

Diagnostische Herausforderungen

Extrem niedrige LDL-Cholesterinkonzentrationen durch moderne lipidsenkende Therapien

V. J.J. Schettler, E. Roeseler, C. Platzer, C. Thode, E. Schettler, P. Grützmaker, U. Julius, R. Klingel

Mithilfe der neuen PCSK9-Inhibitoren zusätzlich zur Standardmedikation lässt sich der LDL-Cholesterin-Spiegel auf oder sogar unter den Zielwert von < 70 mg/dl senken. Weisen solche Patienten aber zusätzlich hohe Lipoprotein(a)-Konzentrationen auf, besteht ein Auswertungsproblem, da Lipoprotein(a) einen LDL-Cholesterin-Anteil hat, der mitgemessen wird. Wie also in einem solchen Fall vorgehen?

Hintergrund

Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) spielt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose [1, 2]. Je länger der Mensch bezogen auf seine Lebenszeit hohen LDL-C-Konzentrationen ausgesetzt ist, umso schwerwiegender und nachhaltiger können die

sich daraus entwickelnden kardiovaskulären Schäden sein [3, 4]. Umgekehrt konnte in Populationen mit genetisch verursachter niedriger LDL-C-Konzentration nahezu eine Halbierung des Risikos einer koronaren Herzerkrankung (KHK) pro 1 mmol/l (39 mg/dl) LDL-Reduktion gefunden werden [5, 6, 7, 8].

Die durchgeführten Interventionsstudien insbesondere mit Statinen bestätigen diese Beobachtung, erreichen allerdings bei gleicher LDL-C-Reduktion bedingt durch die begrenzte Behandlungsdauer nur eine Risikoreduktion von 20–25 % bei schweren Gefäßereignissen [7, 8].

Doch nicht nur durch Statine, auch durch eine Kombination mit dem Cholesterinkanalblocker (Nieman-Pick C1-like protein 1, NPC1L1) Ezetimib konnte eine weitere Reduktion von LDL-C und der damit verbundenen kardiovaskulären Ereignisse in der IMPROVE-IT*-Studie nachgewiesen werden – die entscheidende Outcome-Studie für den Einsatz von Ezetimib [9]. Hier wurden schon LDL-C-Konzentrationen von < 50 mg/dl erreicht.

Als ein weiterer sehr effektiver Weg zur LDL-C-Absenkung sind die Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Inhibitoren zu nennen, die in den Dosisfindungs- und Sicherheitsstudien zeigen konnten, dass sie vor allem in Kombination mit Statinen eine zusätzlich LDL-C-Senkung von ca. 60 % erzielen können [10]. Die FOURIER**-Studie als erste Endpunktstudie mit dem PCSK9-Antikörper Evolocumab zeigte durch Absenkung des LDL-C von im Mittel 90 mg/dl auf im Mittel 30 mg/dl eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse [11, 12]. Mit 30 mg/dl drang die Studie nun genau in die Konzentrationsbereiche des LDL-C vor, bei

Zusammenfassung

Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Inhibitoren in Form subkutan injizierter monoklonaler Antikörper sind seit 2015 in Deutschland verfügbar und erlauben additiv zur bestehenden Medikation LDL-Cholesterin (LDL-C) hocheffektiv zu senken. Bei vielen Patienten mit einem erhöhten Risiko oder bereits bestehenden atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen (ASCVD) kann nun das Ziel eines LDL-C < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) erreicht oder sogar erheblich unterschritten werden, um dem Fortschreiten der Gefäßerkrankung entgegen zu wirken. Allerdings resultiert aus diesen niedrigen LDL-C-Konzentrationen bei Patienten, die zusätzlich eine hohe Lipoprotein(a) (Lp[a])-Konzentration aufweisen, ein Auswertungsproblem. Das Lp(a)-Partikel selbst besteht neben dem Apolipoprotein(a) auch aus einem LDL-C-Anteil, der bei allen in Deutschland etablierten Labormethoden zur LDL-Cholesterinbestimmung mitgemessen wird. Aktuell kann die Lp(a)-Konzentration durch die zugelassene lipidsenkende Medikation nur geringfügig abgesenkt werden. So kann bei Patienten mit niedriger LDL-C- und erhöhter Lp(a)-Konzentration trotz effektiver lipidsenkender Medikation die gemessene LDL-C-Konzentration vermeintlich nicht im gewünschten Therapiebereich liegen – die mitgemessenen LDL-C-Anteile der Lp(a) (Lp[a]-LDL-C) kann die Konzentration der „freien“ LDL-C formal überdecken. Es empfiehlt sich daher bei diesen Patienten parallel neben der LDL-C- auch eine Lp(a)-Konzentrationsbestimmung durchzuführen, um die tatsächliche Effektivität der eingesetzten LDL-C-senkenden Therapie zu bewerten.

