



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung

Zusammenfassende Dokumentation
zum Bewertungsverfahren
des Unterausschusses
„Ärztliche Behandlung“ des
Gemeinsamen Bundesausschusses
Stand: 19. Juni 2008

Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Auf dem Seidenberg 3a

53721 Siegburg

Tel.: 02241 9388-0

ÜBERSICHT ABSCHNITTE A, B UND C

A	TRAGENDE GRÜNDE UND BESCHLUSS	
1	Rechtsgrundlagen	1
2	Eckpunkte der Entscheidung	1
2.1	Angaben zur Methode	1
2.2	Ausgangspunkt und besondere Fragestellung	1
2.3	Nutzen und Notwendigkeit der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung	2
2.4	Wirtschaftlichkeit der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung	3
2.5	Gesamtbewertung der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung (Abwägung)	4
3	Fazit	5
4	Beratungsverlauf	6
5	Anhang	7
5.1	Antrag zur Beratung der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung	7
5.2	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger	7
5.3	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt	8
5.4	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses	9
5.5	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V	10
5.6	Veröffentlichung des Beschlusses im BAnz	11
B	SEKTORÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT DER APHERESE BEI ISOLIRTER Lp(a)-ERHÖHUNG	
1	Vorwort	1
2	Aufgabenstellung und Ablauf des Verfahrens	2
3	Medizinische Grundlagen	3
4	Zu beratende Indikation	5
5	Rechtliche Implikationen bei seltenen Erkrankungen	6
6	Auswertung der Stellungnahmen	8
7	Sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der Medizinischen Notwendigkeit der Apherese bei isolierter Erhöhung von Lp(a)	10

7.1	Gibt es Belege für den kausalen Zusammenhang von isolierter Lp(a)-Erhöhung und Erkrankung (z. B. KHK)?	10
7.2	Wie häufig ist die isolierte Lp(a)-Erhöhung?	19
7.3	Ist eine systematische Nutzenbewertung durch den G-BA im Lichte der Rechtsprechung möglich?	20
8	Fazit	21
9	Anhang	23
9.1	Beratungsantrag gemäß § 135 Abs. 1 SGB V	23
9.2	Stellungnahme der Stabsstelle Methodik des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 01.12.2005	25
9.3	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen zur Veröffentlichung des Beratungsthemas	48
9.4	Synopse der eingegangenen Stellungnahmen zur Veröffentlichung des Beratungsthemas durch die Themengruppe	49
9.5	Recherchestrategie	63
9.6	Flussdiagramm: Literatursauswahlprozess	66
9.7	Im Entscheidungsprozess berücksichtigte Publikationen	67
9.8	Im Entscheidungsprozess nicht berücksichtigte Publikationen	78
9.9	Seltenheit einer Erkrankung und Implikationen für eine wissenschaftliche Betrachtung einer isolierten Lp(a)-Erhöhung	131
C	ABWÄGUNGSPROZESS ÜBER DIE APHERESE BEI ISOLIERTER Lp(a)-ERHÖHUNG IN DER VERTRAGSÄRZTLICHEN VERSORGUNG	
1	Beschreibung des Verfahrens	1
2	Nutzen und Notwendigkeit der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung	3
3	Wirtschaftlichkeit der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung	4
4	Gesamtbewertung der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung (Abwägung)	4
5	Anhang	6
5.1	Orientierende Nachrecherche zum Nutzen der Lp(a)-Apherese	6
5.2	Orientierende Literaturerfassung zur Sicherheit der Lp(a)-Apherese	7
5.3	Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas	7
5.4	Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas	10
5.5	Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 8a SGB V	11

A TRAGENDE GRÜNDE UND BESCHLUSS

INHALTSVERZEICHNIS

1	Rechtsgrundlagen	1
2	Eckpunkte der Entscheidung	1
2.1	Angaben zur Methode	1
2.2	Ausgangspunkt und besondere Fragestellung	1
2.3	Nutzen und Notwendigkeit der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung	2
2.4	Wirtschaftlichkeit der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung	3
2.5	Gesamtbewertung der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung (Abwägung)	4
3	Fazit	5
4	Beratungsverlauf	6
5	Anhang	7
5.1	Antrag zur Beratung der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung	7
5.2	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger	7
5.3	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt	8
5.4	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses	9
5.5	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V	10
5.6	Veröffentlichung des Beschlusses im BAnz	11

1 Rechtsgrundlagen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Die Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung ist nicht Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung. Der Bundesausschuss Ärzte / Krankenkassen als Rechtsvorgänger des G-BA hatte sich mit Beschluss vom 24. März 2003 gegen eine Aufnahme der Indikation „LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein(a)-Erhöhung“ in die vertragsärztliche Versorgung ausgesprochen, da der Nutzenbeleg zu dieser Indikation nicht valide geführt werden konnte.

Da von Sachverständigen die Apherese bei bestimmten Patienten als einzige und ggf. lebensrettende Therapie angesehen wurde und der Krankheitswert einer isolierten Lp(a)-Erhöhung nach wie vor unklar war, beantragte die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) am 19.01.2006 die Apherese bei dieser Indikation erneut zu überprüfen. Die Überprüfung der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung [Lp(a)-Apherese] im G-BA erfolgte auf der Grundlage des § 135 Abs. 1 SGB V.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der Lp(a)-Apherese berücksichtigt die Ergebnisse des Themengruppenberichtes, die Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen einschließlich der Stellungnahme der Bundesärztekammer (BÄK) und den Bericht des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung“.

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Angaben zur Methode

Das Lipoprotein(a) [Lp(a)] kann isoliert oder im Rahmen von kombinierten Fettstoffwechselstörungen im Blut erhöht sein.

Die Apherese ist ein Verfahren der extrakorporalen Blutreinigung, bei dem das Blut in der Regel in seine zellulären und plasmatischen Komponenten (rote Blutzellen, weiße Blutzellen, Blutplättchen und Plasma) aufgetrennt wird und eine oder mehrere dieser Komponenten bzw. Blutbestandteile aus dem Blut entfernt werden.

Zur Entfernung des Lp(a) kann die Immunadsorption verwendet werden. Prinzip der Immunadsorption ist die Entfernung von Proteinen bzw. Lipoprotein aus dem Plasma.

2.2 Ausgangspunkt und besondere Fragestellung

Ausgang der Beratung war das Ergebnis der Bewertung des G-BA von 2002, nach der kein kausaler Zusammenhang zwischen isolierter Erhöhung des Lp(a) und schweren kardio-

vaskulären Erkrankungen nachgewiesen werden konnte, was zur Ablehnung der Methode bei dieser Indikation führte. Vor diesem Hintergrund prüfte der G-BA in der aktuellen Beratung zunächst, ob dieser kausale Zusammenhang in der Zwischenzeit gesichert werden konnte und führte hierzu eine erneute Recherche durch.

2.3 Nutzen und Notwendigkeit der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung

In großen epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Lp(a)-Erhöhung in Kombination mit gleichzeitiger LDL-Cholesterin-Erhöhung ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist. Es liegen jedoch weiterhin keine validen Studien vor, die eine solche Risikoerhöhung durch eine isolierte Lp(a)-Erhöhung, d. h. ohne eine gleichzeitig vorliegende Erhöhung des LDL-Cholesterins belegen könnten. Die Ergebnisse der durchgeführten Recherche stützen allerdings die These, dass eine kausale Beziehung zwischen stark erhöhten Lp(a)-Werten und schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen besteht. Einschränkend ist festzustellen, dass dieser beobachtete Zusammenhang in Relation zu bekannten anderen Risiken deutlich schwächer ist und demzufolge lediglich als Hinweis und nicht als Nachweis für die kausale Beziehung gelten kann.

In den durch den G-BA durchgeführten Recherchen konnten auch weiterhin keine kontrollierten Studien oder Fallserien identifiziert werden, in denen nachgewiesen wird, dass die Apheresebehandlung einer isolierten Lp(a)-Erhöhung zu einer Beeinflussung von kardiovaskulären Endpunkten führt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas wurden auf ausdrückliche Nachfrage des G-BA in Bezug auf die Wirksamkeit und den Nutzen der Apherese bei der isolierten Lp(a)-Erhöhung zwar Erfolgsmeldungen aus der Patientenversorgung mitgeteilt, jedoch keine verwertbaren vollpublizierten Studien benannt.

Auch wenn es sich bei der isolierten Lp(a)-Erhöhung um eine seltene Erkrankung handelt, ist für Behandlungsoptionen grundsätzlich Erkenntnismaterial möglichst hoher Evidenz zu fordern, im Idealfall randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), die auch angesichts relativ niedriger Fallzahlen durchgeführt werden könnten. Solche Studien liegen derzeit jedoch nicht vor. Auch wenn die praktische Durchführbarkeit von RCTs aufgrund der Seltenheit der Erkrankung hier in Frage gestellt wird, bleibt festzuhalten, dass andere kontrollierte Studien oder zumindest Fallserien zweifellos durchführbar sind.

Ein Hinweis auf den Nutzen der Apherese bei isolierter Erhöhung der Lp(a)-Werte kann derzeit lediglich in Form eines Analogschlusses abgeleitet werden. Wenn die Apherese durch Absenkung von stark erhöhten LDL-Werten wirkt, wirkt sie wahrscheinlich auch bei Lp(a) Erhöhung, sofern Lp(a) ein unabhängiger Risikofaktor ist. Dieser Hinweis kommt aus den o. g. epidemiologischen Studien. Weiterhin sind die Hinweise in den eingegangenen Stellungnahmen zu berücksichtigen, die allerdings nicht mit verwertbaren klinischen Daten abgesichert sind. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Themengruppe und des Berichtes des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vom 25.07.2003 (abrufbar unter: www.g-ba.de) besteht nach Auffassung des G-BA kein Zweifel daran, dass die Apheresebehandlung technisch geeignet ist, eine Senkung der erhöhten Lipoproteine im Blut, zu denen auch das Lp(a) gehört, herbeizuführen.

Der G-BA hatte vor dem Hintergrund, dass lediglich Hinweise auf den Nutzen der Lp(a)-Apherese vorliegen, in seinen Beratungen in besonderem Maße auch die Kenntnisse über mögliche Risiken oder Folgeschäden der Apherese einzubeziehen. Diese sind grundsätzlich bei allen extrakorporalen Blutreinigungsverfahren vergleichbar. Ein aktueller Health Techno-

logy Assessment (HTA) aus Kanada zur HELP-LDL-Apherese von 2007¹ ergab, dass Nebenwirkungen typischerweise mild und vorübergehend waren. In Studien, die quantitative Informationen enthielten, betrug die Rate 2,9 bis 5,1 %. Im Allgemeinen sind die Nebenwirkungen bei der Apherese im Vergleich zur Dialyse oder Plasmapherese deutlich seltener und weniger schwerwiegend. Es konnten im Stellungnahmeverfahren und in einer eigenen orientierenden Recherche des GBA (s. Abschnitt C, Kapitel 5.2: Orientierende Literaturerfassung zur Sicherheit der Lp(a)-Apherese) keine Hinweise gefunden werden, dass die Lp(a)-Apherese ein spezifisches und erhöhtes Schadenspotenzial im Vergleich zur LDL-Apherese besitzt.

Eine trotz Ausschöpfung aller etablierten Therapieoptionen progrediente kardiovaskuläre Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung) kann den Charakter einer lebensbedrohlichen Erkrankung haben. Aus diesem Grund sieht der G-BA in diesen Fällen eine hohe medizinische Behandlungsnotwendigkeit als gegeben an und hält es für gerechtfertigt, auch eine Therapieoption in Betracht zu ziehen, die nicht in dem wünschenswerten Umfang belegt ist. Die weitgehende Absenkung der Anforderung an das Evidenzniveau für die Nutzenbewertung der Apherese der isolierten Lp(a)-Erhöhung ist daher nach Auffassung des G-BA in dieser speziellen Konstellation gerechtfertigt.

Dieses Vorgehen erfolgt in Übereinstimmung mit den Vorgaben von § 20 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO), wonach es bei der Nutzenbewertung bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen unmöglich oder unangemessen sein kann, Studien der höchsten Evidenzstufen durchzuführen oder zu fordern. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch – auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit – zum Schutz der Patienten umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe 1 abgewichen wird. Dafür ist der potenzielle Nutzen einer Methode insbesondere gegen die Risiken der Anwendung beim Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen.

2.4 Wirtschaftlichkeit der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der Lp(a)-Apherese ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne Lp(a)-Apherese sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der Lp(a)-Apherese für die Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der Apheresebehandlung isolierter Lp(a)-Erhöhung nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden. Die in den Stellungnahmen vorgetragenen ökonomischen Aspekte zur Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung beruhen auf Annahmen. Valide und repräsentative Aussagen lassen sich aus diesen Annahmen jedoch nicht ableiten.

¹ Ontario Health Technology Advisory Committee. Low-density lipoprotein apheresis. Toronto: Ontario, 2007. S. 1-100.

2.5 Gesamtbewertung der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung (Abwägung)

In seinem Abschlussbericht kam der Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen 2003 zu dem Fazit: „Derzeit ist nicht zuverlässig belegt, dass eine kausale Beziehung zwischen der Lp(a)-Erhöhung und der Koronaren Herzkrankheit besteht und dass Lp(a) einen unabhängigen Risikofaktor darstellt. Die therapeutische Hämapherese muss als experimentelle Therapie bei einer schweren isolierten Lp(a)-Erhöhung betrachtet werden.“ Eine Aufnahme dieser Indikation in den Leistungskatalog der GKV wurde daher abgelehnt.

Mittlerweile liegen zwar deutlichere Hinweise für einen Kausalzusammenhang der schwereren isolierten Erhöhung des Lp(a) mit kardiovaskulären Erkrankungen, aber weiterhin kein eindeutiger Nutzenbeleg für die Apheresebehandlung bei isolierter Erhöhung des Lp(a) vor. Nach Abwägung aller vorliegenden Informationen hält der G-BA die Aufnahme der Apheresebehandlung bei isolierter Erhöhung des Lp(a) in die vertragsärztliche Versorgung unter folgenden eng definierten Voraussetzungen trotzdem für gerechtfertigt, die sämtlich erfüllt sein müssen:

- es liegt eine progrediente kardiovaskuläre Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung) vor,
- es ist mit dem Einsatz der etablierten Behandlungsmethoden nicht gelungen, die Progression der Erkrankung zu stoppen,
- es liegt ein stark erhöhter Lp(a)-Wert von über 60 mg/dl vor und
- eine fachkundige Kommission hat unter Berücksichtigung aller relevanten Informationen und Befunde eine Einzelfallprüfung vorgenommen und auf Basis einer individuellen Nutzen-Schaden-Abwägung eine positive Empfehlung für den Einsatz der Methode beim betreffenden Patienten abgegeben.

Der G-BA geht davon aus, dass in diesen Fällen der zu erwartende Nutzen der Apherese bei isolierter Erhöhung des Lp(a) das Schadenspotenzial überwiegt. Angesichts der Einschätzung, dass in der beschriebenen Konstellation eine als lebensbedrohlich einzustufende Erkrankung vorliegt, für die keine Therapiealternativen vorliegen, ist nach Auffassung des G-BA für die betroffenen Patienten die Therapieoption mittels Apherese zu eröffnen.

Da die Höhe des Lp(a)-Blutspiegels mit kardiovaskulären Ereignisraten korreliert, ist die Festlegung eines Schwellenwerts erforderlich. Basierend auf den ausgewerteten epidemiologischen Studien und den Angaben der Experten aus dem Stellungnahmeverfahren anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas wird der Schwellenwert auf 60 mg/dl festgelegt. Die Höhe des Lp(a)-Blutspiegels allein reicht nicht aus, um die Indikation zur Lp(a)-Apherese stellen zu können, da er keinen sicheren Krankheitswert besitzt. Dies lässt sich im Wesentlichen auf die verschiedenen Isoformen des Lp(a), die nach Auffassung von Experten nicht alle in gleichem Maße krankheitsauslösend sind, zurückführen. Deshalb muss neben dem Überschreiten des definierten Schwellenwerts gleichzeitig die Progredienz einer kardiovaskulären Erkrankung gefordert werden.

Zur Sicherung der Indikationsqualität sollen Einzelfallentscheidungen im Rahmen des etablierten KV-Kommissionsverfahren getroffen werden, wie sie bereits für die in der vertragsärztlichen Versorgung erbringungsfähigen LDL-Apheresen angewandt werden. Dieses Vorgehen ist einerseits notwendig, da die Lp(a)-Apherese eine eingreifende und den Patienten kontinuierlich belastende Intervention ist und andererseits eine relative Unsicherheit hinsichtlich des Nutzens der Lp(a)-Apherese besteht. Daher ist die Indikation zusätzlich an Hand der

Progredienz der begleitenden kardiovaskulären Erkrankungen im Rahmen der Abwägung des Gesamtrisikoprofils für jeden Patienten individuell durch die KV-Kommissionen zu prüfen.

In Ergänzung zu den in Anlage I Nr. 1 § 3 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung festgelegten Maßnahmen zur Dokumentation der Indikationsstellung und des Behandlungsverlaufes sollen im Sinne von § 135 Abs. 1 SGB V auch die Anzahl der durch die beratenden KV-Kommissionen geprüften Anträge indikationsbezogen erfasst und an den G-BA weitergegeben werden.

Da dem G-BA für die kommenden 3 Jahre keine Publikationen angekündigt sind und für die Beurteilung der im Vordergrund stehenden kardiovaskulären Endpunkte eine hinreichend lange Beobachtungszeit benötigt wird, kommt auch eine Aussetzung der Beschlussfassung des G-BA nach § 21 Abs. 4 VerfO nicht in Frage. Der G-BA fordert die Leistungserbringer allerdings in einem gesonderten Beschluss auf, möglichst rasch die Grundlage für die Gewinnung aussagekräftiger wissenschaftlicher Daten zum Nutzen der Methode zu schaffen und behält sich vor, im Bedarfsfall hier auch nochmals selbst tätig zu werden.

3 Fazit

In Abwägung aller vorliegenden Erkenntnisse kann nach Auffassung des G-BA die Lp(a)-Apherese unter den im Beschluss definierten Voraussetzungen in die vertragsärztliche Versorgung der GKV aufgenommen werden.

