2$ wurde in der bivariaten Analyse kein signifikanter Unterschied bezüglich Lp(a)-Spiegel (1. Messung) gesehen.

Bei multivariater Analyse war ein geringer aber signifikanter Anstieg des Lp(a) bei Kreatinin $\geq 1,2$ zu sehen.

15) und 16) Gibt es eine Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und Hyperthyreose bzw. Hypothyreose?

Nein. Weder die manifeste Hyperthyreose noch die manifeste Hypothyreose hatte einen signifikanten Einfluss auf den Lp(a)-Spiegel (1. Messung).

17) bis 22) Gibt es eine Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und Statin-Einnahme?

Ja, aber nur für Rosuvastatin. Kein eindeutiger Effekt für Atorvastatin.

Die Einnahme von Rosuvastatin war mit einem signifikant höheren Lp(a)-Spiegel vergesellschaftet; hier bestand ein moderater Effekt.

Die Einnahme von Atorvastatin führte nur in der multivariaten Analyse zu einer geringen Lp(a)-Spiegelerhöhung; in der bivariaten Untersuchung war kein signifikanter Effekt zu sehen.

Folgende Statine waren ohne signifikanten Einfluss auf die Lp(a)-Spiegel: Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin und Simvastatin.

Für Lovastatin ist keine Aussage möglich, da $n = 1$.

23) Gibt es eine Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und PCSK9-Gabe?

Ja. PCSK9-Inhibitoren waren mit einem signifikant höheren 1. Lp(a)-Plasmaspiegel assoziiert mit hier starkem Effekt.

24) Gibt es eine Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und Glitazon-Einnahme?

Keine Aussage möglich, da $N = 5$.

25) Gibt es eine Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und SGL2-Inhibitor-Einnahme?

Nein. SGL2-Inhibitoren bei geringer Zahl ($N = 10!$) hatten keinen signifikanten Einfluss auf den 1. Lp(a)-Spiegel.

26) Gibt es eine Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und Finasterid- oder Dutasterid-Einnahme?

Ja. Finasterid- bzw. Dutasterid-Einnahme war mit signifikant niedrigeren 1. Lp(a)-Plasmaspiegeln einhergehend.

27) Besteht eine Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und KHK?

Ja. Der Nachweis einer KHK (Koronarstenosen $\geq 50\%$) war mit Lp(a)-Spiegeln ≥ 100 mg/dl signifikant häufiger vertreten, als in den anderen 3 Gruppen mit niedrigeren Lp(a)-Plasmaspiegeln; auch war der KHK-Nachweis bei Lp(a)-Spiegel 51-99 mg/dl signifikant häufiger als in den anderen 2 Gruppen mit niedrigeren Lp(a)-Spiegeln.

28) Gibt es eine Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und KHK-Schweregrad (KHK-1-GE; KHK-2-GE; KHK-3-GE)?

Ja. KHK-3-Gefäßerkrankung war in der Patientengruppe mit einem hohen Lp(a)-Spiegel ≥ 100 mg/dl signifikant häufiger vorhanden als bei allen niedrigeren Lp(a)-Spiegelgruppen.

29) Besteht eine Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und PAVK der unteren oder der oberen Extremität?

Nein. Patienten mit PAVK der oberen oder unteren Extremitäten hatten keine signifikant höheren Lp(a)-Spiegel als Patienten ohne PAVK.

30) Gibt es eine Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und 1. CV-Event Myokardinfarkt?

Ja. In der niedrigen Lp(a)-Konzentration ≤ 30 mg/dl war der Myokardinfarkt als 1. CV-Event signifikant am seltensten im Vergleich zu allen anderen höheren Lp(a)-Spiegeln.

Bei Lp(a)-Spiegeln 51-99 mg/dl und ≥ 100 mg/dl waren Myokardinfarkte als 1. CV-Event ähnlich häufig vertreten und signifikant präsenter als bei Lp(a)-

Spiegeln ≤ 30 mg/dl. Zwischen den Gruppen mit Lp(a)-Spiegel 31-50 mg/dl und 51-99 mg/dl gab es keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Myokardinfarkt als 1. CV-Event.

31) Gibt es eine Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und 1. CV-Event Akutes Koronarsyndrom?

Ja. Hier ähnliches Ergebnis wie im vorherigen Punkt. Bei Lp(a)-Spiegeln 51-99 mg/dl und ≥ 100 mg/dl waren akute Koronarsyndrome als 1. CV-Event ähnlich häufig vertreten und signifikant mehr vorhanden als bei Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 mg/dl. Diese Ereignisse waren bei Lp(a)-Spiegel 31-50 mg/dl auch signifikant häufiger als in der Gruppe mit Lp(a)-Spiegel ≤ 30 mg/dl). Zwischen den Lp(a)-Spiegelgruppen 31-50 mg/dl und 51-99 mg/dl gab es keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des akuten Koronarsyndromes als 1.CV-Event.

32) Gibt es eine Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und 1. CV-Event iAP?

Nein. Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von instabiler Angina pectoris als 1. CV-Ereignis war ohne signifikant unterschiedliche Lp(a)-Spiegel.

33) Besteht eine Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und 1. CV-Event Apoplex?

Nein. Apoplex als 1. CV-Ereignisse war in den unterschiedlichen Lp(a)-Spiegeln ähnlich häufig vertreten.

34) Besteht eine Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und 1. CV-Event pAVK Beine?

Nein. PAVK als 1. CV-Ereignis war in den unterschiedlichen Lp(a)-Spiegeln ähnlich häufig vertreten.

35) Gibt es eine Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln ≤ 30 , 31-50, 51-99 und ≥ 100 mg/dl und kardiovaskulärer Sterblichkeit?