Eingang: 27.3.2017
Revision: 12.7.2017
Annahme: 26.7.2017

Lp(a) >...		LDL-Cholesterin >...							mmol/l
		1,81	2,07	2,33	2,59	2,84	3,10	3,36	
mmol/l	mg/dl	70	80	90	100	110	120	130	mg/dl
72	30	61	71	81	91	101	111	121	
96	40	58	68	78	88	98	108	118	
120	50	55	65	75	85	95	105	115	
143	60	52	62	72	82	92	102	112	
167	70	49	59	69	79	89	99	109	
191	80	46	56	66	76	86	96	106	
215	90	43	53	63	73	83	93	103	
239	100	40	50	60	70	80	90	100	
263	110	37	47	57	67	77	87	97	
287	120	34	44	54	64	74	84	94	
311	130	31	41	51	61	71	81	91	
335	140	28	38	48	58	68	78	88	
359	150	25	35	45	55	65	75	85	
382	160	22	32	42	52	62	72	82	
406	170	19	29	39	49	59	69	79	
430	180	16	26	36	46	56	66	76	
454	190	13	23	33	43	53	63	73	
478	200	10	20	30	40	50	60	70	

Tab. 1: Berechnung der korrigierten LDL-C-Konzentration (Formel s. Text). Diese Liste stellt eine näherungsweise und pragmatische Darstellung dar, um in der Praxis vorliegende Laborbefunde zu bewerten. Wie im Text erläutert, ist die in den beiden linken Spalten vorgenommene Umrechnung von nmol/l in mg/dl prinzipiell fehlerhaft und daher ungenau.

denen die hier dargestellten Zusammenhänge klinisch relevant werden. Die im Jahr 2016 publizierten neuen Leitlinien zur Behandlung der Dyslipidämien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie nahmen in ihren Zielwertempfehlungen die Ergebnisse vorweg [13]. Dem entsprechend soll der LDL-C-Zielwert bei Patienten mit sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse < 70 mg/dl liegen [13].

Seit 2015 stehen zwei PCSK9-Inhibitoren (Alirocumab, Evolocumab) auf dem deutschen Markt zur Verfügung [14, 15]. In der kürzlich publizierten Phase-III-Studie GLAGOV[‡] konnte gezeigt werden, dass mit dem Erreichen von LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) eine bessere Reduktion des Atheromvolumens als unter Standardtherapie erreicht werden konnte. Diese Beobachtung war vor allem in der Studienuntergruppe zu finden, die LDL-C-Konzentrationen < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) aufwies.

Problem Lp(a)

Neben diesen sicherlich herausragenden Leistungen von Medikamenten in der LDL-C-Absenkung und der damit verbundenen Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen gibt es allerdings historisch bedingt eine diagnostische Herausforderung in der korrekten Konzentrationsbestimmung von LDL-C.

Als LDL in den 1950er Jahren mit der Ultrazentrifugationsmethode definiert wurde, war Lp(a) noch nicht bekannt [16, 17]. Lp(a) besteht aus dem Apolipoprotein(a) und einem LDL-Partikel (Lp[a]-LDL-C) [18]. Die Dichte der LDL- und Lp(a)-Fraktionen überlappte bei der Ultrazentrifugation, sodass der LDL-C-Anteil des Lp(a) immer mitgemessen wurde.

Dieser Fehler wurde nach der Entdeckung von Lp(a) 1963 durch Berg nicht korrigiert [19]. Auch das National Cholesterol Education Program (NCEP) hat bis heute entschieden, diese Abweichung

zu akzeptieren. Mit den aktuellen Empfehlungen der europäischen Lipid-Leitlinie [20] und den neuen LDL-senkenden Medikamenten kommt dieses Definitionsproblem jedoch stärker zum Tragen, da der Anteil vom Lp(a)-LDL-C bei der LDL-C-Messung im Verhältnis steigt, je niedriger das LDL-C wird [10, 21].

Homogene enzymatische Farbttests, die derzeit in der Routine zur LDL-Messung genutzt werden, unterliegen den strengen Qualitätsanforderungen des NCEP von 1995 sowie des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (aus LDL-Cholesterol Gen. 3 Informationsschrift der Firma Roche Diagnostics GmbH 07/2015). Als Basis für die Richtigkeit dient die β -Quantifizierung (Ultrazentrifugation und anschließende Präzipitation mit Polyanionen) nach den Kriterien der Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bei dieser Methode wird bei der LDL-C-Bestimmung zusätzlich das Cholesterin von VLDL-Remnants, IDL und Lp(a) (Lp[a]-LDL-C) einbezogen [22].