4 Beratungsverlauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
	19.01.2006	Antrag der KBV zur Beratung der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
G-BA	18.04.2006	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens
	17.06.2006	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger
TG*	14.01.2008	Fertigstellung des Berichts der Themengruppen zu Nutzen und medizinischer Notwendigkeit der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung
UA ÄB**	28.02.2008	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach § 91 Abs. 8a SGB V (Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme für die Bundesärztekammer)
UA ÄB**	24.04.2008	Beratung und Empfehlung an Beschlussgremium zur Integration der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
G-BA	15.05.2008	Beratung zur Integration der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
UA ÄB**	21.05.2008	Abschließende Beratung zur Integration der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
G-BA	19.06.2008	Beschlussfassung zur Integration der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung

*Themengruppe

**Unterausschuss Ärztliche Behandlung

5 Anhang

5.1 Antrag zur Beratung der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung

Der Antrag der KBV zur Beratung der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V vom 19. Januar 2006 ist im Bericht der Themengruppe abgebildet (s. Abschnitt B Kapitel 9.1 der Zusammenfassenden Dokumentation).

5.2 Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger

BAnz 2006, Nr. 111 (S. 4466) vom 17.06.2006.

Bekanntmachungen

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung [1448 A]
des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 Abs. 5
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
über weitere Beratungsthemen
zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
Vom 24. Mai 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag in § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden darf.

Der Gemeinsame Bundesausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 18. April 2006 wird das folgende Thema indikationsbezogen beraten:

„Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Stellungnahmen zu o. g. Themen sind anhand eines Fragenkataloges innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form einzureichen und themenbezogen an folgende Adresse zu senden:

für Lp(a)-Apherese LpA@g-ba.de

Die Fragenkataloge sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses auf Anfrage:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Geschäftsführung
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Siegburg, den 24. Mai 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
Dr. Hess

5.3 Veröffentlichung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt

Deutsches Ärzteblatt, 2006: 103 (28-29), A 1995.

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 Abs. 5 SGB V über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1. SGB V

vom 18. April 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag in § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss darüber, ob eine neue Methode ambulant zulasten der GKV verordnet werden darf.

Der Gemeinsame Bundesausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 18. April 2006 wird das folgende Thema indikationsbezogen beraten:

„Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizini-

schen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Stellungnahmen zu o. g. Themen sind anhand eines Fragenkataloges innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form einzureichen und themenbezogen an folgende Adresse zu senden:

für Lp(a)-Apherese LpA@g-ba.de

Die Fragenkataloge sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses auf Anfrage:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Geschäftsführung
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Siegburg, den 24. Mai 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Dr. Hess

5.4 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

**Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der
Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:
Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung**

Vom 19. Juni 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2008 beschlossen, die Anlage I der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. S. 1523), zuletzt geändert am 13. März 2008 (BAnz. S. 1950), in Nummer 1 wie folgt zu ändern:

I. In § 3 Satz 1 wird nach den Wörtern „werden kann“ ein Komma gesetzt und nach einem Absatz der folgende dritte Spiegelstrich angefügt:

- „- mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen).“

II. Am Ende von § 5 Abs. 1 Satz 1 wird folgender Absatz eingefügt:

„Die beratenden Kommissionen der Kassenärztlichen Vereinigungen übermitteln jedes Jahr im ersten Quartal die folgenden Daten des Vorjahres über die Kassenärztliche Bundesvereinigung an die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA):

- Anzahl der Erst- und Folgeanträge pro Indikation,
- Anzahl der abgelehnten und der angenommenen Anträge pro Indikation.“

Der bisherige Satz 2 wird Absatz 3 und der bisherige Absatz 2 wird Absatz 4.

III. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe werden auf der Internetseite des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Siegburg, den 19. Juni 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

5.5 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

25. Juli 2008

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Auf dem Seidenberg 3 a
53721 Siegburg

REFERAT 213
BEARBEITET VON Walter Schmitz
HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn

Vorab per FAX: 02241 - 938835

Gemeinsamer Bundesausschuss				
Original:	<i>F. D. Bonn 8-9/08</i>			
Kopie:	<i>Walter Schmitz</i>			
Eingang:	25. Juli 2008 <i>25.9.</i>			
Vors.	GF	M-VL	QS-V	AM
	<i>P/D</i>	Recht	FB-Med.	Verw.

TEL +49 (0)228 99 441-3103
+49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de
www.bmg.bund.de

Bonn, 23. Juli 2008
213 - 44746 - 33

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 Abs. 5 SGB V vom 19. Juni 2008 zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung; hier: Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte Beschluss nach § 91 Abs. 5 SGB V zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

i. V. J. Tautz
Dr. Langenbacher

5.6 Veröffentlichung des Beschlusses im BAnz

BAnz Nr. 138 (S. 3321) vom 11.09.2008

■ Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung [1710 A]
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie
Methoden vertragsärztliche Versorgung:
Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung**

Vom 19. Juni 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2008 beschlossen, die Anlage I der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. S. 1523), zuletzt geändert am 13. März 2008 (BAnz. S. 1950), in Nummer 1 wie folgt zu ändern:

I.

In § 3 Satz 1 wird nach den Wörtern „werden kann“ ein Komma gesetzt und nach einem Absatz der folgende dritte Spiegelstrich angefügt:

„– mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen).“

II.

Am Ende von § 5 Abs. 1 Satz 1 wird folgender Absatz eingefügt:

„Die beratenden Kommissionen der Kassenärztlichen Vereinigungen übermitteln jedes Jahr im ersten Quartal die folgenden Daten des Vorjahres über die Kassenärztliche Bundesvereinigung an die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA):

- Anzahl der Erst- und Folgeanträge pro Indikation,
- Anzahl der abgelehnten und der angenommenen Anträge pro Indikation.“

Der bisherige Satz 2 wird Absatz 3 und der bisherige Absatz 2 wird Absatz 4.

III.

Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe werden auf der Internetseite des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Siegburg, den 19. Juni 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

B SEKTORÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung

Bericht der Themengruppe des
Gemeinsamen Bundesausschusses zur
sektorübergreifenden Bewertung von
Nutzen und medizinischer Notwendigkeit
der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung

Stand: 14. Januar 2008

Themengruppe „Lp(a)-Apherese“
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Tel.: 02241 9388-0

INHALTSVERZEICHNIS

1	Vorwort	1
2	Aufgabenstellung und Ablauf des Verfahrens	2
3	Medizinische Grundlagen	3
4	Zu beratende Indikation	5
5	Rechtliche Implikationen bei seltenen Erkrankungen	6
6	Auswertung der Stellungnahmen	8
7	Sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der Medizinischen Notwendigkeit der Apherese bei isolierter Erhöhung von Lp(a)	10
7.1	Gibt es Belege für den kausalen Zusammenhang von isolierter Lp(a)-Erhöhung und Erkrankung (z. B. KHK)?	10
7.1.1	Informationsgewinnung	10
7.1.2	Auswertung der Stellungnahmen	11
7.1.3	Auswertung der wissenschaftlichen Literatur	11
7.2	Wie häufig ist die isolierte Lp(a)-Erhöhung?	19
7.3	Ist eine systematische Nutzenbewertung durch den G-BA im Lichte der Rechtsprechung möglich?	20
8	Fazit	21
9	Anhang	23
9.1	Beratungsantrag gemäß § 135 Abs. 1 SGB V	23
9.2	Stellungnahme der Stabsstelle Methodik des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 01.12.2005	25
9.2.1	Anlage 1 zur Stellungnahme der Stabsstelle Methodik des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 01.12.2005: Im 2. Screening ausgeschlossene Studien	28
9.2.2	Anlage 2 zur Stellungnahme der Stabsstelle Methodik des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 01.12.2005: Im 2. Screening eingeschlossene Studien	32
9.2.3	Anlage 3 zur Stellungnahme der Stabsstelle Methodik des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 01.12.2005: Studien für die Entscheidungsfindung	43
9.3	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen zur Veröffentlichung des Beratungsthemas	48
9.4	Synopse der eingegangenen Stellungnahmen zur Veröffentlichung des Beratungsthemas durch die Themengruppe	49
9.5	Recherchestrategie	63
9.6	Flussdiagramm: Literatúrauswahlprozess	66

9.7	Im Entscheidungsprozess berücksichtigte Publikationen	67
9.7.1	Ergebnisliste: Teil A	67
9.7.2	Studienauswertungen	69
9.8	Im Entscheidungsprozess nicht berücksichtigte Publikationen	78
9.8.1	Ergebnisliste (Teil B)	78
9.8.2	Studienauswertungen	111
9.9	Seltenheit einer Erkrankung und Implikationen für eine wissenschaftliche Betrachtung einer isolierten Lp(a)-Erhöhung	131

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Studien zur Fragestellung kausaler Zusammenhang Lp(a)-Erhöhung und Erkrankung	16
Tabelle 2:	Kurzauswertung der Studien, die bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt wurden.	69
Tabelle 3:	Kurzauswertung der Studien, die bei der Entscheidungsfindung nicht berücksichtigt wurden	111

1 Vorwort

Der vorliegende Bericht der Themengruppe des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bezieht sich auf die „Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung“

Die Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung ist bisher nicht Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung. Therapeutische Apheresen (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung) wurden bereits früher auf Antrag des AOK-Bundesverbandes vom 13. September 2001 im Bundesausschuss gemäß § 135 Abs. 1 SGB V auf ihren Nutzen, ihre medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit überprüft. Im Zeitraum März 2002 bis März 2003 wurde detailliert indikationsbezogen beraten. Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit dieser Therapie konnten bei der Indikation „LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein (a)-Erhöhung“, auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden nach damaligem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht als valide belegt angesehen werden. Der Bundesausschuss hatte daher mit Beschluss vom 24. März 2003 eine Anerkennung für die Indikation „LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein (a)-Erhöhung“ für die vertragsärztliche Versorgung nicht ausgesprochen.

Da der Krankheitswert einer isolierten Lp(a)-Erhöhung nach wie vor unsicher war, andererseits von manchen Sachverständigen die Apherese bei bestimmten Patienten als einzige und ggf. lebensrettende Therapie angesehen wurde, beantragte die KBV am 19.01.2006 die Apherese bei dieser Indikation erneut zu überprüfen.

2 Aufgabenstellung und Ablauf des Verfahrens

Durch den Gemeinsamen Bundesausschuss ist die Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden vorzunehmen,

- a) für Richtlinien nach § 137c SGB V und
- b) für Richtlinien nach § 92 SGB V, soweit zu deren Erstellung
 - neue Methoden nach § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V,
 - bereits erbrachte Leistungen nach § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V oder
 - Heilmittel nach § 138 SGB Vzu bewerten sind.

Die Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) legt hierzu in Abschnitt C den Ablauf der Beratungen für eine sektorübergreifende Methodenbewertung fest, beschreibt die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der sektorbezogen durchzuführenden Bewertung der Wirtschaftlichkeit und sieht als Basis für die Entscheidungen des G-BA eine Beurteilung der Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

Mit Datum vom 19. Januar 2006 stellte die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) einen Antrag auf Beratung der „**Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a) Erhöhung**“ für den vertragsärztlichen Bereich gemäß § 135 Abs. 1 SGB V.

Auf Basis der gültigen Geschäfts- und Verfahrensordnung leitete der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 18. April 2006 die Beratungen ein und veröffentlichte das Beratungsthema und einen Hinweis auf die Möglichkeit zur Stellungnahme im Bundesanzeiger und im Deutschen Ärzteblatt.

Eine Themengruppe des G-BA wurde eingerichtet, um die Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung vorzunehmen, die beim Gemeinsamen Bundesausschuss anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen auszuwerten und zusammenfassend und sektorübergreifend über Nutzen und Notwendigkeit der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung gegenüber den zuständigen Gremien des G-BA zu berichten.

Die Beratungen in der Themengruppe wurden zwischen Juli 2006 und Dezember 2007 geführt. Der Bericht der Themengruppe wurde am 14. Januar 2008 fertig gestellt und nach redaktioneller Nachbereitung an die zuständigen Beschlussgremien weitergeleitet.

3 Medizinische Grundlagen

Zur Darstellung der medizinischen Grundlagen und der Abgrenzung der verschiedenen Aphereseverfahren von dem hier zu beratenden Plasmaphereseverfahren zur Lipidsenkung wird auf den Abschlussbericht des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vom 25.07.2003, Kapitel 6.1 bis 6.5 ab Seite 24 verwiesen.

Zum Stellenwert einer Apheresebehandlung bei Lp(a)-Erhöhung wurde im damaligen Bericht auf Seite 175 ff. ausgeführt:

„Einordnung in die aktuelle Diskussion

In den gültigen Richtlinien des Bundesausschusses zur LDL-Apherese ist Lp(a) als einer derjenigen Faktoren angegeben, die bei der Gesamtbeurteilung des Risikoprofils der Patienten Berücksichtigung finden sollen. Wird nach den Richtlinien eine LDL-Apherese genehmigt und durchgeführt, so wird durch die Apherese gleichzeitig mit dem LDL auch Lp(a) gesenkt. Die richtlinienkonforme LDL-Apherese bezieht sich jedoch primär auf eine Senkung der Hypercholesterinämie. Eine isolierte Lp(a)-Erhöhung ist nach den derzeit gültigen Richtlinien keine hinreichende Voraussetzung für eine LDL-Apherese (Beratungsgegenstand: s. Kapitel 4).

Demgegenüber wird seit einigen Jahren von einigen Apheresezentren die Auffassung vertreten, eine Lp(a)-Erhöhung sei ein eigenständiger Risikofaktor und daher müsse auch die isolierte Lp(a)-Erhöhung als Indikation für eine Apherese anerkannt werden.

Da die Rolle des Lp(a) als Kofaktor im Risikoprofil eines Patienten mit Hypercholesterinämie in den gegenwärtigen Bundesausschuss-Richtlinien bereits berücksichtigt wird, bezieht sich die aktuelle Beratung des Ausschusses gezielt auf die schwere isolierte Erhöhung des Lipoprotein(a) ohne Vorliegen anderer gesicherter Risikofaktoren für atherosklerotische Erkrankungen, insbesondere ohne LDL-Erhöhung.

Hintergrund, Epidemiologie und Diagnostik

Das Lipoprotein(a) wurde 1963 von K. Berg identifiziert und in epidemiologischen Fall-Kontroll- und Kohortenstudien mit einem erhöhten Risiko für die koronare Herzerkrankung in Verbindung gebracht.

Lipoprotein(a) ist ein Lipoprotein-Partikel, das aus einem Apoprotein(a)-Anteil besteht, der über eine Disulfid-Brücke an das Apolipoprotein-B-Ende eines LDL-Partikels gebunden ist. Es ist ein so genanntes Prä-Beta-1-Lipoprotein, dessen physiologische Funktion bis heute unklar ist. Die Höhe des individuellen Lipoprotein(a)-Spiegels ist über Apoprotein(a)-Genvarianten genetisch determiniert, Lipoprotein(a) ist jedoch auch akut bei entzündlichen Prozessen auf das ca. Zweifache des Normalwertes erhöht.

Der mittlere Lp(a)-Spiegel in der weißen Bevölkerung betrug in einer größeren prospektiven Studie 8,8 mg/dl [Kronenberg F 1999]. Ein Wert unter 30 mg/dl gilt als nicht erhöht. Der Referenzwert von > 30 mg/dl für die Erhöhung des Lp(a) basiert nicht auf dem ursächlichen Nachweis pathologischer Effekte, sondern auf Konsensusempfehlungen. In den US-amerikanischen Empfehlungen des National Cholesterol Education Programme (NCEP) wird das Lp(a) lediglich als möglicher Risikofaktor für KHK genannt [NCEP 2001]. Der Grenzwert für eine Lp(a)-Erhöhung von 30 mg/dl in den Empfehlungen der International Task Force für Prevention of Coronary Heart Disease [www.chd-taskforce.com] basiert auf Studien, die ein erhöhtes KHK-Risiko bei Menschen mit einem Lp(a) > 30 mg/dl konstatierten, ohne die Kausalität nachzuweisen.

Die Lipoprotein(a)-Spiegel werden laborchemisch mit unterschiedlichen Methoden gemessen. Die Messung ist nicht standardisiert.

Die deutliche Erhöhung des Lipoprotein(a) wird auch als Familiäre Lipoprotein(a)-Hyperlipoproteinämie bezeichnet und kann neben genetischen in seltenen Fällen auch umweltbedingte Ursachen haben. [...]"

4 Zu beratende Indikation

Im Beratungsantrag der KBV vom 19.01.2006 wird als Indikation die „LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein (a)-Erhöhung“ genannt. Eine isolierte Lp(a)-Erhöhung kann einerseits als isolierte Lp(a)-Erhöhung bei Patienten mit ansonsten normalen Blutfettwerten auftreten, andererseits als Lp(a)-Erhöhung bei solchen Patienten bestehen bleiben, deren neben der Lp(a)-Erhöhung vorliegende Fettstoffwechselstörungen ansonsten erfolgreich therapiert wurden.

Im Verlauf der Beratung dieses Themas zeigte sich, dass sowohl von Seiten der Stellungnehmenden als auch in der Literatur zwischen diesen Gruppen in der Regel nicht unterschieden wird.

Im Folgenden wird von einer „isolierten Lp(a)-Erhöhung“ dann gesprochen, wenn alle anderen Lipoproteine normwertig sind. Alle Formen der nicht-isoliert erhöhten Lp(a)-Erhöhung werden als „Lp(a)-Erhöhung“ bezeichnet.

Für die isolierte Erhöhung von Lp(a) wurde aus den vorhandenen Vorkenntnissen angenommen, dass es sich um eine seltene bis sehr seltene Erkrankung handelt. Es wurde in der Themengruppe festgestellt, dass hierdurch möglicherweise eine besondere Situation bezüglich der Möglichkeit einer systematischen Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit entstehen könnte.

Diese Diskussion wird im folgenden Kapitel aufgegriffen.

5 Rechtliche Implikationen bei seltenen Erkrankungen

Ausgelöst durch die Diskussion um die Seltenheit der isolierten Lp(a)-Erhöhung wurde durch die Themengruppe eine rechtliche Einschätzung der Implikationen insbesondere des Beschlusses des Bundesverfassungsgerichtes vom 06.12.2005 als notwendig erachtet.