Nein. Kardiovaskulärer Tod war nicht mit einem statistisch signifikant erhöhten Lp(a)-Spiegel assoziiert.

5 Zusammenfassung

Das Lipoprotein(a) [Lp(a)] ist in verschiedenen internationalen Studien sowohl als kumulativer und auch als unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose und koronare Herzerkrankung nachgewiesen worden (1–23). Einen eindeutigen „Normalwert“ für Lp(a) gibt es in der Literatur nicht, da das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bereits ab sehr niedrigen Lp(a)-Spiegeln ohne Schwellenwert linear mit ansteigendem Lp(a) zunimmt (44,71).

In den ESC-Leitlinien 2019 wird die mindestens einmalige Lp(a)-Bestimmung bei jedem Erwachsenen empfohlen (IIa,C), um Personen mit sehr hohen Spiegeln (>180 mg/dl) frühzeitig zu erkennen und therapeutische Maßnahmen einzuleiten (121).

Bisher wird übereinstimmend von einer genetisch determinierten und daher als stabil anzusehenden Lp(a)-Konzentration bei jedem Menschen ausgegangen, weswegen eine einmalige Lp(a)-Messung im Leben ausreichend sein sollte (41,53,92).

Um so wichtiger erscheint eine zuverlässige und wertkonstante Lp(a)-Bestimmung.

Das primäre Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war daher, die Lp(a)-Werte auf ihre Schwankungen bei mehrfacher Bestimmung zu beurteilen.

Nach Annahme und Bestätigung einer labortechnischen Lp(a)-Varianz von $\leq 10\%$ konnten wir eine mittlere Lp(a)-Varianz von 2 seriell gemessenen Lp(a)-Werten ($N = 2126$) von $19,17\% \pm 18,6\%$ feststellen.

Der Mittelwert dieser Varianz war in unserer Studie viel deutlicher, wenn mehr als 2 Lp(a)-Messungen bei selber Person durchgeführt wurden und dabei die Varianz zwischen größtem und kleinstem Lp(a)-Wert berechnet wurde: $65,03\% \pm 56,92$.

Unterteilte man die Patienten in 2 Gruppen, nämlich eine Gruppe mit vorhandener und eine Gruppe mit fehlender Lp(a)-Varianz, so waren die Diabetiker in der Gruppe mit vorhandener Lp(a)-Varianz signifikant häufiger als in der Gruppe ohne Lp(a)-Varianz.

Bei deutlich Adipösen mit BMI ≥ 35 wurde die statistische Signifikanz für die Lp(a)-Varianz $> 10\%$ nur knapp verfehlt. Die Subgruppe Frauen ≤ 50 Jahren hat keine signifikante Lp(a)-Varianz erreicht.

Keinen Einfluss auf die Varianz hatten BMI < 30 , BMI 30-34, arterieller Hypertonus, Alter, Geschlecht und Lp(a)-Ausgangswert.

Bei Finasterid- bzw. Dutasterideinnahme war die fehlende Lp(a)-Varianz signifikant häufiger vertreten als die nachgewiesene Lp(a)-Varianz. Ihre Einnahme bewirkte in unserer Studie eine signifikant niedrigere Lp(a)-Spiegelschwankung bzw. niedrigere Lp(a)-Varianzhöhe bei seriellen Messungen.

Folgende Medikamente hatten weder einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Lp(a)-Varianz, noch auf die Lp(a)-Varianzhöhe: Atorvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, PCSK9, Glitazone und Gliflozine.

In unserer Studie konnten wir eine in vorherigen Studien beschriebene inverse Beziehung zwischen diabetischer Stoffwechsellage und Lp(a)-Spiegel bestätigen. Dabei haben wir nicht auf den Zusammenhang zwischen Güte der D.m.-Einstellung und dem Lp(a)-Spiegel untersucht. Dies wäre in Zukunftsstudien interessant herauszuarbeiten.

Ebenso war der vorbeschriebene günstige Effekt von Finasterid und Dutasterid auf den Lp(a)-Spiegel in unserer Studie signifikant nachweisbar. Jedoch dürfte dies aufgrund des Nebenwirkungsspektrum dieser Pharmaka für den klinischen Einsatz und Alltag von wenigem Interesse sein. Zukünftige Untersuchungen

sind erforderlich, insbesondere zur Frage inwieweit der Lp(a)-Effekt das Nebwirkungsspektrum dieser Prostatamittel überwiegen kann.

Viel Interessanter und überraschender dürften unsere Ergebnisse bezüglich der Statin-Wirkung auf Lp(a)-Spiegel sein, die im Gegensatz zu früheren Studien stehen. Das verbreitet eingesetzte Rosuvastatin war in unserer Studie mit ungünstigen, signifikant höheren Lp(a)-Spiegeln verbunden. Gleiches stellten wir auch für die PCSK9-Inhibitoren. Diese Ergebnisse widersprechen früheren Studien, die einen günstigen Effekt beider Medikamente auf Lp(a) herausfanden. Hier müssen wir allerdings den retrospektiven Charakter unserer Studie mit allen damit verbundenen Einschränkungen sowie die geringe Zahl der Studienteilnehmer mit PCSK-9-Inhibitoren betonen (N = 19). Auch unterschieden wir bei den PCSK9-Inhibitoren nicht zwischen Alirocumab und Evolocumab.

Zudem ist unbekannt, ob der ungünstige Effekt dieser Medikamente auf Lp(a) zu mehr klinisch fassbaren Ereignissen führen.