Bewertet man das gemessene LDL-C eines Patienten hinsichtlich seines kardiovaskulären Risikos, ist daher Folgendes zu bedenken: Lp(a)-Partikel haben bezogen auf die Masse des Partikels, d. h. Konzentration in mg/dl, einen Lp(a)-LDL-C-Gehalt von etwa 30–45 %, wobei der 30%ige Anteil für praktische Belange benutzt wird [17, 23, 24, 25]. Mit dieser Überlegung lässt sich das gemessene LDL-C korrigieren und entspricht dann eher dem Anteil des LDL-C, das mit Medikamenten beeinflusst werden kann:

$$\text{LDL-C}_{\text{korrigiert}} [\text{mg/dl}] = \text{LDL-C}_{\text{Messwert}} [\text{mg/dl}] - (\text{Lp(a)} [\text{mg/dl}] \times 0,3)$$

In der **Tab. 1** kann anhand der vorliegenden LDL-C- und Lp(a)-Konzentration im angegebenen Konzentrationsbereich abgelesen werden, wie hoch das korrigierte LDL-C ist und in welchem therapeutischen Bereich man sich bzgl. des behandelbaren LDL-C befindet (**Tab. 1**):

- LDL-C-Umrechnungsfaktor:
1 mmol/l = 0,02587 × mg/dl
- Lp(a)-Umrechnungsfaktor:
1 nmol/l = 2,39 × mg/dl

Beispiel: Wird im Labor eine LDL-C-Konzentration von 110 mg/dl (2,84 mmol/l) und eine Lp(a)-Konzentration von 150 mg/dl (359 nmol/l) gemessen, so liegt die korrigierte LDL-C-Konzentration bei 65 mg/dl (1,68 mmol/l).

In den zurückliegenden Statin- und bisherigen PCSK9-Antikörper-Studien lagen die mittleren Lp(a)-Werte, falls überhaupt gemessen, im Bereich um 20–25 mg/dl, sodass eine Korrektur der LDL-C-Werte um 6–9 mg/dl wenig Einfluss auf das Gesamtergebnis haben würde.

Ausgehend vom derzeitigen Wissen ist zu schlussfolgern, dass durch die bisher etablierte medikamentöse Therapie (Statine und PCSK9-Inhibitoren) nur das nicht im Lp(a) befindliche LDL-C signifikant abgesenkt werden kann. Deutliche, klinisch relevante Absenkungsraten von hohen Lp(a)-Konzentrationen (>60 mg/dl oder 120 nmol/l) ließen sich in den bisherigen Studien auch bei den PCSK9-Inhibitoren dagegen nicht zeigen [10, 12].

Bleibt daher unter Ausschöpfung der lipidsenkenden Therapie die gemessene LDL-C-Konzentration nahezu gleich, kann diese LDL-C-Konzentration nur aus dem Lp(a) (Lp[a]-LDL-C) stammen. Bei einer extrem hohen, aber möglichen Lp(a)-Konzentration von z. B. 300 mg/dl betrüge der Korrekturanteil 100 mg/dl.

Ein Patient mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko könnte trotz des Einsatzes von PCSK9-Inhibitoren anhand der gemessenen LDL-C-Konzentration den Zielwert <70 mg/dl (1,8 mmol/l) nicht erreichen, da er möglicherweise gar kein behandelbares LDL-C mehr hätte [21]. Dieser Effekt wird umso relevanter je niedriger das gemessene LDL-C ist. Die oben genannte Korrekturformel sollte dann eingesetzt werden.

Diskussion

Mit dem zur Verfügung stehenden Angebot an potenten LDL-C-senkenden Medikamenten können extrem niedrige LDL-C-Konzentrationen erreicht werden, wie es vor kurzem in der FOURIER-Studie gezeigt wurde [12]. Für Patienten, bei denen ein sehr hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse besteht, sollten LDL-C-Konzentrationen von <70 mg/dl angestrebt werden [13].

Allerdings ergibt sich bei Patienten mit erhöhtem LDL-C- und Lp(a)-Konzentration ein diagnostisches Dilemma, da hohe Lp(a)-Konzentrationen auch einem hohen Cholesterinanteil (Lp[a]-LDL-C) von nahezu 30–45 % der Gesamt-Lp(a)-Masse entsprechen [18].