In einem Einführungsvortrag hat die Rechtsabteilung des G-BA die maßgeblichen rechtlichen Grundlagen für die Themengruppe anhand der BVerfG-Beschlüsse vom 19.03.2004 und 06.12.2005 sowie BSG-Entscheidungen insbesondere vom 19.10.2004 dargestellt.

In seinem Beschluss vom 19.03.2004 (Az.: 1 BvR 131/04) hatte das BVerfG die Vermutung geäußert, „dass der Bundesausschuss die Anforderungen an die Evidenz der zu fordernden Wirksamkeitsnachweise in Anbetracht dessen, dass es sich hier um eine sehr seltene Krankheit handeln könnte, überspannt hat“. Durch die Rechtsabteilung wurde darauf hingewiesen, dass es sich dabei um eine Kritik an den Verfahren des G-BA handelte, welche durch die Neuregelung in § 20 Abs. 2 der Verfo des G-BA aber nunmehr hinreichend berücksichtigt werde. Für die Neubewertung der isolierten Lp(a)-Erhöhung müsse deshalb im Einklang mit diesen Regelungen geprüft werden, ob die Krankheit so selten ist, dass eine Absenkung des Evidenzniveaus für den Nachweis der Wirksamkeit ihrer Behandlung gerechtfertigt sei.

Relevanz für das Bewertungsverfahren habe weiterhin der Beschluss des BVerfG vom 06.12.2005 (Az.: 1 BvR 347/98). Dort wurde im Leitsatz festgehalten, dass gesetzlich Krankenversicherte mit lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankungen einen verfassungsrechtlichen Anspruch auf Behandlungsmethoden haben, welche eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf haben, soweit eine dem medizinischen Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung stehe. Dementsprechend müssten selbst bloße Indizien dafür, dass die Apherese eine positive Einwirkung hat, für die Anerkennung zur Behandlung der isolierten Lp(a)-Erhöhung ausreichen, wenn diese als lebensbedrohliche Erkrankung i. S. d. Leitsatzes zu verstehen sei und sonstige Standardbehandlungen nicht zur Verfügung stehen. Im Nachgang zu der rechtlichen Einführung hat die Rechtsabteilung auf eine neuere Entscheidung des BVerfG vom 06.02.2007 (Az.: 1 BvR 3101/06) hingewiesen, in dem gerade in Bezug auf die Apherese darauf hingewiesen wurde, dass eine lebensbedrohliche Erkrankung auch schon dann vorliegen könne, wenn sich die akute Lebensbedrohung erst nach Jahren einstellen könne.

Schließlich wurde auch das Urteil des BSG vom 19.10.2004 (Az.: B 1 KR 23/03 R) als für die Beratung relevant angesehen. In diesem hatte das BSG nämlich darauf hingewiesen, dass bei singulären Erkrankungen der Erlaubnisvorbehalt des § 135 Abs. 1 S. 1 SGB V nicht gelten könne, weil in solchen Fällen eine systematische Betrachtung und damit eine sachgemäße Aufgabenwahrnehmung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss von vorneherein unmöglich wäre.

Die Themengruppe hat im Anschluss an die rechtliche Einführung geprüft,

- ob es Belege für den kausalen Zusammenhang von isolierter Lp(a)-Erhöhung und Erkrankung (z. B. KHK) gibt, um zu klären ob diese überhaupt als Krankheit zu verstehen ist und wenn ja, als lebensbedrohlich einzuordnen ist und
- ob die isolierte Lp(a)-Erhöhung derartig selten ist, dass eine systematische Bewertung von vorneherein ausgeschlossen ist oder doch zumindest so selten ist, dass das erfor-

derliche Nachweisniveau entsprechend der Vorgaben des § 20 Abs. 2 VerfO abgesenkt werden muss,

- ob eine systematische Nutzenbewertung durch den G-BA im Lichte der Rechtsprechung des BVerfG möglich erscheint.

6 Auswertung der Stellungnahmen

Auf die Veröffentlichung des Beratungsthemas hin sind insgesamt sieben Stellungnahmen eingegangen, von denen eine nicht auswertbar war. Diese Stellungnahmen wurden durch die Themengruppe in einer Synopse zusammengefasst (siehe Kapitel 9.4). In der Bearbeitung des Themas wird auf die entsprechenden Aussagen Bezug genommen.

Nr.	Institution	Eingangsdatum
1.	Diabetes-Klinik Bad Nauheim GmbH Ludwigstraße 37 – 39 61231 Bad Nauheim	31.07.2006
2.	Deutsches Hämapherese Zentrum Maarweg 165 50825 Köln	09.08.2006
3.	DGFF Lipid-Liga e. V. Waldklausenweg 20 81377 München	29.08.2006
4.	BVMed Verbraucherschutz/Medizintechnik Reinhardtstraße 29 b 10117 Berlin	30.08.2006
5.	Universitätsklinikum Rostock AöR E.-Heydemann-Straße 6 18057 Rostock	31.08.2006
6.	Westdeutsches Herzzentrum Abteilung Kardiologie Universitätsklinikum Essen Hufelandstraße 55 45122 Essen	01.08.2006
7.	Prof. Dr. med. Helmut Mann Arzt für Innere Medizin (Nephrologie) Schurzelter Straße 564 52074 Aachen	04.09.2006

Zusammenfassung der Aussagen in den Stellungnahmen

Alle Stellungnehmenden gehen davon aus, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Erhöhung des Lp(a) und kardiovaskulärer Erkrankung (KHK, pAVK, Schlaganfall) besteht.

Die Häufigkeit der isolierten Lp(a)-Erhöhung wird auf eine Zahl zwischen 80 – 200 Fälle in Deutschland geschätzt.

Als Grenzwert zur Definition einer Lp(a)-Erhöhung wird 30 mg/dl angegeben.

Eine Therapiebedürftigkeit mittels Apherese bestünde ab einem Grenzwert von ca. 60 mg/dl beim gleichzeitigen Vorliegen einer progredienten kardiovaskulären Erkrankung und ausreichender Behandlung der weiteren Risikofaktoren.

Die Stellungnehmenden sehen die Apherese als einzig verbleibende und unter Umständen lebensrettende therapeutische Maßnahme bei Patienten mit exzessiver Erhöhung des Lp(a).

7 Sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der Medizinischen Notwendigkeit der Apherese bei isolierter Erhöhung von Lp(a)

Aufgrund der rechtlichen Implikationen, die sich entsprechend den Ausführungen in Kapitel 5 aus der aktuellen Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichtes sowie des Bundessozialgerichtes zu seltenen Erkrankungen ergeben, war zunächst zu prüfen, ob das Beratungsthema unter diese besondere Situation fällt.

Durch die Themengruppe wurden zunächst drei hierarchisch aufeinander aufbauende Fragen formuliert, die diese besondere Situation hinsichtlich der Fragestellung wiedergeben und nach denen die weitere Bearbeitung strukturiert wurde:

- **Gibt es Belege für den kausalen Zusammenhang von isolierter Lp(a)-Erhöhung und Erkrankung (z. B. KHK)?**
- **Wie häufig ist die isolierte Lp(a)-Erhöhung?**
- **Ist eine systematische Nutzenbewertung durch den G-BA im Lichte der Rechtsprechung des BVerfG möglich?**

7.1 Gibt es Belege für den kausalen Zusammenhang von isolierter Lp(a)-Erhöhung und Erkrankung (z. B. KHK)?

7.1.1 Informationsgewinnung

Die Informationsgewinnung des G-BA nach § 91 SGB V zielt bei der Vorbereitung des jeweiligen Beratungsthemas auf eine Feststellung des derzeit verfügbaren medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstandes einer Methode im Sinne des § 2 SGB V ab.

Hierzu werden über den Weg der Veröffentlichung aktuelle Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Über die hiermit gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen hinaus führt der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V eine umfassende aktuelle systematische Literaturrecherche durch.

Stellungnahmen erfolgten durch die in Kapitel 6 - Auswertung der Stellungnahmen genannten Organisationen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichte relevante Studien wurden für die wissenschaftliche Auswertung zusätzlich berücksichtigt. Die in den Stellungnahmen zitierte Literatur ist in Kapitel 9.7 - Im Entscheidungsprozess berücksichtigte Publikationen und Kapitel 9.8 – Im Entscheidungsprozess nicht berücksichtigte Publikationen erfasst.

Im Oktober 2005 wurde eine indikationsübergreifende Recherche für den Zeitraum 2002 bis Oktober 2005 zum Stellenwert von Lipoprotein (a) [Lp(a)] als Risikofaktor bei kardiovaskulären Erkrankungen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE ausgeführt. Während des Beratungsprozesses wurde im Oktober 2006 eine Update-Recherche bzgl. aktueller Publikationen durchgeführt. Die genaue Recherchestrategie ist in Kapitel 9.5 beigefügt. Darüber hinaus flossen durch Handsuche identifizierte Publikationen in den Bewertungsprozess ein.

Basierend auf den Verfahrensabläufen des G-BA wurden die im Rahmen der Literaturrecherche bzw. Handsuche identifizierten Publikationen nach zuvor festgelegten Filterkriterien in einem zweistufigen Verfahren hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft. Im ersten Schritt wurde

auf Basis von Abstracts, anschließend auf Basis von Volltexten entschieden (erstes Literaturscreening, zweites Literaturscreening, s. Kapitel 9.6: Flussdiagramm: Literaturscreeningprozess). Als relevant eingestufte Literatur wurde im Volltext ausgewertet. Die bewerteten Literaturstellen sind in Kapitel 9.7 – (Im Entscheidungsprozess berücksichtigte Publikationen) bzw. Kapitel 9.8 – (Im Entscheidungsprozess nicht berücksichtigte Publikationen) erfasst.

7.1.2 Auswertung der Stellungnahmen

Die überwiegende Anzahl der Stellungnehmenden gibt an, Lp(a) sei als unabhängiger Risikofaktor für KHK, pAVK und Schlaganfall anzusehen. Dies sei durch Studien belegt. Literatur wird durch die Stellungnehmenden benannt (diese wurde bei der folgenden Auswertung durch die Themengruppe berücksichtigt).

7.1.3 Auswertung der wissenschaftlichen Literatur

Im Herbst 2005 wurde die damalige Stabsstelle Methodik und Information (heute Fachberatung Medizin) vom UA Ärztliche Behandlung beauftragt eine Literaturbewertung für den Zeitraum 2002 bis Oktober 2005 zum Stellenwert von Lipoprotein (a) [Lp(a)] als Risikofaktor bei kardiovaskulären Erkrankungen vorzunehmen.

Die Bewertung kam zu dem Ergebnis, dass stark erhöhte Lp(a)-Werte das Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen bei Männern im mittleren Lebensalter erhöhen. Eine Aussage hinsichtlich des Stellenwertes von Lp(a) als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Frauen war mangels valider Studien nicht möglich (siehe Anhang 9.2).

In Anlehnung an das methodische Vorgehen dieser Bewertung erfolgte 2006 eine Update-Recherche und -Auswertung durch die Themengruppe (TG) „Lp(a)-Apherese“. Die Fachberatung Medizin wurde beauftragt, die Ergebnisse zu prüfen und in den Kontext der Bewertung von 2005 einzuordnen.

Methodik

Untersucht werden sollte die Frage:

Besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Lp(a)-Erhöhung und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen?

Insbesondere der Stellenwert einer isolierten Lp(a)-Erhöhung sollte analysiert werden.

Es handelt sich um eine ätiologische Fragestellung, welche in der Regel durch eine Beobachtung und nicht durch ein Experiment untersucht wird. Es ist zu erwarten, dass keine randomisiert kontrollierten Studien verfügbar sind. Daher stellen Beobachtungsstudien die hierfür höchste erreichbare Evidenz dar (Evidenzstufe IIb und III). Es wird eine Kohorte von Menschen eingeschlossen, die entweder gegenüber dem Risikofaktor Lp(a)-Erhöhung exponiert oder nicht exponiert sind. Die Kohorte wird anschließend über den Beobachtungszeitraum verfolgt. Beide Gruppen werden hinsichtlich des Auftretens des Zielereignisses kardiovaskuläre Erkrankungen verglichen. Eine Kohortenstudie kann sowohl prospektiv als auch retrospektiv durchgeführt werden. Für eine retrospektive Kohortenstudie muss eine natürliche Kohorte von Menschen vorliegen, deren Exposition mit ausreichender Sicherheit nachträglich festgestellt werden kann. Weiterhin können Fall-Kontrollstudien Erkenntnisse liefern. In diesen retrospektiven Studien werden gezielt Fälle mit kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen und ein oder mehrere Kontrollen ohne Erkrankung gesucht. Für Fälle und Kontrollen wird die frühere Exposition gegenüber dem untersuchten Risikofaktor Lp(a)-Erhöhung erhoben. Die Wahrscheinlichkeit, exponiert gewesen zu sein, wird zwischen Fällen und Kontrollen verglichen.

Der Zusammenhang zwischen Risikofaktor (unabhängige Variable) und Zielereignis (abhängige Variable) kann durch unkontrollierte Confoundervariablen wie z. B. Vorerkrankungen, andere Risikofaktoren, Ethnie oder Geschlecht gestört werden. Die fehlende Kontrolle von Confoundern kann die interne Validität von Kohorten- und Fall-Kontrollstudien beeinträchtigen.

Ergebnisse

Die Themengruppe wertete 23 Studien aus der Update-Recherche und drei Studien (von Eckardstein 2001, Nguyen et al. 1997, Ridker et al. 1997), die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereicht wurden, aus.

In keiner der ausgewerteten Studien wurde der Zusammenhang zwischen einer isolierten Lp(a)-Erhöhung und dem Auftreten einer Erkrankung untersucht. Daher soll zunächst auf die kausale Beziehung zwischen erhöhten Lp(a)-Werten (ohne Berücksichtigung des LDL-Cholesterin-Wertes) und dem Auftreten von kardiovaskulären (kardialen, peripher vaskulären oder zerebrovaskulären) Ereignissen eingegangen werden.

Die Lp(a)-Konzentration wurde in den Studien mittels verschiedener Verfahren erfasst wie Elektrophorese, Immunassays (ELISA-, RIA-Technik), radiale Immundiffusion, Immun-Nephelometrie, Immunturbidimetrisches Verfahren. Die Angabe der Lp(a)-Werte erfolgte in g/l, mg/dl, mg/l, µg/ml oder Einheiten/l. Das verwandte Messverfahren ist bei der Umrechnung der Lp(a)-Werte in eine andere medizinische Einheit zu berücksichtigen, was die Vergleichbarkeit der Werte beeinträchtigt.

Als exponiert gegenüber einer Lp(a)-Erhöhung wurde in den Studien die Gruppe oberhalb eines gewissen Grenzwertes bzw. die Gruppe mit den höchsten Werten der Studienpopulation (z. B. höchstes Quintil, oberes Perzentil) angegeben. In den Studien wurden Lp(a)-Konzentrationen von $\geq 0,2$ g/l (entspricht 20 mg/dl; von Eckardstein 2001), ≥ 174 µg/ml (entspricht $\geq 17,4$ mg/dl; Ohira et al. 2006_Ref.ID 869) bzw. ≥ 300 µg/dl (entspricht 30 mg/dl; Ohira et al. 2006_Ref.ID 538) und $\geq 30,0$ mg/dl (Suk et al. 2006) als Grenzwerte verwendet.

An dieser Stelle wird nur auf Studien eingegangen, die an einer gesunden Population durchgeführt wurden, weil nur hier ein zeitliches Nacheinander von Exposition und Zielereignis gesichert ist. In sechs Studien (von Eckardstein 2001, Nguyen et al. 1997, ARIC-Studie: Ohira et al. 2006_Ref.ID 869 und Ohira et al. 2006_Ref.ID 538, Pischon et al. 2005, Ridker et al. 1993, Suk et al. 2006) wurden die Kriterien, herz-kreislauf-gesunde Studienpopulation sowie Nachzeitigkeit von Exposition und Zielereignis, berücksichtigt. Vier Studien (von Eckardstein 2001, Nguyen et al. 1997, ARIC-Studie: Ohira et al. 2006_Ref.ID 869 und Ohira et al. 2006_Ref.ID 538, Suk et al. 2006) wurden als prospektive- Kohortenstudien und zwei Studien (Pischon et al. 2005, Ridker et al. 1993) als Fall-Kontrollstudien eingeordnet. Der nachfolgenden Bewertung liegen damit Studien der Evidenzklasse IIb und III zugrunde.

In der Studie von Eckardstein et al. 2001 wurden 788 Männer zwischen 35 und 65 Jahren hinsichtlich des Auftretens von Myokardinfarkten bzw. plötzlichem Herztod über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet. Es wurde eine multiple Regression durchgeführt um die Risikoerhöhung für schwere koronare Ereignisse bei erhöhten Lp(a)-Werten zu schätzen. In den unteren vier Lp(a)-Quintilen konnte kein signifikanter Anstieg des relativen Risikos für schwere koronare Ereignisse festgestellt werden im Vergleich zum untersten Quintil. Im 5. Quintil (≥ 170 mg/dl) war der beobachtete Anstieg des relativen Risikos dagegen signifikant. Die Inzidenz von schweren koronaren Ereignissen war im 5. Quintil (≥ 170 mg/dl) doppelt so hoch gegenüber dem 2. (< 30 mg/dl) oder 3. (< 60 mg/dl) Quintil. Bei Männern mit Lp(a)-Werten ≥ 20 mg/dl war das relative Risiko um den Faktor 2,7 (95 % CI [1,4 - 5,2], ad-

justiert für u. a. für Alter, Blutdruck und verschiedene Laborwerte) erhöht im Vergleich zu Männern mit Lp(a)-Werten unterhalb dieses Schwellenwertes.