Als Teilaspekt haben wir den prognostischen Effekt des Lp(a) betrachtet: hier bestätigte sich der Zusammenhang zwischen Lp(a)-Höhe und Vorhandensein sowie Schweregrad der KHK. Interessanterweise aber ohne Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität, was aufgrund der geringen kardiovaskulären Todesfälle in unserer Studie (N=41) einer weiteren Untersuchung bedarf.

Die in unserer Studie festgestellte Lp(a)-Varianz sollte durch weitere prospektive Studien verifiziert werden. Sollte sich unser Ergebnis bestätigen, könnte dies einen Zugang in den klinischen Alltag und ggf. zu Änderungen in Leitlinien bezüglich Lp(a)-Bestimmungshäufigkeit führen.

6 Limitationen

Im Rahmen unserer Studie hatten wir keine Vorauswahl bezüglich der Einschlusskriterien getroffen. Einziges Einschlusskriterium war lediglich der Nachweis von mindestens 2 Lp(a)-Messungen bei selber Person: Unsere retrospektive Studie war eine „All-Comer-Studie“ ohne Ausschlusskriterien.

Trotzdem konnten wir interessante Ergebnisse feststellen, die vor Allem mit weiteren Studien mit strengen Einschlusskriterien verifiziert bzw. verstärkt werden sollten.

So ist z.B. unsere Feststellung der stärkeren Lp(a)-Varianz bei Diabetikern zwar statistisch signifikant; jedoch schwächt der geringe Effekt eine Implementierung in den klinischen Alltag ab. Weitere Studien mit Einschluss von deutlich mehr Diabetikern (in der Studie waren es 362 Diabetiker) mit ggf. Unterteilung in gut und schlecht einstellbaren Diabetes könnten diesen Effekt eventuell stärker hervorheben und für die klinische Berücksichtigung interessanter werden lassen. In unserer Studie wurden keine Patienten mit Diabetes mellitus Typ I erfasst, daher ist zu dieser Untergruppe nach unserer Studie keine Aussage möglich.

6.1 Medikamenteneinfluss auf Lp(a)-Varianz

Bei der Analyse der ausgewählten Medikamente auf die Lp(a)-Varianz betrachteten wir diese Medikamente nur zum Zeitpunkt der 1. Lp(a)-Messung.

Für die Analyse sind wir aber davon ausgegangen, dass diese Medikamente unverändert auch bei der 2. Lp(a) Messung eingenommen oder nicht eingenommen wurden wie zum Zeitpunkt der 1. Lp(a)-Messung. Da uns keine Medikamentendaten zum Zeitpunkt der 2. Lp(a)-Messung vorlagen, können wir diese Vermutung auf Echtheit nicht überprüfen. Somit könnte der beschriebene Medikamenteneinfluss dadurch verzerrt/verfälscht sein.

Eine kräftigere Aussage wäre bei sicherer Dokumentation dieser Medikamente zu beiden Lp(a)-Zeitpunkten zu erwarten.

6.2 Medikamenteneinfluss auf Lp(a)-Spiegel

Zu dieser Analyse betrachteten wir die Medikamente zum Zeitpunkt der 1. Lp(a)-Messung und nur die Lp(a)-Messung zu diesem Zeitpunkt. Es handelt sich also um eine „Momentaufnahme“ des untersuchten Medikamentes und des Lp(a)-Spiegels. Durch den retrospektiven Charakter der Studie konnten wir den Einfluss der untersuchten Medikamente nicht im Verlauf auf den Lp(a)-Spiegel erfassen.

Zuverlässiger wäre die Beurteilung des jeweiligen Medikamentes auf den Lp(a)-Plasmaspiegel bei prospektiven Studien, die den Lp(a)-Spiegel vor und dann unter der Behandlung mit dem jeweiligen Medikament erfassen würden.

6.3 KHK-Definition, pAVK, cAVK, kardiovaskuläre Mortalität

Die Definition einer KHK wurde in unserer Studie als Koronarstenosen > 50% festgelegt. Der Grad der Koronarstenosen wurde in den allermeisten Fällen, nämlich in allen Koronarangiographien, rein angiographisch vom Untersucher subjektiv bestimmt. Durch die retrospektive Natur unserer Studie haben wir in den stattgehabten Koronarangiographien keine nachträglichen quantitativen oder semi-quantitativen Koronarstenose-Graduierungen vorgenommen. Computertomographische Koronarangiographien (Kardio-CT) waren selten durchgeführt; instantaneous wave-free ratio (iFR), fraktionale Flussreserve (FFR), intravaskulärer Ultraschall (IVUS) und die optische Kohärenztomographie (OCT) wurden nicht eingesetzt.

Es ist denkbar, dass die von uns erfasste KHK (angiographisch ab 50%-Stenosen) deutlich häufiger auftreten dürfte, hätten wir weitere invasive

bildgebende Verfahren wie IVUS, OCT und/oder invasive koronar-physiologische Verfahren wie iFR oder FFR eingesetzt.

Der bei uns fehlender Nachweis eines Zusammenhanges zwischen Lp(a)-Plasmaspiegel und pAVK liegt sehr wahrscheinlich am retrospektiven Charakter unserer Studie: In den hinterlegten Ambulanzakten waren regelmäßig Dokumentationen zu den Halsarterien. Die abdominelle Aorta wurde genauso wie die Bein- und Armarterien nur bei gegebener Klinik und selten untersucht.

Hätten wir die Beinarterien, Armarterien und zusätzlich die abd. Aorta systematisch untersucht und erfasst, wären die Zahlen an peripherer Sklerose wahrscheinlich größer mit dann auch wahrscheinlich stärkerer Korrelation zum Lp(a)-Spiegel.