Um den Therapieerfolg und das verbleibende kardiovaskuläre Risiko richtig einschätzen zu können, muss der Lp(a)-LDL-C-Anteil von dem gemessenen Gesamt-LDL-C abgezogen werden. Aus laborchemischer Sicht ist dieses Vorgehen nur eine pragmatische Näherung, da auch der Cholesterinanteil der Lp(a)-Partikel keine Konstante darstellt und in einem Bereich von 30–45 % anzusetzen ist [22].

Bemerkenswert ist, dass unter Statin-Behandlung die Lp(a)-Konzentration, zusammengefasst aus vielen Studien, um ca. 11 % ansteigt [26]. Die klinische Relevanz dieses „Statineffekts“ wurde bisher in keiner der Primär- und Sekundärstudien berücksichtigt. Obwohl PCSK9-Antikörper hinsichtlich der Expression des LDL-Rezeptors eine Synergie mit Statinen aufweisen, kommt es zu einer Reduktion der Lp(a)-Konzentration je nach Ausgangswert im Bereich von bis zu maximal 30 %, in höheren Lp(a)-Konzentrationen (>60 mg/dl; 120 nmol/l) bis zu 16 %.

Kritisch ist anzumerken, dass mit geschicktem Marketing seit ca. 2 Jahren eine Lp(a)-Testmethode in Deutschland eingeführt wurde, die sich auf das WHO/IFCC-Referenzmaterial SRM2B bezieht (Test Tina-quant Lipoprotein(a) Gen.2 der Firma Roche Diagnostics GmbH), die allerdings ausschließlich in nmol/l kalibriert wird [23, 27]. Belege für eine bessere Praxistauglichkeit zur Risikobewertung im Vergleich zu anderen etablierten Testmethoden existieren allerdings nicht (W. März, H. Scharnagl, Graz und F. Kronenberg, Innsbruck pers. Mitteilung 2016).

Bei einem molar kalibriert gemessenen Lp(a) >75 nmol/l steigt das kardiovaskuläre Risiko deutlich an. Diese molare Einheit (Anzahl/l) könnte nur in eine Masse-Einheit (Masse/l) umgerechnet werden, falls die Konzentrationen der Lp(a)-Isoformen des Patienten bekannt sind, was in der Praxis aber nicht möglich ist. Der von der Fa. Roche in der

Gebrauchsanleitung des Testsystems angegebene Faktor 0,4167 ng/nmol entspricht der pauschalen Annahme von 20-Krangle IV-Repeats und ist daher aus wissenschaftlicher Sicht unhaltbar [28, 29].

Angesichts der Heterogenität der Lp(a)-Partikel mit den vorhandenen unterschiedlichen Kettenlängen des Apolipoprotein(a), der unterschiedlichen Lipoproteingrößen und Lipidzusammensetzung sowie der unterschiedlichen Größe des LDL-C-Anteils des Lp(a) kann dieser Umrechnungsweg nur fehlerhaft sein, was auch durch eigene Vergleichsmessungen gezeigt werden konnte. Eine Konsequenz könnte nun die Entwicklung eines Tests sein, mit dem direkt das Lp(a)-Cholesterin gemessen werden kann. Darauf basierend könnten weitere wichtige Studien durchgeführt werden, mit dem Ziel, die atherogene Potenz des LDL im Vergleich zum Lp(a) zu differenzieren.

Angesichts dieser oben genannten Hinweise sollte auch bei anderen lipidsenkenden Verfahren der LDL-C-Absenkung, wie der Lipoproteinapherese, die Lp(a)-Konzentration mitbestimmt werden, um die therapeutische Effektivität des Verfahrens zu präzisieren. Aus diesem Grund wird der wissenschaftliche Beirat des Deutschen Aphereseregisters (DLAR) eine weitere Auswertung aus den aktuellen Daten veranlassen [30].

Fazit

Zusammenfassend ist es für zukünftige Studien und bestehende Register, die eine Lipidtherapie miteinfassen, daher ratsam, dass die Lp(a)-Konzentration mitbestimmt wird. Erst dadurch können mögliche Einflüsse des Lp(a)-LDL-Cholesterins auf die gesamte LDL-C-Konzentration erkannt werden. Diese sollten dann entsprechend in die Bewertung des therapeutischen Erfolges mit einfließen. Für die Indikationsstellung zur Lipoproteinapherese bei Lp(a)-Hyperlipoprote-

* IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial

** Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk

‡ GLObal Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by IntraVascular Ultrasound

inämie mit progredienter Gefäßerkrankung ist für die Praxis eine Äquivalenz von 60 mg/dl und 120 nmol/l als Grenzwert anzunehmen [28, 31]. Von den kommerziellen Laboreinrichtungen in Deutschland ist dringlich zu verlangen, dass die Lp(a)-Befunde entsprechend der jeweils eingesetzten Kalibrierung als Masse oder molare Einheit ausgegeben werden, ohne verfälschende Umrechnungen vorzunehmen.