In der Studie von Nguyen et al. 1997 wurde die Frage untersucht, ob ein erhöhter Lp(a)-Wert einen Prädiktor für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung darstellt. Eine Population von 11.335 Frauen im Alter von 44 (\pm 17 Jahren) und Männern im Alter von 41 (\pm 15 Jahren) wurden prospektiv über einen Zeitraum von 10 Jahren hinsichtlich der Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung oder einer zerebrovaskulären Erkrankung beobachtet. Es wurde eine multiple Regression durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Adjustierung der berechneten Hazard Ratio für die Annahme eines nichtmonotonen Anstiegs bzw. Abfalls der Lp(a)-Werte. Die Wahrscheinlichkeit eine koronare Herzerkrankung zu entwickeln, stieg bei beiden Geschlechtern mit steigenden Lp(a)-Werten signifikant an (Dosis-Wirkungs-Beziehung). Das adjustierte Hazard Ratio war in der höchsten Kategorie der Lp(a)-Werte bei den Frauen 1,9 (95 % CI [1,0 - 2,5]) sowie bei den Männern 1,6 (95 % CI [1,3 - 2,9]). Hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit eine zerebrovaskuläre Erkrankung zu entwickeln und den verschiedenen Lp(a)-Kategorien waren die Ergebnisse sehr heterogen. Bei Männern konnte ein signifikanter Zusammenhang in der mittleren Lp(a)-Kategorie und bei Frauen kein signifikanter Zusammenhang beobachtet werden.

Die Fall-Kontroll-Studie von Pischon et al. 2005 untersuchte die Frage, welcher Risikofaktor, Cholesterin-Gehalt oder die Partikelkonzentration von atherogenen Lipoproteinen, die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung stärker beeinflusst. Im Rahmen einer vorangegangenen prospektiven Kohortenstudie wurde bei männlichen Angestellten des Gesundheitswesens unter anderem der Lp(a)-Wert erhoben. Fälle (N=266) mit Myokardinfarkt wurden mit einer nach Alter und Raucherstatus gemachten Kontrollgruppe (N= 496) verglichen. Der Lp(a)-Wert war in der Fallgruppe höher. Der beobachtete Unterschied war nicht signifikant. In der multiplen Regression konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung und einer Lp(a)-Erhöhung festgestellt werden.

Im Rahmen der *Atherosclerosis Risk in Community* (ARIC) Studie wurde u. a. die Ätiologie klinischer Arteriosklerose untersucht. Insgesamt wurden über 15792 Männer und Frauen zwischen 45 und 64 Jahren im Zeitraum von 1987 und 1989 eingeschlossen, bei denen u. a. prospektiv der Lp(a)-Wert erhoben wurde. Die beiden Studien von Ohira et al. 2006_Ref.ID 869 und Ohira et al. 2006_Ref.ID 538 beruhen auf den Daten dieser Kohorte und werden daher gemeinsam ausgewertet.

In der Studie von Ohira et al. 2006_Ref.ID 869 basiert auf den Daten von 14.448 Probanden, die bis 2002 nachbeobachtet werden konnten. Fragestellung war der Einfluss von Lp(a) hinsichtlich des Auftretens unterschiedlicher Schlaganfallformen (lakunärer, nicht lakunärer und kardioembolischer Insult). In der multiplen Regression (Adjustierung für Alter, Geschlecht, Ethnie) erwies sich Lp(a) als unabhängiger Risikofaktor für nicht lacunäre Schlaganfälle. In der Gruppe mit Lp(a)-Werten \geq 17,4 mg/dl (\geq 80 % Perzentil) war das Risiko 1,42 (95 % CI [1,10 - 1,83] $p < 0,01$) im Vergleich zur Gruppe mit Werten unterhalb 17,4 mg/dl.

In einer weiteren Studie von Ohira et al. 2006_Ref.ID 538 wurde der Zusammenhang zwischen dem Lp(a)-Wert und der Inzidenz ischämischer Insulte in Abhängigkeit von der Ethnie (Afroamerikanern und Kaukasier) bei 14221 Frauen und Männern untersucht. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag bei 13,5 Jahren (13,3 - 14,9). Die Risikorate für die Inzidenz von Schlaganfällen in den verschiedenen Quintilen wurden mit der Rate im untersten Quintil ($<$ 10 mg/dl) verglichen und unter Verwendung eines Cox Proportional Hazard Model adjustiert für Alter sowie weitere potentielle Confounder (u. a. Blutdruck, Raucherstatus, Hormonersatztherapie, Blutfettwerte, Diabetes mellitus). Bei Frauen und Männern mit Lp(a)-Werten \geq 30 mg/dl (5. Quintil) wurde ein um den Faktor 1,79 (95 % CI [1,32 - 2,42])

höheres Risiko (adjustiert für Alter, Geschlecht und Ethnie) für ischämische Insulte im Vergleich zur Gruppe mit Lp(a)-Werten < 10 mg/dl (1. Quintil) festgestellt.

In der Studie von Ridker et al. 1993 wurde bei Ärzten zwischen 40 und 84 Jahren der Lp(a)-Wert im Rahmen einer früheren Studie prospektiv erhoben. In einem Fall-Kontroll-Design wurden Fälle (N = 296) mit fatalem oder nichtfatalem Myokardinfarkt mit einer Kontrollgruppe (N = 296) ohne kardiovaskuläre Erkrankung verglichen. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Risiko einen Myokardinfarkt zu entwickeln und einer Lp(a)-Erhöhung (Vergleich höchstes und niedrigstes Quintil) festgestellt werden. Die Hypothese, dass ein Schwellenwerteffekt vorhanden sei, konnte ebenfalls nicht bestätigt werden.

In der Studie von Suk et al. 2006 wurde die Assoziation zwischen dem Lp(a)-Wert (unabhängig vom Größenpolyphormismus bestimmt) und der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei 27.791 initial gesunden Frauen im Alter von 54 (\pm 7) Jahren untersucht. Weiterhin sollte die Frage beantwortet werden, inwieweit die Interaktion zwischen Lp(a)- und LDL-Cholesterin-Wert das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse beeinflusst. Es wurde eine Cox-Regression durchgeführt. Die geschätzten Hazard Ratios wurden u. a. adjustiert für Alter, Raucherstatus, Blutdruck, BMI, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Diabetes, Hormonersatztherapie und C-reaktives Protein. Um einen möglichen Schwellenwerteffekt zu untersuchen, wurden Hazard Ratios für das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse in Abhängigkeit von definierten Lp(a)-Grenzwerten bei 50 %, 75 %, 90 %, 95 % und 99 %-Perzentil berechnet. Frauen im obersten Quintil (mittlerer Lp(a) \geq 65,5 mg/dl) hatten eine um den Faktor 1,47-fach höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zum untersten Quintil (mittlerer Lp(a) 1,90 mg/dl, $p < 0,001$). Das Risiko nahm mit steigendem Lp(a)-Wert zu (Dosis-Wirkungs-Beziehung). Der Risikogradient war in Gruppen mit den Lp(a)-Werten über 65,5 mg/dl (90 %-, 95 %-, 99 %-Perzentil) am stärksten. Die höchsten kardiovaskulären Ereignis-Raten wurden beobachtet bei Frauen mit sehr hohen Lp(a)-Werten (\geq 90 %-Perzentil der Studienpopulation) und LDL-Werten (\geq Median der Studienpopulation).

In zwei weiteren Studien wurden Surrogatparameter untersucht, wie Veränderungen des Ankle-Brachial-Index (ABI) bzw. Toe-Brachial-Index (TBI) oder das Vorliegen von pathologischen Q/QS-Komplexen.

In der retrospektiven Kohortenstudie (Evidenzstufe III) von Aboyans et al. 2006 wurde der Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor Lp(a) und der Veränderung des TBI bzw. ABI als Zeichen der Progression einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) untersucht. Studienpopulation waren überwiegend Männer (87,1 %) im Alter von 69 (\pm 9) Jahren, die innerhalb der letzten 10 Jahren eine Gefäßuntersuchung durchführen ließen. In einer multiplen Regression erwies sich ein erhöhter Lp(a)-Wert als unabhängiger Prädiktor für das Fortschreiten der pAVK in den großen Gefäßen. Die Ursache der initialen Gefäßuntersuchung wurde nicht erläutert, was die externe Validität der Studie erheblich beeinträchtigt.

In der Studie von Moller et al. 2006 sollte der Zusammenhang zwischen metabolischen Faktoren wie Lp(a) und abnormen Q/QS-Komplexen als Indikatoren für Myokardinfarkt untersucht werden. Lp(a), hoher BMI und Rauchen erwiesen sich als unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung abnormer Q/QS-Komplexe.

Da eine Verbindung zu klinischen Endpunkten (patientenrelevanten Endpunkten) nicht belegt wird, können diese Studien (Aboyans et al. 2006, Moller 2006) bei der Bewertung nicht berücksichtigt werden.

Zusammenfassung

Von der TG Lp(a)-Apherese wurden 23 Studien der Update-Recherche Risikofaktor Lp(a) von 2006 sowie Studien aus den eingegangenen Stellungnahmen ausgewertet, in denen die kausale Beziehung zwischen erhöhten Lp(a)-Werten und dem Auftreten kardiovaskulärer (kardialer, peripher vaskulärer oder zerebrovaskulärer) Ereignisse untersucht wurde. Im April 2007 wurde die Abteilung Fachberatung Medizin beauftragt, die Ergebnisse der Auswertung zu prüfen und in den Kontext der Auswertung von 2005 einzuordnen.

In keiner der ausgewerteten Studien wurde der Zusammenhang zwischen einer isolierten Lp(a)-Erhöhung und dem Auftreten einer Erkrankung untersucht. Daher wurde zunächst auf die kausale Beziehung zwischen erhöhten Lp(a)-Werten (ohne Berücksichtigung des LDL-Cholesterin-Wertes) und dem Auftreten von kardiovaskulären (kardialen, peripher vaskulären oder zerebrovaskulären) Ereignissen eingegangen.

Zur Beantwortung der Fragestellung, inwieweit ein Zusammenhang zwischen einer Lp(a)-Erhöhung und dem Auftreten von kardiovaskulären (kardialen, peripher vaskulären oder zerebrovaskulären) Ereignissen besteht, wurden nur Studien ausgewählt, die an einer gesunden Population durchgeführt wurden, weil nur hier ein zeitliches Nacheinander von Exposition und Zielereignis gesichert ist.

Diese sechs Studien (von Eckardstein 2001, Nguyen et al. 1997, ARIC-Studie: Ohira et al. 2006_Ref.ID 869 und Ohira et al. 2006_Ref.ID 538, Pischon et al. 2005, Ridker et al. 1993, Suk et al. 2006) sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 1: Studien zur Fragestellung kausaler Zusammenhang Lp(a)-Erhöhung und Erkrankung

Quelle	Population	Zeitraum	Exposition Lp(a)-Erhöhung (in mg/dl)	Risiko RR [95 % CI]	Adjustierung	Studientyp	Endpunkt
Eckardstein, von 2001	788 ♂ 35 - 65 Jahre	10 Jahre	≥ 20 mg/dl vs. < 20 mg/dl	2,7 [1,3-5,7]	keine Adjustierung	Prospektive Kohortenstudie	Nichtfataler Myokardinfarkt (MI), fataler MI, Tod kardialer Ursache
			und LDL < 4,1 mmol/l	1,3 [0,3-6,1]	keine Adjustierung		
			und LDL ≥ 4,1 mmol/l	2,6 [1,2-5,7]	keine Adjustierung		
			und hohes kardiovaskuläres Risiko (4. und 5. Quintil)	2,7 [1,3-5,7]	keine Adjustierung		
Nguyen 1997	11.335 ♀♂ 44 ± 17 ♀ 41 ± 15 ♂	14,1 Jahre	höchstes Lp(a)-Quintil vs. unterstes Quintil	1,9 [1,3-2,9] ♀	für nichtmonotonen Anstieg des Lp(a)-Wertes (Schwellenwerteffekt)	Prospektive Kohortenstudie	Angina pectoris., MI, kardialer Tod
				1,6 [1,0-2,6] ♂			TIA, ischämischer Insult, Tod
				1,5 [0,8 – 2,7] ♀			
				0,8 [0,3-2,0] ♂			
Ohira 2006	14.221 ♀♂ 45 - 64 Jahre	Durchschnitt 13,5 Jahre	≥ 30 vs. < 10	1,79 [1,32 – 2,42]	Alter, Geschlecht und Ethnie	Prospektive Kohortenstudie	Ischämischer Insult
Ridker 1993	592 ♂ Männliche Ärzte 40 - 84 Jahre	Durchschnitt 5 Jahre	≥ 54,8	1,07 [0,52-2,21]	Rauchen, Alter, Randomisierung	Fall-Kontrollstudie	Nichtfataler oder fataler MI
				0,80 [0,30-2,11]	Rauchen, Alter, Randomisierung, HDL-Cholesterin, diastolischer Blutdruck, BMI, Vorgeschichte MI		
Pischon 2005	762 ♂ (health professionals) 40 - 75 Jahre	6 Jahre	höchstes Lp(a)-Quintil (Median 67,35) vs. unterstes Quintil (Median 6,50)	1,59 [0,95-2,65]	Vorgeschichte MI/Diabetes/Hypertonie, Alkoholkonsum, BMI, körperliche Aktivität	Fall-Kontrollstudie	Nichtfataler oder fataler MI
Suk 2006	27791 ♀ Mittelwert (SD) 54,2 (7,1) Jahre	10 Jahre	höchstes Lp(a) Quintil (Median 65,5) vs. unterstes Quintil (Median 1,90)	1,47 [1,21-1,79]	Alter, Blutdruck, Rauchen, Total Cholesterin, HDL-Cholesterin, BMI, Diabetes, Hormontherapie, C-reaktives Protein, Randomisierung	Prospektive Kohortenstudie	MI, Insult, Revascularisierung, Tod
			und LDL < 121 mg/dl	1,11 [0,78-1,58]			
			und LDL > 121 mg/dl	1,64 [1,28-2,11]			

Kriterien für den Nachweis einer kausalen Beziehung von Exposition und Zielereignis sind nach Hill (Hill 1965) u. a.:

1. starker Zusammenhang (erhöhtes oder erniedrigtes relatives Risiko),
2. Konsistenz der Beziehung (ähnliche Ergebnisse der Studien hinsichtlich der Richtung des Zusammenhangs),
3. Dosis-Wirkungs-Beziehung (höherer Wirkung bei höherer Dosis) und
4. zeitliche Sequenz (Nachzeitigkeit von Exposition und Erkrankung).

Zu (1) starker Zusammenhang

In den Studien wurde bei Personen mit den höchsten Lp(a)-Werten eine deutliche Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu Personen mit den niedrigsten Lp(a)-Werten festgestellt. Für Frauen mit erhöhten Lp(a)-Werten wurde eine Risikoerhöhung um den Faktor 1,42 (Suk et al. 2006) bis 1,9 (Nguyen et al. 1997) und für Männer um den Faktor 1,3 (Nguyen et al. 1997) bis 2,7 (von Eckardstein et al. 2001) beobachtet.

Zu (2) Konsistenz der Beziehung

Von sechs dargestellten Studien zeigen die vier größten Studien (von Eckardstein 2001 N = 788, Nguyen et al. 1997 N = 11.335, ARIC-Studie: Ohira et al. 2006_Ref.ID N = 14.448 und Ohira et al. 2006_Ref.ID 538 N = 14221, Suk et al. 2006 N = 27.791) signifikante Zusammenhänge zwischen erhöhten Lp(a)-Werten und dem Auftreten von koronaren Herzerkrankungen sowie zerebrovaskulären Ereignissen. Endpunkte waren u. a. Myokardinfarkt, Angina pectoris, kardialer Tod, koronare Revaskularisierung sowie verschiedene Schlaganfallformen (z. B. nicht lakunärer Schlaganfall). In zwei kleineren Studien (Pischon et al. 2005 N = 762, Ridker et al. 1993 N = 592) konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Lp(a)-Erhöhung und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen nachgewiesen werden.

Zu (3) Dosis-Wirkungs-Beziehung

In vier Studien wurden ein signifikant höheres Risiko für kardio- bzw. zerebrovaskuläre Ereignisse ab einer Lp(a)-Erhöhung von $\geq 17,4$ mg/dl (ARIC: Ohira et al. 2006_Ref.ID 869), ≥ 20 mg/dl (von Eckardstein et al. 2001), ≥ 30 mg/dl (ARIC: Ohira et al. 2006_Ref.ID 538; Suk et al. 2006) nachgewiesen. Mit zunehmender Lp(a)-Erhöhung steigt das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen an (Nguyen et al. 1997, Suk et al. 2006). Ein deutlicher Risikoanstieg wurde festgestellt beim Vergleich zwischen der Gruppe mit den höchsten Lp(a)-Werten (oberes Quintil, oberes Perzentil) und der Gruppe mit den niedrigsten Lp(a)-Werten (unterstes Quintil, unterstes Perzentil), was auf einen Schwellenwerteffekt hinweist. In den Studien wurden Schwellenwerte von $> 65,5$ mg/dl (Suk et al. 2006) und ≥ 170 mg/dl (von Eckardstein et al. 2001) untersucht.

Zu (4) Nachzeitigkeit von Exposition und Erkrankung

In den dargestellten Studien wurde durch die Studienmethodik (prospektive Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien, wenn Informationen über die Lp(a)-Werte vor dem Ereignis vorlagen) sichergestellt, dass die Exposition einer Lp(a)-Erhöhung vor der kardiovaskulären Erkrankung erhoben wurde.

Wie Tabelle 1 zeigt, waren die beobachteten Zusammenhänge zwischen erhöhten Lp(a)-Werten und dem Auftreten von Gefäßerkrankungen besonders stark bei einer zusätzlichen LDL-Erhöhung.

In der Studie von Eckardstein 2001 war bei Männern mit einer Lp(a)-Erhöhung von ≥ 20 mg/dl und gleichzeitiger LDL-Erhöhung $> 4,1$ mmol/l das relative Risiko für das Auftreten von Myokardinfarkten 2,6 [95 % CI 1,3 - 5,7] im Vergleich zu Männern ohne Lp(a)-Erhöhung. Bei Lp(a)-Erhöhung und einem LDL-Cholesterin-Wert unterhalb des Grenzwertes von 4,1 mmol/l war die beobachtete Risikoerhöhung um den Faktor 1,3 [0,3 - 6,1] nicht signifikant. Diese Ergebnisse sind unsicher, da es sich um Subgruppenanalysen mit eingeschränkter Power handelt.