Der fehlende Nachweis eines Zusammenhanges zwischen Lp(a)-Spiegeln und cAVK dürfte am Design unserer Studie liegen: Wir haben nur den „Apoplex als 1. CV-Event“ in unsere Studie aufgenommen; die Sklerose oder Stenosen der Halsgefäße als solche wurden in der Studie nicht aufgenommen.

Der Kardiovaskuläre Tod wurde erfasst, solange dieser in der Patientenakte dokumentiert und uns bis 04/2021 (Ende der Datenermittlung) bekannt wurde. Sterbefälle, die bis 04/2021 nicht in unserem Krankenhaus eintraten bzw. uns nicht gemeldet wurden, konnten wir nicht erfassen. Spätere Todesfälle ab 05/2021 wurden nicht erfasst.

7 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Kardiologie und Internistische Gefäßmedizin am Standort Klinik am Eichert Göppingen der ALB FILS Kliniken (AFK) unter der Leitung von Chefarzt Herrn Prof. Dr. med. Stephen Schröder und Betreuung von Herrn Professor Dr. med. Oliver Borst, Medizinische Klinik III des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Die Studie wurde durch Herrn Prof. Dr. med. Stephen Schröder und Herrn Dr. med. Michael Schmieder entworfen und konzipiert und wurde von mir durchgeführt. Die in unserer Klinik (AFK) stattgefundenen Laboruntersuchungen wurden aus den digitalen Akten der privaten Sprechstunde und aus stationären Aufnahmeakten entnommen. Die Daten der Patienten wurden durch „Microsoft Office Excel 2019“ erfasst. Die Patienten wurden von mir und Herrn Dr. Michael Schmieder rekrutiert. Die Erhebung und Dokumentation sowie Analyse der Patientendaten erfolgten aus deren hinterlegten Akten in unserem System durch mich. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch die Statistikerin Frau Dr. Marion Meyer-Nikele durch mich.

Die statistischen Analysen wurden durchgeführt mit der statistischen Software SPSS, Version 26.0 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) und R Statistical Software R version 4.1.2 (R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Göppingen, den 09.07.2023

Hussien Farag Alla

8 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen voran meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Stephen Schröder, meinem 2. Betreuer Professor Dr. med. Christof Burgstahler sowie meinem Kollegen Dr. Michael Schmieder für ihre Hilfsbereitschaft, ihre Geduld und ihren fachlichen Rat danken. Ohne sie wäre das Erstellen dieser Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen. Ich danke insbesondere auch Frau Dr. Marion Meyer-Nikele für ihre tatkräftige Unterstützung im Rahmen der methodischen und statistischen Beratung und Unterstützung.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner Ehefrau, Lamia Farag Alla, für die stetige und liebevolle Unterstützung und Geduld.

9 Literatur

1. Leischik R, Dworrak B, Gülker H. Lipoprotein(a) in coronary heart disease: clinical significance and therapeutic options. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* November 2005;130(44):2518–23.
2. Cremer P, Nagel D, Mann H, Labrot B, Müller-Berninger R, Elster H, u. a. Ten-year follow-up results from the Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis.* März 1997;129(2):221–30.
3. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and Coronary Heart Disease: Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation.* 5. September 2000;102(10):1082–5.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA J Am Med Assoc.* 16. Mai 2001;285(19):2486–97.
5. Gonbert S, Malinsky S, Sposito AC, Laouenan H, Doucet C, Chapman MJ, u. a. Atorvastatin lowers lipoprotein(a) but not apolipoprotein(a) fragment levels in hypercholesterolemic subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* Oktober 2002;164(2):305–11.
6. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: Recent Advances and Future Directions. *Clin Chem.* 1. November 2003;49(11):1785–96.
7. Miwa K, Nakagawa K, Yoshida N, Taguchi Y, Inoue H. Lipoprotein(a) is a risk factor for occurrence of acute myocardial infarction in patients with coronary vasospasm. *J Am Coll Cardiol.* April 2000;35(5):1200–5.
8. von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* Februar 2001;37(2):434–9.
9. Mellwig KP, Schatton C, Biermann B, Kottmann T, Horstkotte D, van Buuren F. Lipoprotein(a) – Einfluss auf die kardiovaskuläre Manifestation. *Clin Res Cardiol Suppl.* April 2015;10(S1):33–8.
10. Berg K, Dahlén G, Christophersen B, Cook T, Kjekshus J, Pedersen T. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Genet.* 23. April 2008;52(5):254–61.
11. Buechler C, Ullrich H, Aslanidis C, Bared SM, Lingenhel A, Ritter M, u. a. Lipoprotein (a) downregulates lysosomal acid lipase and induces interleukin-6 in human blood monocytes. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res.* September 2003;1642(1–2):25–31.
12. Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, Schaefer EJ. Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol.* Juni 1991;67(15):1185–9.