Literatur

- Chen Z, Peto R, Collins R et al. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ*. 1991;303:276-282
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-444
- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004;160:407-420
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-3490a
- Ference BA, Yoo W, Alesh I et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2631-2639
- Soran H, Dent R, Durrington P. Evidence-based goals in LDL-C reduction. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:237-248
- Fulcher J, O'Connell R et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-1405
- Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532-2561
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397
- Laufs U, Custodis F, Werner C. PCSK9 inhibitors: Recommendations for patient selection. *Herz*. 2016;41:296-306
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J*. 2016;173:94-101
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801
- https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2517/2016-03-09_AM-RL-XII_Evolocumab_2015-09-15-D-181_BAnz.pdf
- https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2676/2016-08-04_AM-RL-III_Alirocumab_BAnz.pdf
- Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest*. 1955;34:1345-1353
- Carlson K. Lipoprotein fractionation. *J Clin Pathol Suppl (Assoc Clin Pathol)*. 1973;5:32-37
- Seman LJ, Breckenridge WC. Isolation and partial characterization of apolipoprotein (a) from human lipoprotein (a). *Biochem Cell Biol*. 1986;64:999-1009
- Berg K. A new serum type system in man--the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1963;59:369-82
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381
- Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem*. 2002;48:236-254
- Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM et al. Use of a reference material proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein(a). *Clin Chem*. 2000;46:1956-1967
- Chapman MJ, Goldstein S, Lagrange D et al. A density gradient ultracentrifugal procedure for the isolation of the major lipoprotein classes from human serum. *J Lipid Res*. 1981;22:339-358
- Fless GM, Zum Mallen ME, Scanu AM. Physicochemical properties of apolipoprotein(a) and lipoprotein(a-) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein (a). *J Biol Chem*. 1986;261:8712-8718
- Yeang C, Hung MY, Byun YS et al. Effect of therapeutic interventions on oxidized phospholipids on apolipoprotein B100 and lipoprotein(a). *J Clin Lipidol*. 2016;10:594-603
- Dati F, Tate JR, Marcovina SM et al. First WHO/IFCC International Reference Reagent for Lipoprotein(a) for Immunoassay--Lp(a) SRM 2B. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:670-676
- Klingel R, Heibges A, Fassbender C et al. Prevention of cardiovascular complications in patients with Lp(a)-hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular disease by long-term lipoprotein apheresis according to German national guidelines. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2017;12:38-43
- McConnell JP, Guadagno PA, Dayspring TD et al. Lipoprotein(a) mass: a massively misunderstood metric. *J Clin Lipidol*. 2014;8:550-553
- Schettler VJ, Neumann CL, Peter C et al (2017) The German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR) - almost 5 years on. *Clin Res Cardiol Suppl* 12: 44-49
- Schettler VJ, Roeseler E, Thode C et al. Lp(a)-Masse versus Lp(a)-Partikelanzahl - Differenzierung der Indikation zur Lipoproteinapherese bei erhöhtem Lp(a) durch unterschiedliche Messmethoden. *CardioVasc*. 2015;5:41-43



PD Dr. Volker J.J. Schettler
Nephrologisches Zentrum
Göttingen GbR
An der Lutter 24
37075 Göttingen
v.schettler@nz-goe.de

E. Roeseler

Zentrum für Nieren-, Hochdruck- und Stoffwechselerkrankungen, Hannover, Deutschland

C. Platzer, C. Thode

amedes MVZ wagnerstibbe für Laboratoriumsmedizin, medizinische Mikrobiologie und Immunologie Göttingen

E. Schettler

BRAVE – Benefit for Research on Arterial Hypertension, Dyslipidemia and Vascular Risk and Education e.V., Göttingen

P. Grützmacher

Medizinische Klinik II, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt

U. Julius

Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

R. Klingel

Apherese Forschungsinstitut, Köln für den Wissenschaftlichen Beirat des Deutschen Lipoproteinapherese Registers (DLAR)

für den Wissenschaftlichen Beirat des Deutschen Lipoproteinapherese Registers (DLAR)