In der Studie von Suk et al. 2006 hatten Frauen im höchsten Lp(a)-Quintil (Median 65,5 mg/dl) und einem LDL-Cholesterin-Wert ≥ 121 mg/dl ein relatives Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse von 1,64 [95 % CI 1,28 - 2,11] im Vergleich zu Frauen im niedrigsten Lp(a)-Quintil (Median 1,90). Bei Frauen mit schwerer Lp(a)-Erhöhung (höchstes Quintil) und LDL-Werten < 121 mg/dl wurde eine nicht signifikante Risikoerhöhung um den Faktor 1,11 [0,78-1,58] beobachtet.

In den Studien gibt es demnach Hinweise auf einen modulierenden bzw. verstärkenden Effekt durch eine begleitende LDL-Cholesterin-Erhöhung.

Zusammenfassend kann die Frage des Zusammenhanges zwischen der seltenen isolierten Lp(a)-Erhöhung und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen auf der Basis der vorliegenden Studien nicht beantwortet werden, da die isolierte Lp(a)-Erhöhung nicht Gegenstand der Studien war. Informationen lassen sich bei der derzeitigen Studienlage nur aus Studien ableiten, welche den Zusammenhang zwischen der Lp(a)-Erhöhung allgemein (ohne Berücksichtigung einer begleitenden LDL-Cholesterin-Erhöhung) und dem Auftreten von Erkrankungen untersuchen. Hierfür zeigen die Untersuchungen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Lp(a)-Erhöhung allgemein und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen.

Die durchgeführte Update-Recherche stützt die These, dass eine kausale Beziehung zwischen der Erhöhung des Lp(a)-Wertes und kardiovaskulären Erkrankungen besteht. Einschränkung ist festzustellen, dass dieser beobachtete Zusammenhang in Relation zu bekannten anderen Risiken, z. B. zur Risikoerhöhung durch Rauchen mit einer Erhöhung des relativen Risikos um etwa den Faktor 10 (Hill 1965) deutlich geringer ist und demzufolge als Hinweis und nicht als Nachweis für die kausale Beziehung gelten kann. In Ergänzung der Bewertung von 2005 gibt es nun zusätzliche Hinweise darauf, dass stark erhöhte Lp(a)-Werte nicht nur bei Männern, sondern auch bei Frauen im mittleren Lebensalter das Risiko für das Auftreten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse erhöhen.

Hintergrundliteratur

Hill, B. A. The Environment and Disease: Association or Causation? Section of Occupational Medicine 1965; January 14th.

7.2 Wie häufig ist die isolierte Lp(a)-Erhöhung?

Zur Beantwortung der Frage nach der Häufigkeit der isolierten Lp(a)-Erhöhung wurde mit Datum 06.09.2006 durch die KBV eine Erhebung bei den Kommissionen der KVen durchgeführt, die für die Prüfung und Genehmigung der Apheresebehandlung zuständig sind. Diese ergab, dass es bundesweit insgesamt 54 Patienten in den letzten 12 Monaten gegeben habe, bei denen die Behandlung einer isolierten Lp(a)-Apherese beantragt worden war. Einschränkung muss dabei jedoch berücksichtigt werden, dass die isolierte Lp(a)-Erhöhung bisher keine zugelassene Indikation für die Apheresebehandlung im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) darstellt, sodass diese Zahl eher die untere Grenze der behandlungsbedürftigen Patienten in Deutschland angeben dürfte.

Ergänzend wurden zu dieser Fragestellung durch die Themengruppe die Stellungnahmen ausgewertet. Hier finden sich Angaben zur Häufigkeit in der Größenordnung zwischen 80 und 200 Fällen pro Jahr.

Epidemiologische Daten aus wissenschaftlichen Publikationen zu Prävalenz und Inzidenz der isolierten Lp(a)-Erhöhung liegen der Themengruppe nicht vor, so dass zu klären war, welche Fallzahlen erforderlich sind, um valide Studien zum Nachweis einer Senkung der Morbidität und Mortalität durch die Lp(a)-Apherese durchzuführen. Die hierzu erfolgte wissenschaftliche Ausarbeitung der Abteilung Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA kommt zu folgendem Fazit:

1. Definition seltene Erkrankung

Von internationalen Institutionen (u. a. EU-Kommission, National Health Institute) und in der Verfahrensordnung des G-BA (§ 27, Absatz 2) wird eine Erkrankung einheitlich als selten definiert, wenn weniger als fünf von 10.000 Personen (bzw. eine von 2.000) betroffen sind.

2. Häufigkeit einer isolierten Lp(a)-Erhöhung

Aufgrund fehlender Studien sind keine validen Aussagen zur Prävalenz und Inzidenz einer isolierten Lp(a)-Erhöhung möglich. Die Angaben aus den Stellungnahmen ermöglichen eine grobe Abschätzung auf der Grundlage von Expertenmeinung, danach ist von ca. 200 Apheresepatienten in Deutschland auszugehen.

3. Abgrenzung verschiedener Konstellationen isolierter Lp(a)-Erhöhung

Eine Abgrenzung zwischen der Häufigkeit einer isolierten Lp(a)-Erhöhung bei Patienten mit ansonsten normalen Blutfettwerten oder einer Lp(a)-Erhöhung, bei der neben der Lp(a)-Erhöhung vorliegende Fettstoffwechselstörungen ansonsten erfolgreich therapiert wurden, ist auf der Grundlage von wissenschaftlichen Arbeiten nicht möglich.

4. Fallzahlberechnung

Ein statistisch signifikanter Nachweis der Wirksamkeit der Apheresebehandlung bezogen auf Surrogatparameter wie die Absenkung der Lp(a)-Werte im Vergleich zur Behandlung mit Nikotinsäure kann in Therapiestudien mit einer kleinen Fallzahl von 20 Patienten erfolgen.

Der statistisch signifikante Nachweis des Nutzens der Apheresebehandlung bezogen auf patientenrelevante Zielparameter wie die Primär- oder Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen erfordert wesentlich größere Fallzahlen von 7308 bzw. 678 Patienten. Wenn für Deutschland von insgesamt 200 Patienten ausgegangen wird, müsste die Apheresebehandlung in der Lage sein das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen um mindestens 77 % zu reduzieren, um den Nutzen mit ausreichender Sicherheit zu belegen.“

Zum Nachweis der Wirksamkeit wird ausgeführt:

„Die Wirksamkeit der Apheresebehandlung bezogen auf den Surrogatparameter Senkung der Lp(a)-Werte ist bereits belegt. In nicht vergleichende Kohortenstudien und in Fallserien konnte bei einer Apheresebehandlung eine durchschnittliche Reduzierung der Lp(a)-Werte um 50 – 60 % mit kleiner Varianz der Werte nachgewiesen werden (Bosch et al. 2002, Bosch et al. 2006, Ullrich 1996). Wollte man die Wirksamkeit zusätzlich im Vergleich zu „Nichtstun“ statistisch signifikant nachweisen, wären nur wenige Patienten (5 pro Gruppe)² notwendig.“

Zusammenfassend handelt es sich auch nach dieser wissenschaftlichen Untersuchung bei der isolierten Lp(a)-Erhöhung nicht um eine singuläre Erkrankung im Sinne der im Kapitel 5 beschriebenen Rechtsprechung des Bundessozialgerichtes. Aufgrund der Angaben der Stellungnehmenden und der Erhebung der KBV geht die Themengruppe davon aus, dass es sich um eine seltene Erkrankung mit einer Häufigkeit weit unter der oben genannten EU-Definition (einige Hundert Fälle in Deutschland) handelt.

7.3 Ist eine systematische Nutzenbewertung durch den G-BA im Lichte der Rechtsprechung möglich?

Aufgrund der in Kapitel 5 beschriebenen rechtlichen Vorgaben des Bundesverfassungsgerichtes und des Bundessozialgerichtes ist unter der Annahme, dass die isolierte Erhöhung des Lp(a) mit 80 bis 200 Behandlungsfällen in Deutschland pro Jahr zwar selten aber nicht singulär ist, eine Beschlussfassung des G-BA auf der Grundlage des vorliegenden Beratungsantrages möglich.

Die in den ausgewerteten Stellungnahmen angegebene Seltenheit der isolierten Erhöhung des Lp(a) und die hiermit verbundenen, im vorangehenden Kapitel beschriebenen methodischen Einschränkungen für den wissenschaftlichen Nachweis des Nutzens erfordert eine Absenkung des zugrunde zu legenden Evidenzniveaus gemäß § 20 Abs. 2 VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses.

² Zur Durchführung eines Signifikanztests sind mindestens 5 Patienten pro Gruppe notwendig.

8 Fazit

Im Beratungsantrag der KBV wird als Indikation die „LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein (a)-Erhöhung“ genannt. Im Verlauf der Beratung dieses Themas zeigte sich, dass der Begriff der „isolierten Lp(a)-Erhöhung“ nicht immer trennscharf verwendet wird. Im Folgenden wird von einer „isolierten Lp(a)-Erhöhung“ dann gesprochen, wenn alle anderen Lipoproteine normwertig sind. Alle Formen der nicht-isoliert erhöhten Lp(a)-Erhöhung werden als „Lp(a)-Erhöhung“ bezeichnet.

Für den kausalen Zusammenhang zwischen einer Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulären Erkrankungen werden aufgrund der Aussagen der Stellungnehmenden und der durch die Themengruppe hierzu ausgewerteten wissenschaftlichen Literatur Hinweise dafür gesehen, dass stark erhöhte Lp(a)-Werte (ab ca. 60 mg/dl) bei Frauen und Männern das Risiko für ein Auftreten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse erhöhen. Nach Auffassung der Stellungnehmenden hat eine exzessive Erhöhung des Lp(a) in Verbindung mit einer progredienten kardiovaskulären Erkrankung (KHK, pAVK, zerebrovaskuläre Erkrankung) den Charakter einer lebensbedrohlichen Erkrankung, die mit der Apherese wirksam behandelt werden kann.

In großen epidemiologischen Studien wurde gezeigt, dass eine Lp(a)-Erhöhung ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist. Die Studien ermöglichen jedoch keine belastbare Aussage zur Risikoerhöhung durch die isolierte Lp(a)-Erhöhung ohne gleichzeitige Erhöhung des LDL-Cholesterins. Eine Aussage über einen Zusammenhang zwischen der isolierten Lp(a)-Erhöhung und dem kardiovaskulären Risiko lässt sich nur aus einer Übertragung der Ergebnisse für die Lp(a)-Erhöhung ableiten.

In der Themengruppe besteht unter Berücksichtigung des ausführlichen Berichtes des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vom 25.07.2003 kein Zweifel daran, dass die Apheresebehandlung technisch geeignet ist, eine Senkung der erhöhten Lipoproteine im Blut, zu denen auch das Lp(a) gehört, herbeizuführen.

Nach § 20 VerfO kann es bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen unmöglich oder unangemessen sein, Studien der höchsten Evidenzstufen durchzuführen oder zu fordern. Die isolierte Lp(a)-Erhöhung ist selten. Dies wurde auch durch alle Stellungnahmen bestätigt. Daher kommt die Themengruppe zu der Auffassung, dass der Nutzen der Apherese bei isolierter Erhöhung der Lp(a) auf Grundlage der vorhandenen wissenschaftlichen Publikationen niedrigerer Evidenz und der Stellungnahmen zu beurteilen ist.

Zusammenfassend gibt es aus validen epidemiologischen Studien Hinweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Erhöhung des Lp(a) und einer kardiovaskulären Erkrankung. Die Wirksamkeit der Apherese zur Absenkung erhöhter Lp(a)-Werte ist bekannt. Die Aussagen der Stellungnehmenden zum Stellenwert der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung kommen zu dem Ergebnis, dass die Senkung des Lp(a) durch die Apherese zu einer Verminderung der Morbidität und der Mortalität bei isolierter Erhöhung des Lp(a) und progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (KHK, pAVK, zerebrovaskuläre Erkrankung) führen kann.

Aus den Angaben der Stellungnehmenden und aus der Auswertung der wissenschaftlichen Literatur lässt sich für den Einsatz der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung ein Schwellenwert von etwa 60 mg/dl (bei Testverfahren, bei denen der pathologische Bereich bei 30 mg/dl beginnt) bei gleichzeitig bestehender kardiovaskulärer Erkrankung ableiten.

In Abwägung aller Informationen kommt die Themengruppe zu dem Schluss, dass es Hinweise für einen Nutzen der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl auf dem Evidenzniveau von Expertenmeinungen gibt. Die medizinische Notwendigkeit ergibt sich aus der Tatsache, dass derzeit außer der Apherese keine andere angemessene Therapiealternative zur Verfügung steht, um eine Absenkung des Lp(a)-Wertes zu erreichen und damit die Progredienz der kardiovaskulären Erkrankung (KHK, pAVK, zerebrovaskuläre Erkrankung) möglicherweise zu verlangsamen. Es besteht allerdings weiterhin erheblicher Forschungsbedarf zur besseren Absicherung dieser Bewertung.

9 Anhang

9.1 Beratungsantrag gemäß § 135 Abs. 1 SGB V



Kassennärztliche
Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Gemeinsamer Bundesausschuss
Postfach 17 63

53707 Siegburg

Dezernat 1
Nutzenbewertung (HTA) ärztlicher Leistungen
Dr. Paul Rheinberger
Herbert-Lewin-Platz 2, Wegelystraße, 10623 Berlin
Postfach 12 02 64, 10592 Berlin

Tel.: 030 / 40 05 – 1105 / 1106
Fax: 030 / 40 05 – 1190
www.kbv.de/hta

Dr.R. / Ga-Lei / AZ A 39
19. Januar 2006

Antrag zur Neuberatung der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a) Erhöhung

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Kassennärztliche Bundesvereinigung stellt hiermit auf der Grundlage des § 135 Abs. 1 SGB V einen Antrag zur Neuberatung der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung.

Vorgeschichte

Die Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a) ist bisher nicht Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung. Therapeutische Apharesen (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung) wurden bereits früher auf Antrag des AOK Bundesverbandes vom 13. September 2001 im Bundesausschuss gemäß § 135 Abs. 1 auf ihren Nutzen, ihre medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit überprüft. Im Zeitraum März 2002 bis März 2003 wurde detailliert indikationsbezogen beraten. Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit dieser Therapie konnten bei der Indikation „LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein (a)-Erhöhung“, auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht als valide belegt angesehen werden. Der Bundesausschuss konnte daher mit Beschluss vom 24. März 2003 eine Anerkennung für die Indikation „LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein (a)-Erhöhung“ für die vertragsärztliche Versorgung nicht aussprechen.

Methodenbeschreibung, zu prüfende Indikationen

Auf die erneute Beschreibung der Methode und der Krankheitsbilder, bei denen dieses diagnostische Verfahren derzeit angewendet und erprobt wird, wird an dieser Stelle verzichtet. Hierzu dürfen wir auf den umfangreichen Abschlussbericht des Bundesausschusses vom 25. Juli 2003 über die Beratungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V verweisen.

Angaben zur Relevanz und Dringlichkeit

Da der Krankheitswert einer isolierter Lp(a)-Erhöhung nach wie vor unsicher ist, andererseits von manchen Sachverständigen die Apherese bei bestimmten Patienten als einzige und ggf. lebensrettende Therapie angesehen wird, beantragt die KBV die Apherese bei dieser Indikation erneut zu überprüfen.

GBA_Antrag_190106

Kassenärztliche Bundesvereinigung

KBV

Nutzenbewertung (HTA) ärztlicher Leistungen

Seite 2 von 2

Hierbei sollten auch folgende offene Fragen geklärt werden:

- Gibt es wissenschaftlich belegte Grenzwerte zur Definition einer isolierten Lp(a)-Erhöhung?
- Gibt es wissenschaftliche Belege, ab welchem Grenzwert eine Lp(a)-Erhöhung behandelt werden muss?
- Welche patientenrelevanten Outcomes werden durch die Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung erreicht?
- Gibt es eine isolierte Lp(a)-Erhöhung ohne gleichzeitige Cholesterin-Erhöhung, gemessen an den international festgesetzten Zielwerten?
- Ist es gesichert, dass diese isolierte Lp(a)-Erhöhung als eigenständiger Risikofaktor für die Arteriosklerose gelten kann?
- Bleibt die Erhöhung eines isolierten Lp(a)-Wertes auch dann noch ein eigenständiger Risikofaktor, wenn durch die Therapie einer Fettstoffwechselstörung die übrigen international festgesetzten Zielwerte erreicht wurden?
- Ist durch eine Apherese-Behandlung ein dadurch eventuell erhöhtes Risiko zu senken?