13. Golden SH, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Szklo M, Brancati F. Risk Factor Groupings Related to Insulin Resistance and Their Synergistic Effects on Subclinical Atherosclerosis. *Diabetes*. 1. Oktober 2002;51(10):3069–76.
14. Hahmann H. The significance of high levels of lipoprotein (a) compared with established risk factors in premature coronary artery disease: differences between men and women. *Atherosclerosis*. Mai 1999;144(1):221–8.
15. Imhof A, Rothenbacher D, Khuseyinova N, Hoffmeister A, Maerz W, Nauck M, u. a. Plasma lipoprotein Lp(a), markers of haemostasis and inflammation, and risk and severity of coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. Oktober 2003;10(5):362–70.
16. Klausen IC, Sjørl A, Hansen PS, Gerdes LU, Møller L, Lemming L, u. a. Apolipoprotein(a) isoforms and coronary heart disease in men. *Atherosclerosis*. Juli 1997;132(1):77–84.
17. Murase T, Okubo M, Amemiya-Kudo M, Hiraga T, Oka J, Shimada M, u. a. Impact of markedly elevated serum lipoprotein(a) levels (≥ 100 mg/dL) on the risk of coronary heart disease. *Metabolism*. September 2007;56(9):1187–91.
18. Salomaa V, Rasi V, Pekkanen J, Vahtera E, Jauhiainen M, Vartiainen E, u. a. Haemostatic factors and prevalent coronary heart disease; the FINRISK haemostasis study. *Eur Heart J*. Oktober 1994;15(10):1293–9.
19. Schwartzman RA, Cox ID, Poloniecki J, Crook R, Seymour CA, Kaski JC. Elevated Plasma Lipoprotein(a) Is Associated With Coronary Artery Disease in Patients With Chronic Stable Angina Pectoris 11Dr. Cox is supported by a Fellowship Grant from the British Heart Foundation, London. *J Am Coll Cardiol*. Mai 1998;31(6):1260–6.
20. Seed M, Ayres KL, Humphries SE, Miller GJ. Lipoprotein (a) as a predictor of myocardial infarction in middle-aged men**Access the “Journal Club” discussion of this paper at: <http://www.ajmselect.com>. *Am J Med*. Januar 2001;110(1):22–7.
21. Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL, Cupples LA, McNamara JR, Wilson PW, u. a. Lipoprotein(a)-cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem*. Juli 1999;45(7):1039–46.
22. Starkman HS, Cable G, Hala V, Hecht H, Donnelly CM. Delineation of Prevalence and Risk Factors for Early Coronary Artery Disease by Electron Beam Computed Tomography in Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 1. Februar 2003;26(2):433–6.
23. Thomas HP, Steinhagen-Thiessen E. Lipoprotein(a). *Z Für Kardiologie*. 1. Dezember 2003;92(0):1–1.
24. Morita S ya. Metabolism and Modification of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins Involved in Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(1):1–24.
25. Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, Mach F. Lipoprotein(a): the revenant. *Eur Heart J*. 21. Mai 2017;38(20):1553–60.
26. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res*. August 2016;57(8):1339–59.

27. Cai A, Li L, Zhang Y, Mo Y, Mai W, Zhou Y. Lipoprotein(a): A Promising Marker for Residual Cardiovascular Risk Assessment. *Dis Markers*. 2013;35:551–9.
28. Hoover-Plow J, Huang M. Lipoprotein(a) metabolism: Potential sites for therapeutic targets. *Metabolism*. April 2013;62(4):479–91.
29. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med*. Januar 2013;273(1):6–30.
30. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest*. 1. August 1987;80(2):458–65.
31. Utermann G. Genetic architecture and evolution of the lipoprotein(a) trait. *Curr Opin Lipidol*. April 1999;10(2):133–41.
32. Sandholzer C, Hallman DM, Saha N, Sigurdsson G, Lackner C, Császár A, u. a. Effects of the apolipoprotein(a) size polymorphism on the lipoprotein(a) concentration in 7 ethnic groups. *Hum Genet [Internet]*. April 1991 [zitiert 16. März 2023];86(6). Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/BF00201550>
33. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van den Bossche J, van Buul JD, u. a. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation*. 23. August 2016;134(8):611–24.
34. Stiekema LCA, Prange KHM, Hoogeveen RM, Verweij SL, Kroon J, Schnitzler JG, u. a. Potent lipoprotein(a) lowering following apolipoprotein(a) antisense treatment reduces the pro-inflammatory activation of circulating monocytes in patients with elevated lipoprotein(a). *Eur Heart J*. 21. Juni 2020;41(24):2262–71.
35. Tsimikas S, Kiechl S, Willeit J, Mayr M, Miller ER, Kronenberg F, u. a. Oxidized Phospholipids Predict the Presence and Progression of Carotid and Femoral Atherosclerosis and Symptomatic Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. Juni 2006;47(11):2219–28.
36. Kiechl S, Willeit J, Mayr M, Viehweider B, Oberhollenzer M, Kronenberg F, u. a. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity, and 10-Year Cardiovascular Outcomes: Prospective Results From the Bruneck Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. August 2007;27(8):1788–95.
37. Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J Lipid Res*. Mai 2016;57(5):745–57.
38. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, u. a. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. Mai 2019;13(3):374–92.
39. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, u. a. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol*. November 2015;9(6):S1-S122.e1.
40. Brown MS, Goldstein JL. Teaching old dogmas new tricks. *Nature*. November 1987;330(6144):113–4.