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Rheinberger
- Dezernent



Anlage

Stellungnahme der Stabsstelle Methodik und Information des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 01.12.2005

Literaturgrundlage

- Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V vom 25.07.2003
- Stellungnahme der Stabsstelle Methodik und Information des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 01.12.2005

GBA_Antrag_190106

9.2 Stellungnahme der Stabsstelle Methodik des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 01.12.2005

<p>Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg</p>	 <p>Gemeinsamer Bundesausschuss</p> <p>Stabsstelle Methodik und Information</p> <p>Besuchsadresse: Auf dem Seidenberg 3a 53721 Siegburg</p> <p>Ihr Ansprechpartner: Guido Lorzynski, MSc</p> <p>Telefon: 02241 - 9388 - 41</p> <p>Telefax: 02241 - 9388 - 35</p> <p>E-Mail: Guido.Lorzynski@g-ba.de</p> <p>Bankverbindung: Kreissparkasse Siegburg BLZ 386 500 00 Konto 001 207 398</p> <p>Internet: www.g-ba.de</p> <p>Unser Zeichen:</p> <p>Datum: 01.12.05</p>
<p>Stellungnahme der Stabsstelle Methodik und Information</p>	
<p>Fragestellung: Gibt es in Ergänzung zum Abschlussbericht ‚therapeutische Hämapheresen‘ des Unterausschusses ‚Ärztliche Behandlung‘ im Zeitraum von 2002 bis Oktober 2005 neue Erkenntnisse zum Stellenwert von Lipoprotein (a) [LP(a)] als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen?</p>	
<p>I. Einleitung</p> <p>Der Abschlussbericht ‚therapeutische Hämapheresen‘ des Unterausschusses ‚Ärztliche Behandlung‘ vom 25.07.2003 stellte fest, dass keine kausale Beziehung für LP(a) als unabhängiger Risikofaktor in Bezug auf die koronare Herzerkrankung valide belegt werden könne.</p> <p>Die Stabsstelle Methodik und Information führte deswegen eine ergänzende Literaturbewertung für den Zeitraum von 2002 bis Oktober 2005 zum Stellenwert von Lipoprotein (a) als Risikofaktor bei kardiovaskulären Erkrankungen durch.</p>	
<p>II. Vorgehensweise</p> <p>Für die Bearbeitung der Fragestellung wurde in enger Anlehnung die Methodik des Abschlussberichts ‚therapeutische Hämapheresen‘ benutzt. Es wurden mittels einer Literaturrecherche in den Datenbanken ‚Medline‘ und ‚Embase‘ für die Jahre 2002-2005 relevante Publikationen gesucht, die die Begriffe ‚Lipoprotein (a)‘ und ‚kardiovaskuläre Erkrankungen‘ oder ‚Lipoprotein (a)‘ und ‚Risikofaktor‘ bzw. deren Trunkierungen im Text erwähnten. Um sämtliche Arbeiten zu sichten, wurden keine weiteren Einschränkungen zum Studientyp vorgenommen. Auf Grund der Fragestellung ist zu erwarten, dass keine randomisiert kontrollierten Studien verfügbar sind, so dass sich die Bewertung auf prospektive wie retrospektive Beobachtungsstudien beschränkt.</p>	
<p><small>Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Der Gemeinsame Bundesausschuss wird gebildet von: AEV - Arbeiter-Ersatzkassenverband e.V., Siegburg · AOK - Bundesverband, Bonn · BKK Bundesverband, Essen · Bundesknappschaft, Bochum · Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel · Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · IKK - Bundesverband, Bergisch Gladbach · Kassenzürliche Bundesvereinigung, Köln · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln · Verband der Angestellten Krankenkassen e.V., Siegburg</small></p>	

III. Ergebnisse

Insgesamt ergab die Recherche für den Zeitraum von 2002- Oktober 2005 374 Dokumente, die das 1. Screening durchlaufen haben. Ausgeschlossen wurden folgende Studien:

- Publikation weder in deutscher noch in englischer Sprache,
- Arbeiten zur experimentellen Grundlagenforschung,
- Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial),
- Studie über Apolipoproteine,
- Studie über familiäre Hypercholesterinämien,
- sonstige thematisch nicht relevante Dokumente.

Für das 2. Screening verblieben 59 Publikationen, die im Volltext bestellt und ausgewertet wurden. Es wurden dieselben Filterkriterien wie im 1. Screening angewandt. Ausgeschlossen wurden im 2. Screening 27 Studien. Die verbliebenen 32 Studien gingen in die Auswertung mit ein. Da es sich bei allen eingeschlossenen Publikationen um Beobachtungsstudien (Kohorten-, Fall-Kontroll- und Querschnittsstudien) handelte, wurde gemäß der Evidenzhierarchie und aufgrund der gesteigerten Aussagekraft großer Kohortenstudien (Evidenzstufe IIb) und eingebetteter Fall-Kontroll-Studien (Evidenzstufe III) diesem Studiendesign in der Auswertung eine besondere Bedeutung beigemessen. Alle anderen Studien werden mit den Kernpunkten in einer tabellarischen Synopse dargestellt (Anlage 1).

Die Durchsicht der Studien zeigte, dass ein erheblicher Anteil der Studien an bereits vorerkrankten Populationen durchgeführt wurde. Die zu beantwortende Fragestellung bezieht sich auf Lp(a) als Risikofaktor bei Herz-Kreislauf-Gesunden Menschen. Eine vertiefte Prüfung wurde an Studien mit Herz-Kreislauf-Gesunden Menschen vorgenommen.

Im untersuchten Recherchezeitraum wurden sechs Studien identifiziert, die das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen an einer Population nicht vorerkrankter Männer untersuchten. Bei vier der Studien (Ref.-ID 48, 61, 119 & 160) handelte es sich um Kohortenstudien, die zwei anderen Studien (Ref.-ID 208 & 240) waren Fall-Kontroll-Studien, die in Kohortenstudien eingebettet waren. Eine dieser Studien untersuchte eine ältere Population (>70 Jahre), in den fünf anderen Studien lag das durchschnittliche Alter um das 55 Lebensjahr. In allen Studien wurden unterschiedlich kombinierte Endpunkte der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität untersucht. Eine gemeinsame Auswertung in Form einer Metaanalyse ist daher nicht möglich.

Als exponiert gegen erhöhte Lp(a)-Konzentrationen wurde jeweils die Gruppe mit den höchsten Werten der Studienpopulation betrachtet. Eine Studie verwandte hierzu das 3. Tertial der Population, zwei Studien das 4. Quartil, und zwei Studien das 5. Quintil der Population. Eine Studie stellte die Veränderung des Lp(a)-Wertes über die Zeit dar. In den Modellen wurde jeweils für gängige Risikofaktoren adjustiert.

In vier der sechs Studien hatte die Gruppe mit den höchsten Lp(a)-Werten ein signifikant erhöhtes Risiko dieser Gruppen für die untersuchten Endpunkte (Ref-ID 48, 160, 208 & 240). Die Relativen Risiken (RR; zum Teil geschätzt als Odds Ratio oder Hazard Ratio) der jeweils am stärksten exponierten Gruppe lagen im Vergleich zu der Gruppe mit den niedrigsten Lp(a)-Werten zwischen 1,56 und 7,21. Eine der Studien (Ref.-ID 61) konnte kein signifikant erhöhtes RR nachweisen.

Eine weitere große Kohortenstudie (Ref.-ID 119) untersuchte nicht die absolute Lp(a)-Konzentration als möglicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen sondern Veränderungen in der individuellen Lp(a)-Konzentration über die Zeit. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Zunahme der Lp(a)-Konzentration und dem Risiko für vaskuläre Erkrankungen.

Zusätzlich zu den genannten Studien wurden 10 Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien (Ref-ID 44, 66, 96, 116, 123, 149, 214, 256, 269 & 411) gefunden, die das Risiko an einer Grundpopulation von Menschen mit Vorerkrankungen (Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes) untersuchten. Studiendesign, Exposition und Zielvariablen dieser Studien variierten stark. Insgesamt konnten 9 der 10 Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen hohen Lp(a)-Konzentrationen und den untersuchten Zielvariablen nachweisen.

Validität der Studien

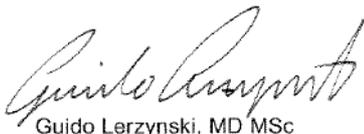
Die Expositionsvariable von Interesse ist der langfristige Lp(a)-Konzentrationsverlauf. In den Studien wurde Lp(a) lediglich zu einem oder an wenigen Zeitpunkten erhoben. Die Übertragbarkeit der Einzelwerte ist deswegen nur begrenzt möglich.

Auch die Nachzeitigkeit von Exposition und Erkrankung in den Beobachtungsstudien ist fraglich. Durch die langfristige Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen ist nicht auszuschließen, dass die Lp(a)-Erhöhung eine Begleiterscheinung und nicht die Ursache der beginnenden, aber noch nicht klinisch relevanten, Herz-Kreislauf-Erkrankung ist.

Die unabhängige Wirkung von Lp(a) ist im Rahmen der multikausalen Krankheitsentstehung nicht losgelöst von vielen anderen Risikofaktoren zu betrachten. Eine valide quantitative Schätzung des Stellenwertes von Lp(a) als relativ schwacher Einzelfaktor im Kontext deutlich stärkerer bekannter Risikofaktoren ist deswegen aus den vorhandenen Studien nur eingeschränkt möglich.

IV. Fazit

Insgesamt bestätigt die Mehrzahl der untersuchten relevanten Studien (Evidenzstufe IIb und III) die Hypothese, dass stark erhöhte Lp(a)-Werte das Risiko für das Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung bei Männern im mittleren Lebensalter erhöhen. Eine quantitative Angabe eines grenzwertigen Lp(a)-Wertes lässt sich aus den Studien nicht valide ableiten. Ebenso ist eine Aussage für Lp(a) als Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen bei Frauen mangels valider Studien nicht möglich.



Guido Lerzynski, MD MSc



Dr. Hilke Bertelsmann, MPH

Anlagen:

- 1.) Tabellarische Synopse der 27 im 2. Screening ausgeschlossenen Studien.
- 2.) Tabellarische Synopse der 32 im 2. Screening eingeschlossenen Studien
- 3.) Tabellarische Synopse der 6 für die Entscheidungsfindung relevanten Studien

9.2.1 Anlage 1 zur Stellungnahme der Stabsstelle Methodik des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 01.12.2005: Im 2. Screening ausgeschlossene Studien

Ref-ID	Literaturangaben	Kommentar
359	Arisaka O, Kojima M, Numata M. Issues in interpreting lipoprotein (a) value as a risk indicator for early cardiovascular disease [1]. Acta Paediatr 2003; 92 (10): 1226.	Ausgeschlossen im 2. Screening, Leserbrief bzw. Kommentar.
49	Astor BC, Eustace JA, Klag MJ, Powe NR, Longenecker JC, Fink NE, Marcovina SM, Coresh J. Race-specific association of lipoprotein(a) with vascular access interventions in hemodialysis patients: the CHOICE Study. Kidney Int 2002; 61 (3): 1115-23.	Ausgeschlossen im 2. Screening, Bezug auf rassenspezifische Unterschiede.
62	Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, Canturk NZ, Ozden M. Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. Endocr Res 2003; 29 (3): 307-16.	Ausgeschlossen im 2. Screening, nur Patientinnen mit Hypothyreoidismus eingeschlossen.
347	Cardoso-Saldaña G, Bravo-Rios LE, Torres-Tamayo M, Zamora-González J, Posadas-Romero C. Apolipoprotein(a) phenotypes and lipoprotein(a) in type 1 diabetes mellitus patients and their first-degree relatives. Rev Invest Clin 2003; 55 (6): 662-9.	Ausgeschlossen im 2. Screening, spanischer Artikel.
63	Catena C, Novello M, Dotto L, De MS, Sechi LA. Serum lipoprotein(a) concentrations and alcohol consumption in hypertension: possible relevance for cardiovascular damage. J Hypertens 2003; 21 (2): 281-8.	Ausgeschlossen im 2. Screening, Vergleich Lp(a) mit Alkoholkonsum.
67	Chironi G, Simon A, Denarie N, Vedio B, Sene V, Megnién JL, Levenson J. Determinants of progression of coronary artery calcifications in asymptomatic men at high cardiovascular risk. Angiology 2002; 53 (6): 677-83.	Ausgeschlossen im 2. Screening, kein Patienten-relevanter Endpunkt.
69	Cicero AF, Panourgia MP, Linarello S, D'Adato S, Sangiorgi Z, Gaddi A. Serum lipoprotein (a) levels in a large sample of subjects affected by familial combined hyperlipoproteinaemia and in general population. J Cardiovasc Risk 2003; 10 (2): 149-51.	Ausgeschlossen im 2. Screening, da Bezug auf familiäre Hypercholesterinämie.
71	Cisternas M, Gutierrez MA, Klaassen J, Acosta AM, Jacobelli S. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002; 29 (8): 1619-22.	Ausgeschlossen im 2. Screening, chilenische Patienten mit rheumatoider Arthritis.
74	de la Peña-Díaz A, Cardoso-Saldaña G, Zamora-González J, Barinagarrementeria F, Izaguirre R, Loyau S, Anglés-Cano E. Functional approach to investigate Lp(a) in ischaemic heart and cerebral diseases. Eur J Clin Invest 2003; 33 (2): 99-105.	Ausgeschlossen im 2. Screening, Grundlagenforschung.

Ref-ID	Literaturangaben	Kommentar
81	Dube N, Voorbij R, Leus F, Gomo ZA. Lipoprotein(a) concentrations and apolipoprotein(a) isoform distribution in a Zimbabwean population. <i>Cent Afr J Med</i> 2002; 48 (7-8): 83-7.	Ausgeschlossen im 2. Screening, thematisch nicht relevant.
85	Emanuele E, Peros E, Minoretti P, Falcone C, D'Angelo A, Montagna L, Geroldi D. Relationship between apolipoprotein(a) size polymorphism and coronary heart disease in overweight subjects. <i>BMC Cardiovasc Disord</i> 2003; 3 (-): 1-7.	Ausgeschlossen im 2. Screening, thematisch nicht relevant.
83	Emanuele E, Lusignani LS, Peros E, Montagna G, D'Angelo A, Montagna L, Geroldi D. Lipoprotein(a)-associated atherothrombotic risk in hemodialysis patients. <i>Am J Nephrol</i> 2004; 24 (2): 221-9.	Ausgeschlossen im 2. Screening, Fälle sind ausschließlich Hämodialysepatienten. Patienteneigenschaften bei Fällen und Kontrollen nicht einheitlich.
101	Glowinska B, Urban M, Koput A, Galar M. New atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents. <i>Atherosclerosis</i> 2003; 167 (2): 275-86.	Ausgeschlossen im 2. Screening, keine relevanten Endpunkte untersucht.
107	Gonzalez-Requejo A, Sanchez-Bayle M, Ruiz-Jarabo C, sensio-Anton J, Pelaez MJ, Morales MT, nton-Pacheco E, Fernandez-Calle M, Madera-Cruz E. Lipoprotein(a) and cardiovascular risk factors in a cohort of 6-year-old children. The Rivas-Vaciamadrid Study. <i>Eur J Pediatr</i> 2003; 162 (9): 572-5.	Ausgeschlossen im 2. Screening, nur Kinder eingeschlossen und ohne Patientenrelevante Endpunkte.
114	Harris M, Shammam NW, Jerin M. Elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol, homocysteine, and lipoprotein(a) are associated with the occurrence of symptomatic bypass graft disease 1 year following coronary artery bypass graft surgery. <i>Prev Cardiol</i> 2004; 7 (3): 106-8.	Ausgeschlossen im 2. Screening, thematisch nicht relevant.
118	Holanda MM, Filizola RG, Costa MJ, Andrade RV, Silva JA. Plasma lipoprotein(A) levels: a comparison between diabetic and non-diabetic patients with acute ischemic stroke. <i>Arq Neuropsiquiatr</i> 2004; 62 (2A): 233-6.	Ausgeschlossen im 2. Screening, thematisch nicht relevant.
128	Iwamoto T, Fukuda S, Shimizu S, Takasaki M. Long-term effects of lipoprotein(a) on carotid atherosclerosis in elderly Japanese. <i>J Gerontol A Biol Sci Med Sci</i> 2004; 59 (1): 62-7.	Ausgeschlossen im 2. Screening, kein Patienten-relevanter Endpunkt.
134	Karttunen V, Alfthan G, Hiltunen L, Rasi V, Kervinen K, Kesaniemi YA, Hillbom M. Risk factors for cryptogenic ischaemic stroke. <i>Eur J Neurol</i> 2002; 9 (6): 625-32.	Ausgeschlossen im 2. Screening, thematisch für die Fragestellung nicht relevant.

Ref-ID	Literaturangaben	Kommentar
268	Khuseyinova N, Imhof A, Rothenbacher D, Trischler G, Kuelb S, Scharnagl H, Maerz W, Brenner H, Koenig W. Association between Lp-PLA(sub(2)) and coronary artery disease: Focus on its relationship with lipoproteins and markers of inflammation and hemostasis. <i>Atherosclerosis</i> 2005; 182 (1): 181-8.	Ausgeschlossen im 2. Screening. Grundlagenforschung.
140	Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Moss SE, Folsom AR, Wong TY, Brancati FL, Hubbard LD, Couper D. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes : the atherosclerosis risk in communities study. <i>Ophthalmology</i> 2002; 109 (7): 1225-34.	Ausgeschlossen im 2. Screening, Bezug auf Retinopathie bei Diabetes mellitus Typ II.
409	Luc G, Bard J-M, Ferrières J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, Fruchart J-C, Ducimetière P. Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I, and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease: The PRIME study. <i>Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology</i> 2002; 22 (7): 1155-61.	Ausgeschlossen im 2. Screening, Vorpublikation zu Nr. 41 (Ref.ID 409) ohne Bezug auf die zu beantwortende Fragestellung.
167	Marcucci R, Sofi F, Fedi S, Lari B, Sestini I, Cellai AP, Pulli R, Pratesi G, Pratesi C, Gensini GF, Abbate R. Thrombophilic risk factors in patients with severe carotid atherosclerosis. <i>J Thromb Haemost</i> 2005; 3 (3): 502-7.	Ausgeschlossen im 2. Screening, thematisch nicht relevant.
272	Meisinger C, Baumert J, Khuseyinova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. <i>Circulation</i> 2005; 112 (5): 651-7.	Ausgeschlossen im 2. Screening, kein direkter Bezug auf Lp(a).
170	Milionis HJ, Liberopoulos E, Goudevenos J, Bairaktari ET, Seferiadis K, Elisaf MS. Risk factors for first-ever acute ischemic non-embolic stroke in elderly individuals. <i>Int J Cardiol</i> 2005; 99 (2): 269-75.	Ausgeschlossen im 2. Screening, thematisch nicht relevant.
226	Sowers M, Crawford SL, Cauley JA, Stein E. Association of lipoprotein(a), insulin resistance, and reproductive hormones in a multiethnic cohort of pre- and perimenopausal women (The SWAN Study). <i>Am J Cardiol</i> 2003; 92 (5): 533-7.	Ausgeschlossen im 2. Screening, thematisch nicht relevant.
239	Tewari S, Garg N, Kapoor A, Jain A, Singh U, Godbole MM, Sinha N. Association of common carotid intima-media thickness and lipoprotein(a) with coronary artery disease. <i>Indian Heart J</i> 2004; 56 (6): 642-5.	Ausgeschlossen im 2. Screening, keine Patienten-relevante Endpunkte verwandt (Surrogatparameter: Intima-Media Dicke der A. carotis.)

Ref-ID	Literaturangaben	Kommentar
348	<p>Xiong ZW, Wahlqvist ML, Ibiebele TI, Biegler BM, Balazs NDH, Xiong DW, Lim YL. Relationship between plasma lipoprotein (a), apolipoprotein (a) phenotypes, and other coronary heart disease risk factors in a Melbourne South Asian population. Clin Biochem 2004; 37 (4): 305-11.</p>	<p>Ausgeschlossen im 2. Screening, thematisch nicht relevant.</p>

9.2.2 Anlage 2 zur Stellungnahme der Stabsstelle Methodik des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 01.12.2005: Im 2. Screening eingeschlossene Studien

Ref-ID	Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Zielkriterien	Ergebnisse	Abschließende Bewertung
44	Agewall S, Fagerberg B. Lipoprotein(a) was an independent predictor for major coronary events in treated hypertensive men. Clin Cardiol 2002; 25 (6): 287-90.	Prospektive Kohortenstudie an 118 Patienten Evidenzstufe IIb	Hat der Lp(a)-Wert eine besondere Aussagekraft für das Auftreten von Koronarerkrankungen bei behandelten Hypertonikern?	Herzinfarkt, plötzlicher Herztod.	Lp(a) ist ein unabhängiger Vorhersagewert in der untersuchten Population	Prospektiv angelegte Studie mit kurzer Beobachtungszeit von 3 Jahren und geringer Patientengröße. Ausschließlich Risiko-Patienten mit behandeltem Hypertonus.
47	Arenillas JF, Molina CA, Chacon P, Rovira A, Montaner J, Coscojuela P, Sanchez E, Quintana M, varez-Sabin J. High lipoprotein (a), diabetes, and the extent of symptomatic intracranial atherosclerosis. Neurology 2004; 63 (1): 27-32.	166 erkrankte Patienten Querschnittsstudie Evidenzstufe III	Besteht ein Zusammenhang zwischen hohen Lp(a)-Werten und bestehenden intrakraniellen Stenosen?	Intrakranielle Stenosen	Lp(a) ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Anzahl und Ausprägung intrakranieller Stenosen	Kleine Querschnittsstudie, die Nachzeitigkeit zwischen Exposition und Outcome ist nicht gegeben.
48	Ariyo AA, Thach C, Tracy R. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. N Engl J Med 2003; 349 (22): 2108-15.	Prospektive Kohortenstudie mit 5888 Patienten (> 65 Jahre) Evidenzstufe IIb	Gibt es einen Zusammenhang zwischen Lp(a) und vaskulären Erkrankungen bei älteren Amerikanern?	Schlaganfall, Tod auf Grund von Gefäßerkrankungen, anderweitige Todesursachen	Männer mit hohen Lp(a)-Werten (5.Quartil) haben ein dreifach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall, ein 2,5 fach erhöhtes Risiko für einen Tod vaskuläre Erkrankungen und ein 1,8 fach erhöhtes Risiko für Tod durch andere Erkrankungen	Prospektive Kohortenstudie mit 5888 eingeschlossenen Patienten auf hohem methodischem Niveau, die einen Zusammenhang zwischen Lp(a) und Tod durch Schlaganfall, durch vaskuläre und anderweitige Erkrankungen bei Männern belegt.
50	Auer J, Rammer M, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B. Lack of association between plasma lipopro-	100 Personen Querschnittsstudie	Gibt es einen Zusammenhang zwischen koronaren Läsionen und dem	Koronare Läsionen	Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Lp(a)-Konzentration und der Wahrscheinlichkeit für korona-	Aufgrund des Querschnittsdesigns ist die Nachzeitigkeit der Erkrankung gegenüber dem Risikofaktor nicht gesi-

Ref-ID	Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Zielkriterien	Ergebnisse	Abschließende Bewertung
	tein(a) concentrations and the presence or absence of coronary atherosclerosis. Acta Cardiol 2002; 57 (6): 409-14.	Evidenzstufe III	Lp(a)-Spiegel?		re Läsionen	chert. Bei allen Teilnehmern bestand bereits Verdacht auf koronare Läsionen.
59	Burman A, Jain K, Gulati R, Chopra V, Agarwal DP, Vasisht S. Lipoprotein(a) as a marker of coronary artery disease and its association with dietary fat. J Assoc Physicians India 2004; 52 (Feb): 99-102.	20 Patienten mit CAD und 20 gesunde Kontrollen Querschnittsstudie Evidenzstufe III	Besteht ein Zusammenhang zwischen Lp(a) und CAD? Gibt es einen Zusammenhang zwischen Lp(a) und dem Fettgehalt der Nahrung?	CAD	Erkrankte Menschen haben signifikant höhere Lp(a)-Werte. Nur bei erkrankten Personen waren die Lp(a)-Werte bei hohem Fettgehalt der Nahrung erhöht.	Sehr kleine Querschnittsstudie, daher wenig Aussagekraft.
61	Cantin B, Despres JP, Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Bogaty P, Bergeron J, Dagenais GR. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). Am J Cardiol 2002; 89 (6): 662-6.	2125 gesunde Männer 35-64 Jahre (gleiche Kohorte wie unten) prospektive Kohortenstudie Quebec Cardiovascular study Beobachtungszeit ca. 5 Jahre Evidenzstufe IIb	Besteht ein Zusammenhang zwischen Fibrinogen und Lp(a) Nebenhypothese: Besteht ein Zusammenhang zwischen Lp(a)-Konzentration und KHK	Exposition: Lp(a)-Konzentration als kategoriale Variable in Tertial der Gesamtverteilung. Berechnet wurde das Risiko für das zweite und dritte Tertial in Bezug auf das erste Tertial . Endpunkt: Erstmaliges Auftreten einer koronaren Herzerkrankung (zusammengesetzter Endpunkt). Erstmalige Angi-	Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Menschen mit und ohne Endpunkt und dem Lp(a)-Spiegel zu Beginn der Studie 2. Tertial: RR=1,06 KI=[0,69-1,63) 3. Tertial: RR=1,09 [0,69-1,73] Ein Zusammenhang zwischen hohen Fibrinogenwerten und Lp(a) Werten ist vorhanden.	Valides Kohortendesign. Eigentliche Hypothese war Fibrinogen als Risikofaktor. Große Kohortenstudie ohne signifikanten Beleg für Lp(a) als Risikofaktor bei koronarer Herzerkrankung.

Ref-ID	Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Zielkriterien	Ergebnisse	Abschließende Bewertung
				na pectoris Herzinsuffizienz Herzinfarkt und koronare Todes- fälle		
60	Cantin B, Lamarche B, Despres JP, Dagenais GR. Does correction of the friedewald formula using lipoprotein(a) change our estimation of ischemic heart disease risk? The Quebec Cardiovascular Study. Atherosclerosis 2002; 163 (2): 261-7.	2222 gesunde Männer prospektive Kohortenstudie Quebec Cardiovascular study Beobachtungszeit ca. 5 Jahre Evidenzstufe III	Sagt die Friedemann Formel, die Lp(a) berücksichtigt, das Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses besser voraus, als die Friedemann Formel ohne Lp(a)?	Myokardinfarkt Herzinsuffizienz Kardiovaskulärer Tod	Ein Einbezug des Lp(a)-Spiegels verbessert die Risikoschätzung durch die Friedemann-Formel nicht. Lp(a) wirkt nicht unabhängig von den Variablen der Friedemann-Formel auf das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.	Die eigentliche Frage nach dem Zusammenhang zwischen Lp(a) und Herzkreislaufisiko wird nicht untersucht. Nebenergebnis: Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen Lp(a) und den Zielvariablen.
65	Cerrato P, Imperiale D, Fornengo P, Bruno G, Cassader M, Maffei P, Cavallo PP, Pagano G, Bergamasco B. Higher lipoprotein (a) levels in atherothrombotic than lacunar ischemic cerebrovascular disease. Neurology 2002; 58 (4): 653-5.	202 zu 356 erkrankte Patienten Querschnittstudie Evidenzstufe III	Vergleich von Patienten mit „large vessel disease“ und „small vessel disease“ bei akuten Schlaganfall-Patienten hinsichtlich ihrer Lp(a)-Werte	Lp(a)-Konzentration	Lp(a) -Konzentration ist signifikant höher in Patienten mit LVD als bei SVD	Nicht relevant, weil Querschnittstudie bei kleiner Untergruppe
66	Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, Sorlie P, Couper D, Szklo M, Nieto FJ. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communi-	14054 gesunde Personen Prospektive Kohortenstudie	Verändern eine Reihe möglicher Risikofaktoren (u.a. Lp(a)) die Vorhersagekraft eines bestehenden	„Composite endpoint“: Herzinfarkt mit Krankenhausaufenthalt Cardiovaskulärer	Lp(a) ist ein signifikanter unabhängiger Risikofaktor für CHD.	Große valide Kohortenstudie 4,4 % drop-outs Problem ergibt sich durch die Vermischung unterschiedlich

Ref-ID	Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Zielkriterien	Ergebnisse	Abschließende Bewertung
	ties (ARIC) study. J Clin Epidemiol 2003; 56 (9): 880-90.	ARC-Studie Beobachtungszeitraum ca. 10 Jahre Evidenzstufe IIb	Risiko-Vorhersage-Modells für Herz-Kreislaufkrankungen?	Tod Stillter Infarkt (ARIC ECG reading) oder 'coronary revascularisation'		schwerwiegender Endpunkte Die Hypothese ‚Lp(a)‘ als unabhängiger Risikofaktor für KHK‘ wurde nicht eigenständig untersucht.
86	Erbagci AB, Tarakcioglu M, Aksoy M, Kocabas R, Nacak M, Aynacioglu AS, Sivrikoz C. Diagnostic value of CRP and Lp(a) in coronary heart disease. Acta Cardiol 2002; 57 (3): 197-204.	Querschnittsstudie an 203 Patienten Evidenzstufe III	Untersuchung des diagnostischen Wertes von Lp(a) und CRP.		Lp(a)-Werte können nicht hinreichend sicher im Management der koronaren Herzkrankung angewandt werden.	Studie mit methodischen Mängeln und einer anderen Zielsetzung. Daher nur von begrenzter Aussagekraft.
96	Gaw A, Murray HM, Brown EA. Plasma lipoprotein(a) [Lp(a)] concentrations and cardiovascular events in the elderly: evidence from the prospective study of pravastatin in the elderly at risk (PROSPER). Atherosclerosis 2005; 180 (2): 381-8.	5732 Patienten Prospektive Kohortenstudien Beobachtungszeit ca. 3 Jahre PROSPER – Studiengruppe ≥70 Jahre Evidenzstufe IIb	Ist eine Lp(a)-Erhöhung ein unabhängiger Faktor für die Ausbildung von major vascular events und für kognitive Einschränkungen bei älteren Menschen?	Composite endpoint: Cardiovasculärer Tod Nichttödlicher Herzinfarkt Tödlicher oder nichttödlicher Schlaganfall	Pro Anstieg des Lp(a)-wertes um 2,718 Einheiten steigt das Risiko, ein Ereignis zu bekommen um 1,06. Adjustiertes HR=1,06 KI [1,005-1,12] Kein Zusammenhang zwischen Lp(a) und kognitiven Einschränkungen	Insgesamt valides Kohortendesign Problem composite endpoint Lp(a) als kontinuierliche Variable, übertragbar? Sehr große Kohortenstudie Kurzer Beobachtungszeitraum Aussagekraft auf ältere Menschen eingeschränkt.
411	Glader CA, Birgander LS, Stenlund H, Dahlén GH. Is lipoprotein(a) a predictor for survival in patients with established coronary artery	1216 erkrankte Patienten, Prospektive Kohortenstudie	Beeinflusst der Lp(a)-Spiegel den Krankheitsverlauf von Menschen mit Herz-	Allgemeine Mortalität; Spezifische kardiovaskuläre Mortalität	30% mit Lp(a)-Erhöhung Eine Lp(a) Konzentration von mehr als 300 mg/L erhöht signifikant die Mortalität	Valide große Kohortenstudie Risiko erkrankter Personen Migrations-Bias durch fehlende Kontakte der überleben-

Ref-ID	Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Zielkriterien	Ergebnisse	Abschließende Bewertung
	disease? Results from a prospective patient cohort study in northern Sweden. J Intern Med 2002; 252 (1): 27-35.	Beobachtungszeit ca. 6 Jahre Evidenzstufe IIb	Kreislaufkrankungen?		(RR=1,4 KI=[1,1-1,9] sowie nicht-signifikant die spezifische Mortalität (RR=1,4 KI=[1,0-2,0])	den Patienten(+/-) Risikofaktor ist im Multivariaten Cox-Modell stabil Sekundärdatenanalyse, aber gute Register in Schweden Multiples Testen, aber Stabilität des Werten im Cox-Modell
108	Govindaraju V, Neelam, Manjunath CN, Sundar KK. Lipoprotein (a) in coronary artery disease in Indian population. J Indian Med Assoc 2003; 101 (8): 458-60, 462.	Fall-Kontroll-Studie an insgesamt 500 Patienten Evidenzstufe III	Gibt es einen Zusammenhang zwischen Lp(a) und dem Auftreten von koronarer Herzerkrankung?	Auftreten von koronarer Herzerkrankung bestimmt durch Surrogatparameter (Koronarangiographie)	Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen.	Erhebliche methodische Mängel der Studie schränken die Aussagekraft der Ergebnisse ein.
116	Hernandez C, Francisco G, Chacon P, Simo R. Lipoprotein(a) as a risk factor for cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients: a 10-year follow-up study. Diabetes Care 2005; 28 (4): 931-3.	120 Patienten Prospektive Kohortenstudien an Typ 2 Diabetikern 10-Jahre follow-up Evidenzstufe IIb	Ist die Lp(a)-Konzentration ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität bei Typ 2 Diabetikern	Tod durch vascular disease oder CHD oder Schlaganfall	Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lp(a)-Konzentration zu Beginn der Studie und der Mortalität im zehnjährigen Beobachtungszeitraum.	Die Studie macht ausschließlich Aussagen über Typ 2 Diabetiker Ansonsten liegt eine valide - wenn auch kleine- Studie vor.
119	Hong SJ, Seo HS, Park CG, Rha SW, Oh DJ, Ro YM. Serially increasing change in lipoprotein(a) concentration has predictive	Prospektive Kohortenstudie an 985 Patienten	Ist eine progressive Zunahme des Lp(a)-Wertes mit der Entwicklung von akuten Gefäß-	Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit	Eine zunehmende Lp(a)-Konzentration hat einen hochsignifikanten prädiktiven Wert bei vaskulären Erkrankungen.	Kohortenstudie mit 10-jähriger Beobachtungsphase und methodisch akzeptablem Niveau.

Ref-ID	Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Zielkriterien	Ergebnisse	Abschließende Bewertung
	value in acute vascular events. Ann Clin Biochem 2005; 42 (Pt 4): 285-91.	Evidenzstufe IIb	krankheiten verbunden?			
123	Igarashi Y, Aizawa Y, Satoh T, Konno T, Ojima K, Aizawa Y. Predictors of adverse long-term outcome in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous transluminal coronary angioplasty: with special reference to the admission concentration of lipoprotein (a). Circ J 2003; 67 (7): 605-11.	Prospektive Kohortenstudie an 127 Patienten Evidenzstufe IIb	Wie groß ist der prognostische Wert von Lp(a) bei Patienten mit akutem Herzinfarkt nach PTCA?	Akuter Myokardinfarkt, Restenosen, persistierende Angina pectoris und Tod durch kardiale Ursachen	Ein erhöhter Lp(a) Wert (>47mg/dl) bei Aufnahme sind signifikante Prädiktoren für Infarktpatienten, die mit einer PTCA behandelt wurden bezogen auf die definierten Zielkriterien.	Prospektive Kohortenstudie mittlerer Größe, die den Stellenwert von Lp(a) bei Patienten mit akutem Herzinfarkt nach PTCA-Behandlung untersucht.
125	Imhof A, Rothenbacher D, Khuseyinova N, Hoffmeister A, Maerz W, Nauck M, Schrnagl H, Koenig W, Brenner H. Plasma lipoprotein Lp(a), markers of haemostasis and inflammation, and risk and severity of coronary heart disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003; 10 (5): 362-70.	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie (151 Fälle, 49 Kontrollen) Evidenzstufe III	Gibt es einen Zusammenhang zwischen verschiedenen Plasmafaktoren und dem Risiko bzw. Auftreten einer koronaren Herzerkrankung?	Exposition: verschiedene Plasmafaktoren darunter Lp(a) Endpunkt: Risiko und Ausmaß einer koronaren Herzerkrankung	Die Daten belegen einen Zusammenhang zwischen Lp(a) und dem Auftreten einer koronaren Herzerkrankung, jedoch keinen Zusammenhang mit dem Schweregrad der Erkrankung.	Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Bevölkerung ist nicht gegeben. Hinzu kommen methodische Unzulänglichkeiten, die die Glaubhaftigkeit der Ergebnisse in Frage stellen.
138	Kim C, Gau GT, Allison TG. Relation of high lipoprotein(a) to other traditional atherosclerotic risk factors in patients with coronary heart disease. Am J Cardiol 2003; 91 (11): 1360-3.	Querschnittsstudie an 200 Patienten Evidenzstufe III	Gibt es einen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Wert und dem zeitlichen Beginn von KHK, der Schwere der Ausprägung, der traditionellen Risiko-	Beginn der KHK, Schwere der Ausprägung, Vorhandensein traditioneller Risikofaktoren und Familienanamnese.	Es gibt keinen Zusammenhang zwischen den klinischen Ausprägungen und dem Lp(a) Wert, eine geringere Prävalenz besteht für traditionelle Risikofaktoren in Verbindung mit hohen Lp(a)-Werten, so dass ein Zusammenhang	Auf Grund der methodischen Unsicherheit gegenüber prospektiv-vergleichender Methodik und Mängel im Design sind die Aussagen dieser Studie nur bedingt zu verwenden.