41. Mellwig KP, Vogt A. Lipoprotein(a). *Clin Res Cardiol Suppl.* April 2019;14(S1):1–4.
42. Scanu AM. Lipoprotein(a) and the atherothrombotic process: Mechanistic insights and clinical implications. *Curr Atheroscler Rep.* März 2003;5(2):106–13.
43. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, u. a. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature.* November 1987;330(6144):132–7.
44. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, Ellinor PT, Ng K, Kathiresan S, u. a. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 29. Oktober 2020 [zitiert 15. März 2023]; Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.120.315291>
45. Wang Z, Zhai X, Xue M, Cheng W, Hu H. Prognostic value of lipoprotein (a) level in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Lipids Health Dis.* Dezember 2019;18(1):150.
46. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol.* 14. Februar 2017;69(6):692–711.
47. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgemuth J, Ridker PM, u. a. Lipoprotein(a) Concentrations, Rosuvastatin Therapy, and Residual Vascular Risk: An Analysis From the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation.* 11. Februar 2014;129(6):635–42.
48. Albers JJ, Slee A, O’Brien KD, Robinson JG, Kashyap ML, Kwiterovich PO, u. a. Relationship of Apolipoproteins A-1 and B, and Lipoprotein(a) to Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* Oktober 2013;62(17):1575–9.
49. Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, Simes J, Fournier M, White HD, u. a. Plasma Lipoprotein(a) Concentration Predicts Future Coronary and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Dezember 2013;33(12):2902–8.
50. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, Varbo A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a)-Lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) May Be Needed to Reduce Cardiovascular Disease 20% in Secondary Prevention: A Population-Based Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Januar 2020;40(1):255–66.
51. Huded CP, Shah NP, Puri R, Nicholls SJ, Wolski K, Nissen SE, u. a. Association of Serum Lipoprotein (a) Levels and Coronary Atheroma Volume by Intravascular Ultrasound. *J Am Heart Assoc.* Dezember 2020;9(23):e018023.
52. Kaiser Y, Daghm M, Tzolos E, Meah MN, Doris MK, Moss AJ, u. a. Association of Lipoprotein(a) With Atherosclerotic Plaque Progression. *J Am Coll Cardiol.* Januar 2022;79(3):223–33.
53. Waldmann E. Lipoprotein(a): Bei wem messen, was bei erhöhten Werten tun? *MMW - Fortschritte Med.* Januar 2018;160(1):46–9.

54. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, u. a. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 22. Juli 2009;302(4):412–23.
55. Fischer S, Julius U, Tselmin S, Schatz U, Bornstein S. Lipoprotein(a) als Arteriosklerose-Risikofaktor. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. 27. Mai 2014;139(23):1204–6.
56. Tselmin S, Julius U, Müller G, Fischer S, Bornstein SR. Cardiovascular Events in Patients with Increased Lipoprotein (a) – Retrospective Data Analysis in an Outpatient Department of Lipid Disorders. *Atheroscler Suppl*. Dezember 2009;10(5):79–84.
57. Schwandt P, Parhofer KG, Assmann G, Herausgeber. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen: Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention ; mit 193 Tabellen*. 3. , vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2007. 1175 S.
58. Rosada A, Kassner U, Vogt A, Willhauck M, Parhofer K, Steinhagen-Thiessen E. Does Regular Lipid Apheresis in Patients With Isolated Elevated Lipoprotein(a) Levels Reduce the Incidence of Cardiovascular Events?: Lipid Apheresis in LP(a) Patients. *Artif Organs*. Februar 2014;38(2):135–41.
59. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, u. a. Relation of Serum Lipoprotein(a) Concentration and Apolipoprotein(a) Phenotype to Coronary Heart Disease in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 24. Mai 1990;322(21):1494–9.
60. Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, u. a. Further Evolution of the ACC/AHA Clinical Practice Guideline Recommendation Classification System. *J Am Coll Cardiol*. April 2016;67(13):1572–4.
61. Kamstrup PR, Tybjaerg--Hansen A, Nordestgaard BG. Genetic Evidence That Lipoprotein(a) Associates With Atherosclerotic Stenosis Rather Than Venous Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Juli 2012;32(7):1732–41.
62. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) Levels, LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population. *JACC Heart Fail*. Januar 2016;4(1):78–87.
63. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J*. 1. September 2019;40(33):2760–70.
64. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol*. Juli 2019;74(1):54–66.
65. Santos HO, Kones R, Rumana U, Earnest CP, Izidoro LFM, Macedo RCO. Lipoprotein(a): Current Evidence for a Physiologic Role and the Effects of Nutraceutical Strategies. *Clin Ther*. September 2019;41(9):1780–97.
66. Qin S yu, Liu J, Jiang H xing, Hu B li, Zhou Y, Oikkonen VM. Association between baseline lipoprotein (a) levels and restenosis after coronary stenting: meta-analysis of 9 cohort studies. *Atherosclerosis*. April 2013;227(2):360–6.

67. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, u. a. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. Dezember 2010;31(23):2844–53.
68. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme Lipoprotein(a) Levels and Improved Cardiovascular Risk Prediction. *J Am Coll Cardiol*. März 2013;61(11):1146–56.
69. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, u. a. Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 24. Dezember 2009;361(26):2518–28.
70. Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, Thompson JR, u. a. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. Januar 2013;45(1):25–33.
71. van Buuren F, Sommer JA, Kottmann T, Horstkotte D, Mellwig KP. Extrakardiale Manifestation der Lipoprotein(a)-Erhöhung – Gehäuftes Auftreten von peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Stenosen der Arteria carotis. *Clin Res Cardiol Suppl*. April 2015;10(S1):39–45.
72. Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto S n., Umemoto T. Circulating lipoprotein(a) concentrations and abdominal aortic aneurysm presence. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 1. September 2009;9(3):467–70.
73. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Aortic Valve Stenosis in the General Population. *J Am Coll Cardiol*. Februar 2014;63(5):470–7.
74. Jang AY, Han SH, Sohn IS, Oh PC, Koh KK. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Diseases — Revisited —. *Circ J*. 25. Mai 2020;84(6):867–74.
75. Cho KI, Sakuma I, Sohn IS, Jo SH, Koh KK. Inflammatory and metabolic mechanisms underlying the calcific aortic valve disease. *Atherosclerosis*. Oktober 2018;277:60–5.
76. Yeang C, Wilkinson MJ, Tsimikas S. Lipoprotein(a) and oxidized phospholipids in calcific aortic valve stenosis. *Curr Opin Cardiol*. Juli 2016;31(4):440–50.
77. Sofi F, Marcucci R, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Lipoprotein (a) and Venous Thromboembolism in Adults: A Meta-Analysis. *Am J Med*. August 2007;120(8):728–33.
78. Akaike M, Azuma H, Kagawa A, Matsumoto K, Hayashi I, Tamura K, u. a. Effect of aspirin treatment on serum concentrations of lipoprotein(a) in patients with atherosclerotic diseases. *Clin Chem*. September 2002;48(9):1454–9.
79. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, u. a. Reduction in Lipoprotein(a) With PCSK9 Monoclonal Antibody Evolocumab (AMG 145). *J Am Coll Cardiol*. April 2014;63(13):1278–88.
80. Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), Hormone Replacement Therapy, and Risk of Future Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. Juli 2008;52(2):124–31.

81. Chasman DI, Shiffman D, Zee RYL, Louie JZ, Luke MM, Rowland CM, u. a. Polymorphism in the apolipoprotein(a) gene, plasma lipoprotein(a), cardiovascular disease, and low-dose aspirin therapy. *Atherosclerosis*. April 2009;203(2):371–6.
82. Silaste ML, Rantala M, Alfthan G, Aro A, Witztum JL, Kesäniemi YA, u. a. Changes in Dietary Fat Intake Alter Plasma Levels of Oxidized Low-Density Lipoprotein and Lipoprotein(a). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. März 2004;24(3):498–503.
83. Faghihnia N, Tsimikas S, Miller ER, Witztum JL, Krauss RM. Changes in lipoprotein(a), oxidized phospholipids, and LDL subclasses with a low-fat high-carbohydrate diet. *J Lipid Res*. November 2010;51(11):3324–30.
84. Drowatzky KL, Durstine JL, Irwin ML, Moore CG, Davis PG, Hand GA, u. a. The association between physical activity, cardiorespiratory fitness, and lipoprotein(a) concentrations in a tri-ethnic sample of women: The Cross-Cultural Activity Participation Study. *Vasc Med Lond Engl*. 2001;6(1):15–21.
85. Yun JS, Ahn YB, Song KH, Yoo KD, Park YM, Kim HW, u. a. Lipoprotein(a) predicts a new onset of chronic kidney disease in people with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. Mai 2016;33(5):639–43.
86. Tsimihodimos V. Dyslipidemia Associated with Chronic Kidney Disease. *Open Cardiovasc Med J*. 24. Februar 2011;5(1):41–8.
87. Kronenberg F, Trenkwalder E, Lingenhel A, Friedrich G, Lhotta K, Schober M, u. a. Renovascular arteriovenous differences in Lp[a] plasma concentrations suggest removal of Lp[a] from the renal circulation. *J Lipid Res*. September 1997;38(9):1755–63.
88. Kostner KM, Maurer G, Huber K, Stefenelli T, Dieplinger H, Steyrer E, u. a. Urinary Excretion of Apo(a) Fragments: Role in Apo(a) Catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. August 1996;16(8):905–11.
89. Haffner SM, Gruber KK, Aldrete G, Morales PA, Stern MP, Tuttle KR. Increased lipoprotein(a) concentrations in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol JASN*. November 1992;3(5):1156–62.
90. Bairaktari E, Elisaf M, Tsolas O, Siamopoulos KC. Serum Lp(a) Levels in Patients with Moderate Renal Failure. *Nephron*. 1998;79(3):367–8.
91. Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in renal disease. *Am J Kidney Dis*. Januar 1996;27(1):1–25.
92. Demant, Thomas. Emerging risk factors for cardiovascular disease. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. Januar 2004;129(5):204–9.
93. Boemi M, Sirolla C, Fumelli P, James RW. Renal disease as a determinant of increased lipoprotein(a) concentrations in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1. Dezember 1999;22(12):2033–6.
94. Ye Z, Haycock PC, Gurdasani D, Pomilla C, Boekholdt SM, Tsimikas S, u. a. The Association Between Circulating Lipoprotein(a) and Type 2 Diabetes: Is It Causal? *Diabetes*. 1. Januar 2014;63(1):332–42.

95. Mora S, Kamstrup PR, Rifai N, Nordestgaard BG, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a) and Risk of Type 2 Diabetes. *Clin Chem*. 1. August 2010;56(8):1252–60.
96. Ren X, Zhang Z, Yan Z. Association Between Lipoprotein (A) and Diabetic Nephropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 24. März 2021;12:633529.
97. Ko SH, Song KH, Ahn YB, Yoo SJ, Son HS, Yoon KH, u. a. The effect of rosiglitazone on serum lipoprotein(a) levels in korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. Juni 2003;52(6):731–4.
98. Igarashi M, Jimbu Y, Kimura M, Hirata A, Yamaguchi H, Tominaga M. Effect of pioglitazone on atherogenic outcomes in type 2 diabetic patients: A comparison of responders and non-responders. *Diabetes Res Clin Pract*. September 2007;77(3):389–98.
99. Derosa G, Bonaventura A, Romano D, Bianchi L, Fogari E, D'Angelo A, u. a. Effects of enalapril/lercanidipine combination on some emerging biomarkers in cardiovascular risk stratification in hypertensive patients. *J Clin Pharm Ther*. Juni 2014;39(3):277–85.
100. Boffa MB, Koschinsky ML. Screening for and Management of Elevated Lp(a). *Curr Cardiol Rep*. November 2013;15(11):417.
101. Oguz U, Karagoz A, Tosun A, Demirelli E, Usta M, Ogreden E, u. a. Does dutasteride have any cardioprotective effect in elderly men? A prospective-randomised-non-placebo controlled-in house blind study. *Ann Med Res*. 2020;27(1):237.
102. Denti L, Pasolini G, Cortellini P, Sanfelici L, Benedetti R, Cecchetti A, u. a. Changes in HDL-cholesterol and lipoprotein Lp(a) after 6-month treatment with finasteride in males affected by benign prostatic hyperplasia (BPH). *Atherosclerosis*. September 2000;152(1):159–66.
103. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, u. a. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 16. Januar 2020;382(3):244–55.
104. Crooke ST, Geary RS. Clinical pharmacological properties of mipomersen (Kynamro), a second generation antisense inhibitor of apolipoprotein B: Clinical pharmacological properties of mipomersen. *Br J Clin Pharmacol*. August 2013;76(2):269–76.
105. Shah NP, Pajidipati NJ, McGarrah RW, Navar AM, Vemulapalli S, Blazing MA, u. a. Lipoprotein (a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *Am J Cardiol*. Juli 2020;126:94–102.
106. Yeang C, Hung MY, Byun YS, Clopton P, Yang X, Witztum JL, u. a. Effect of therapeutic interventions on oxidized phospholipids on apolipoprotein B100 and lipoprotein(a). *J Clin Lipidol*. Mai 2016;10(3):594–603.
107. Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J*. 21. Juni 2020;41(24):2275–84.

108. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM, u. a. Simvastatin Lowers C-Reactive Protein Within 14 Days: An Effect Independent of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction. *Circulation*. 17. September 2002;106(12):1447–52.
109. Dujovne CA, Harris WS, Altman R, Overhiser RW, Black DM. Effect of atorvastatin on hemorheologic-hemostatic parameters and serum fibrinogen levels in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol*. Februar 2000;85(3):350–3.
110. Wang X, Li J, Ju J, Fan Y, Xu H. Effect of different types and dosages of statins on plasma lipoprotein(a) levels: A network meta-analysis. *Pharmacol Res*. Januar 2021;163:105275.
111. Takagi H, Umemoto T. Atorvastatin decreases lipoprotein(a): A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. Januar 2012;154(2):183–6.
112. Vavlukis M, Mladenovska K, Daka A, Dimovski A, Domazetovska S, Kuzmanovska S, u. a. Effects of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Alone or in Combination, on Lipoprotein (a). *Ann Pharmacother*. August 2016;50(8):609–15.
113. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Pirro M, Banach M, Watts GF, Sirtori C, u. a. Author Correction: Impact of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations as monotherapy or in combination with statins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 14. Februar 2020;10(1):2999.
114. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, u. a. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk: Insights From the FOURIER Trial. *Circulation*. 19. März 2019;139(12):1483–92.
115. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, u. a. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. Januar 2020;75(2):133–44.
116. Zhang X, Stiekema LCA, Stroes ESG, Groen AK. Metabolic effects of PCSK9 inhibition with Evolocumab in subjects with elevated Lp(a). *Lipids Health Dis*. Dezember 2020;19(1):91.
117. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, Roeseler E, u. a. 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*. März 2009;6(3):229–39.
118. Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI, Matchin YG, Atanesyan RV, Adamova IY, u. a. Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscler Suppl*. Januar 2013;14(1):93–9.
119. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spittthoever R, Heutling D, u. a. Lipoprotein Apheresis in Patients With Maximally Tolerated Lipid-Lowering Therapy, Lipoprotein(a)-Hyperlipoproteinemia, and Progressive Cardiovascular Disease: Prospective Observational Multicenter Study. *Circulation*. 17. Dezember 2013;128(24):2567–76.
120. Bennet A. Lipoprotein(a) Levels and Risk of Future Coronary Heart Disease Large-Scale Prospective Data. *Arch Intern Med*. 24. März 2008;168(6):598.

121. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, u. a. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 1. Januar 2020;41(1):111–88.
122. Wilcox RR. *Introduction to robust estimation and hypothesis testing*. Fourth edition. Amsterdam: Academic Press; 2016.
123. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates; 1988. 567 S.
124. Field AP, Wilcox RR. Robust statistical methods: A primer for clinical psychology and experimental psychopathology researchers. *Behav Res Ther*. November 2017;98:19–38.
125. Wilcox RR, Tian TS. Measuring effect size: a robust heteroscedastic approach for two or more groups. *J Appl Stat*. Juli 2011;38(7):1359–68.
126. Mair P, Wilcox R. Robust statistical methods in R using the WRS2 package. *Behav Res Methods*. April 2020;52(2):464–88.
127. Venables WN, Ripley BD, Venables WN. *Modern applied statistics with S*. 4th ed. New York: Springer; 2002. 495 S. (Statistics and computing).
128. Chennamsetty I, Scharnagl H, Kleber ME, März W, Kostner GM. Lipoprotein(a): wann messen, wie behandeln? *LaboratoriumsMedizin*. 1. April 2015;39(2):71–80.
129. Kamstrup PR. Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction. *JAMA*. 10. Juni 2009;301(22):2331.
130. Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Qunici GB. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*. Januar 1981;38(1–2):51–61.
131. Wienbergen H, Rühle S, Osteresch R, Hambrecht R. Lipoprotein (a): Aus kardiologischer Sicht zu wenig beachtet? *Dtsch Arztebl Online [Internet]*. 16. April 2021 [zitiert 18. April 2023]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/PersKardio.2021.04.16.05>
132. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, u. a. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *The Lancet*. Oktober 2018;392(10155):1311–20.
133. Langhammer R, Laufs U. Lipoprotein(a): Behandlung eines unterschätzten kardiovaskulären Risikomarkers. *Aktuelle Kardiologie*. August 2020;9(04):370–5.
134. Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, Roth EM, Hanotin C, Gipe D, u. a. Effect of Alirocumab, a Monoclonal Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 Antibody, on Lipoprotein(a) Concentrations (a Pooled Analysis of 150 mg Every Two Weeks Dosing from Phase 2 Trials). *Am J Cardiol*. September 2014;114(5):711–5.