Ref-ID	Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Zielkriterien	Ergebnisse	Abschließende Bewertung
			kofaktor-konstellation und der Familienanamnese?		zwischen KHK und Lp(a) als Risikofaktor besteht.	
149	Kullo IJ, Bailey KR, Bielak LF, Sheedy PF, Klee GG, Kardia SL, Peyser PA, Boerwinkle E, Turner ST. Lack of association between lipoprotein(a) and coronary artery calcification in the Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. Mayo Clin Proc 2004; 79 (10): 1258-63.	Prospektive Kohortenstudie an 765 Probanden (Teil der GENOA Studie) Evidenzstufe IIb	Gibt es einen Zusammenhang zwischen Lp(a) und dem Auftreten von koronarer Artherosklerose an Patienten mit erhöhtem Risiko für eine arterielle Hypertension?	Koronare Herzerkrankung	In der Kohorte mit Probanden, die ein erhöhtes Risiko für Hypertension aufwiesen, ergab sich kein Unterschied der Assoziation zwischen Lp(a) und der koronaren Herzerkrankung (geschätztes 10-Jahres Risiko)	Prospektives Kohortendesign mit der üblichen Methodik. Der Einschluss von Patienten mit erwartetem genetischen Risiko für eine Hypertension sollte besonders bedacht werden, da eine Verzerrung durch Überlagerung eines potentiellen Lp(a)-Effektes nicht ausgeschlossen werden kann.
160	Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Fruchart JC, Ducimetiere P. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. Atherosclerosis 2002; 163 (2): 377-84.	Prospektive Kohortenstudie an 9133 Patienten (50-59 Jahre) Evidenzstufe IIb	Gibt es einen Zusammenhang zwischen erhöhtem LP(a) und der koronaren Herzerkrankung	Koronare Herzerkrankung. (nicht fataler Myokardinfarkt, Koronartod und instabile Angina pectoris).	LP(a) erwies sich als signifikanter Risikofaktor. Das Relative Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen betrug für Patienten mit den höchsten Lp(a) Werten 1,5.	Prospektive Kohortenstudie mit 9133 eingeschlossenen Patienten auf hohem methodischem Niveau, die einen Zusammenhang zwischen Lp(a) und kardiovaskulären Erkrankungen belegt.
169	Marcucci R, Liotta AA, Cellai AP, Rogolino A, Gori AM, Giusti B, Poli D, Fedi S, Abbate R, Prisco D. Increased plasma levels of lipoprotein(a) and the risk of idiopathic and recurrent venous thromboembolism. Am J Med 2003; 115 (8): 601-5.	Fall-Kontroll-Studie an insgesamt 1033 Patienten Evidenzstufe III	Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Lp(a)-wert und venösen thromboembolischen Ereignissen?	Venöse Thromboembolien	Lp(a) ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von venösen Thromboembolien.	Thematisch nur untergeordnete Relevanz, da kein für die Fragestellung relevanter Endpunkt beinhaltet ist. Daneben finden sich in der Studie methodische Mängel, die die Sicherheit der Ergebnisse begrenzen.
168	Marcucci R, Brunelli T,	140 junge Fälle	Gibt es einen Zu-	Coronary artery	Die erkrankten Fälle hatten	Keine Nachzeitigkeit von

Ref-ID	Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Zielkriterien	Ergebnisse	Abschließende Bewertung
	Fedi S, Pepe G, Giusti B, Gori AM, Prisco D, Falai M, Margheri M, Abbate R, Gensini GF . Relevance of post-methionine homocysteine and lipoprotein (a) in evaluating the cardiovascular risk in young CAD patients. Eur J Clin Invest 2005; 35 (1): 1-7.	mit CAD und 140 gesunde Kontrollen Querschnittsstudie Evidenzstufe III	sammenhang zwischen dem Risiko, eine CAD zu haben, und dem Lp(a)-Spiegel?	disease (CAD)	signifikant höhere Lp(a)-Konzentrationen als die nicht-erkrankten Kontrollen. Der Unterschied blieb nach Adjustierung für bekannte Risikofaktoren bestehen	Exposition und Outcome durch Querschnittsdesign.
200	Peltier M, Iannetta Peltier MC, Sarano ME, Lesbre JP, Colas JL, Tribouilloy CM . Elevated serum lipoprotein(a) level is an independent marker of severity of thoracic aortic atherosclerosis. Chest 2002; 121 (5): 1589-94.	Querschnittsstudie an 119 Patienten Evidenzstufe III	Besteht ein Zusammenhang zwischen thorakaler Aortensklerose und Lp(a) bei Patienten mit Herzklappenerkrankung?	Thorakale aortale Atherosklerose	Lp(a) ist ein unabhängiger Risikofaktor für die thorakale Aortensklerose bei Patienten mit Herzklappenerkrankungen.	Die fehlende Untersuchung Patienten-relevanter Endpunkte und die methodische Unsicherheit der Studie lassen Aussagen zum Risikofaktor LP(a) nur bedingt zu.
325	Rajasekhar D, Saibaba KSS, Srinivasa Rao PVLN, Latheef SAA, Subramanyam G . Lipoprotein (a): Better assessor of coronary heart disease risk in south Indian population. Indian Journal of Clinical Biochemistry 2004; 19 (2): 53-9.	Fall-Kontroll-Studie an 151 Patienten Evidenzstufe III	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Lp(a)-Wert und dem Auftreten einer koronaren Herzerkrankung in einer südindischen Bevölkerungsgruppe	Koronare Herzerkrankung (Fälle)	Signifikante Unterschiede zeigen sich im Lp(a)-Wert zwischen Patienten mit und ohne Koronarerkrankung. Ein Lp(a)-Wert von > 25mg/dl wird als ‚cut-off‘-Wert (Risikofaktor) angegeben.	Studie entspricht nicht dem Design einer Fall-Kontroll-Studie, sondern eher einer Querschnittsstudie. Erhebliche methodische Mängel machen die Ergebnisse nur begrenzt auswertbar. Ebenso ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Kontext begrenzt.
208	Rifai N, Ma J, Sacks FM, Ridker PM, Hernandez WJ, Stampfer MJ, Marcovina SM . Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina	Fall-Kontroll-Studie mit jeweils 195 Fällen und Kontrollen eingebettet in die	Die Studie sollte den Zusammenhang zwischen der basalen Lp(a) Konzentration an gesunden Patienten	Angina pectoris (Fälle)	Die Daten weisen eine sog. Dose-Response-Beziehung auf, indem mit erhöhtem Lp(a)-Wert das Risiko für das Auftreten einer Angina-pectoris -Erkrankung signifi-	Die dargestellten Daten sind nachvollziehbar, jedoch ist auf Grund des retrospektiven Designs der Studie die Sicherheit der Aussagen begrenzt.

Ref-ID	Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Zielkriterien	Ergebnisse	Abschließende Bewertung
	pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study. Clin Chem 2004; 50 (8): 1364-71.	„Physicians Health Study“ Evidenzstufe III	ten mit der Inzidenz von Angina pectoris darstellen.		kant zunimmt.	
374	Ryu SK, Hong B-K, Kwon HM, Kim D, Chung WJ, Park BE, Kim D-Y, Cho Y-H, Yoon S-J, Yoon YW, Cho S-Y, Kim H-S. Age-related contribution of Lp(a) with coronary artery calcification in patients with acute coronary syndrome: A potential role of metabolic disorder in calcified plaque. Yonsei Med J 2003; 44 (3): 445-53.	Querschnittsstudie an 698 Patienten Evidenzstufe III				Studie mit erheblichen methodischen Schwächen und ohne patientenrelevanten Endpunkte- daher keine weitere Berücksichtigung
214	Schillinger M, Domanovits H, Ignatescu M, Exner M, Bayegan K, Sedivy R, Polterauer P, Laggner AN, Minar E, Kostner K. Lipoprotein (a) in patients with aortic aneurysmal disease. J Vasc Surg 2002; 36 (1): 25-30.	Fall-Kontroll-Studie an insgesamt 157 Patienten mit Aortenaneurysmen Evidenzstufe III	Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Lp(a) Konzentration und dem Auftreten von Aneurysmen der Aorta?	Fälle mit Aortenaneurysmen im Bauchbereich oder im Thorax	Lp(a) ist signifikant erhöht bei Patienten mit Bauchaortenaneurysmen, bei Patienten mit thorakalen Aneurysmen ist dieser Zusammenhang in der Studie nicht belegbar.	Auf Grund der Einschränkung auf die Subgruppe Patienten mit Aortenaneurysmen ist die Studie nur begrenzt relevant für die Fragestellung.
269	Shai I, Schulze MB, Manson JE, Stampfer MJ, Rifai N, Hu FB. A prospective study of lipoprotein(a) and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes. Diabetolo-	Prospektive Kohortenstudie an 921 Frauen mit Diabetes mellitus II (Teilkohorte aus der Nurses Health	Es sollte der Zusammenhang zwischen Lp(a) und dem Auftreten von einer koronaren Herzerkrankung bei Frauen mit	Koronare Herzerkrankung	Erhöhte Lp(a)-Werte sind als unabhängiger Risikofaktor mit dem Auftreten einer koronaren Herzerkrankung bei Frauen mit Typ II Diabetes mellitus assoziiert.	Nachvollziehbare Methodik der Kohortenstudie. Studie untersucht den Risikofaktor an einer Subpopulation mit bereits bestehendem Diabetes mellitus Typ II. Es wurden keine gesunden Probanden

Ref-ID	Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Zielkriterien	Ergebnisse	Abschließende Bewertung
	gia 2005; 48 (8): 1469-76.	Study) Evidenzstufe IIb	Diabetes mellitus II dargestellt werden.			untersucht.
223	Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, Capurso C, D'Introno A, Torres F, Baldassarre G, Capurso A. Relation of lipoprotein(a) as coronary risk factor to type 2 diabetes mellitus and low-density lipoprotein cholesterol in patients > or =65 years of age (The Italian Longitudinal Study on Aging). Am J Cardiol 2002; 89 (7): 825-9.	Querschnittsstudie an 5632 älteren Patienten (65-84Jahre) Evidenzstufe III	Gibt es einen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Wert dem Auftreten von koronarer Herzerkrankung bei älteren Patienten?	Koronare Herzerkrankung	Erhöhte Lp(a)-Werte sind kein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von koronarer Herzerkrankung bei den untersuchten Patienten. Ein Zusammenhang besteht bei einer zusätzlichen Assoziation mit Diabetes mellitus Typ II und erhöhten LDL-Cholesterin-Werten.	Querschnittsstudie mit den aufgrund des Designs bedingten methodischen Unsicherheiten. Die Ergebnisse sind daher lediglich von begrenztem Aussagewert.
240	Thogersen AM, Soderberg S, Jansson JH, Dahlen G, Boman K, Nilsson TK, Lindahl B, Weinehall L, Stenlund H, Lundberg V, Johnson O, Ahren B, Hallmans G. Interactions between fibrinolysis, lipoproteins and leptin related to a first myocardial infarction. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004; 11 (1): 33-40.	Fall-Kontroll-Studie eingebettet in eine Kohortenstudie an 186 Patienten Evidenzstufe III	Gibt es einen Zusammenhang zwischen verschiedenen Plasmafaktoren darunter Lp(a) und dem Auftreten von Myokardinfarkten?	Myokardinfarkt	Diverse Plasmafaktoren darunter Lp(a) sind unabhängig assoziiert mit dem Auftreten des ersten Myokardinfarkts.	Kleine Fall-Kontroll-Studie mit 62 Fällen und 124 Kontrollen eingebettet in die Northern Sweden Health and Disease Cohort. Auf Grund des Studiendesigns sind die getroffenen Aussagen weniger stark belastbar als prospektive Kohortenstudien. Darüber hinaus gelten die getroffenen Aussagen nur für Männer
256	Wang W, Hu D, Lee ET, Fabsitz RR, Welty TK, Robbins DC, Yeh JL, Howard BV. Lipoprotein(a) in American Indians is low and	Prospektive Kohortenstudie an 3991 Indianern (Strong Heart Study)	Gibt es einen Zusammenhang zwischen Lp(a) und dem Auftreten von kardiovaskulären	Kardiovaskuläre Erkrankungen.	Der Lp(a)-Wert bei amerikanischen Indianern ist nicht assoziiert mit dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen.	Große prospektive Kohortenstudie mit 3991 Personen. Die Untersuchung an amerikanischen Indianern begrenzt die Übertragbarkeit der Stu-

B SEKTORÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Ref-ID	Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Zielkriterien	Ergebnisse	Abschließende Bewertung
	not independently associated with cardiovascular disease. The Strong Heart Study. Ann Epidemiol 2002; 12 (2): 107-14.	Evidenzstufe IIb	Erkrankungen bei amerikanischen Indianern?			die. Endpunkte der Studie nicht klar genug definiert.
255	Wang W, Lee ET, Alaupovic P, Blackett P, Blevins KS. Correlation between lipoprotein(a) and other risk factors for cardiovascular disease and diabetes in Cherokee Indians: the Cherokee Diabetes Study. Ann Epidemiol 2005; 15 (5): 390-7.	Querschnittsstudie an 2205 Patienten (Cherokee Diabetes Studie) Evidenzstufe III	Gibt es einen Zusammenhang zwischen Risikofaktoren für Diabetes mellitus, Lp(a) und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen?	Kardiovaskuläre Erkrankungen	Korrelationen des Lp(a)-Wertes zeigen geschlechts- und altersspezifische Unterschiede. Lp(a) Werte scheinen bei Indianern deutlich niedriger zu sein als bei der schwarzen und weißen Bevölkerung.	Schwerpunkt der Studie sind Korrelationen mit den Risikofaktoren. Aufgrund der methodisch eingeschränkten Belastbarkeit der Aussagen sind die dargestellten Ergebnisse nur begrenzt interpretierbar. Hinzu kommt die nur eingeschränkte Übertragbarkeit der Werte.

9.2.3 Anlage 3 zur Stellungnahme der Stabsstelle Methodik des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 01.12.2005: Studien für die Entscheidungsfindung

Ref-ID	Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
48	Ariyo AA, Thach C, Tracy R. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. N Engl J Med 2003; 349 (22): 2108-15.	Prospektive Kohortenstudie mit 5888 Patienten (> 65 Jahre) Evidenzstufe IIb	Gibt es einen Zusammenhang zwischen Lp(a) und vaskulären Erkrankungen bei älteren Amerikanern?	Exposition: Lp(a) als kategoriale Variable in Quintilen der Verteilung. Als Referenz und Vergleichsgruppe wurde das 1. Quintil herangezogen. Untersuchte Endpunkte waren: Schlaganfall (inkl. TIA), koronare Herzerkrankung, Tod jeglicher Art und Tod durch Gefäßerkrankungen Patienten wurden eingeschlossen unabhängig von einer bestehenden Gefäßerkrankung. Range der Lp(a)- Werte: 0.1-47,5mg/dl (5. Quintil: 8,2-47,5 mg/dl).	Der Lp(a)-Median für Frauen liegt bei 4,4 mg/dl für Männer bei 3,9mg/dl. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Lp(a)-Werten und den untersuchten Endpunkten bei Frauen festgestellt werden. Für Männer konnte kein Zusammenhang für die koronare Herzerkrankung nachgewiesen werden. Für Männer wurden folgende signifikante Hazard Ratios im 5. Quintil angegeben: Schlaganfall: roh 3,00 (1,59-5,65), adjustiert 2,92 (1,53-5,57) Tod durch vaskuläre Erkrankungen: roh 2,54 (1,59-4,08), adjustiert 2,09 (1,27-3,47) Tod (jegliche Art): roh 1,76 (1,31-2,36), adjustiert 1,60 (1,16-2,19)	Prospektive Kohortenstudie mit 5888 eingeschlossenen Patienten auf hohem methodischem Niveau, die nur bei Männern einen Zusammenhang zwischen Lp(a) und dem Auftreten von Schlaganfällen, vaskulären Todesursachen und anderen Todesursachen darstellen kann. Kein Zusammenhang wurde belegt für das Auftreten von koronarer Herzkrankheit bei Männern.

Ref-ID	Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
					Die Überlebensraten waren für Männer in den Quintilen 1-4 nahezu identisch. Lediglich im 5. Quintil war die Überlebenszeit erniedrigt.	
61	Cantin B, Despres JP, Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Bogaty P, Bergeron J, Dagenais GR. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). Am J Cardiol 2002; 89 (6): 662-6.	2125 gesunde Männer 35-64 Jahre (gleiche Kohorte wie unten) prospektive Kohortenstudie Quebec Cardiovascular study Beobachtungszeit ca. 5 Jahre Evidenzstufe IIb	Besteht ein Zusammenhang zwischen Fibrinogen und Lp(a) Nebenhypothese: Besteht ein Zusammenhang zwischen Lp(a)-Konzentration und KHK	Exposition: Lp(a)-Konzentration als kategoriale Variable in Tertial der Gesamtverteilung. Berechnet wurde das Risiko für das zweite und dritte Tertial in Bezug auf das erste Tertial. Endpunkt: Erstmaliges Auftreten einer koronaren Herzerkrankung (zusammengesetzter Endpunkt). Erstmalige Angina pectoris Herzinsuffizienz Herzinfarkt und koronare Todesfälle	Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Menschen mit und ohne Endpunkt und dem Lp(a)-Spiegel zu Beginn der Studie 2. Tertial: RR=1,06 KI=[0,69-1,63] 3. Tertial: RR=1,09 [0,69-1,73] Ein Zusammenhang zwischen hohen Fibrinogenwerten und Lp(a) Werten ist vorhanden.	Valides Kohortendesign. Eigentliche Hypothese war Fibrinogen als Risikofaktor. Große Kohortenstudie ohne signifikanten Beleg für Lp(a) als Risikofaktor bei koronarer Herzerkrankung.
119	Hong SJ, Seo HS, Park CG, Rha SW, Oh DJ, Ro YM. Serially increasing change in lipoprotein(a) concentration	Prospektive Kohortenstudie an 985 erkrankten oder mit Risikofaktoren belasteten	Ist eine progressive Zunahme des Lp(a)-Wertes mit der Entwicklung von akuten Gefäß-	Exposition: Veränderung der Lp(a)-Konzentration während der Beobachtungszeit. Endpunkt:	Die Verteilung der Lp(a)-Werte wird als normal verteilt angegeben. Sie liegt zwischen 16,4-29,2 mg/dl. Eine zunehmende Lp(a)-	Kohortenstudie mit 10-jähriger Beobachtungsphase. Allerdings beantwortet die Studie den Stellenwert von Lp(a) als Risikofaktor nur unzureichend, da die

Ref-ID	Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
	has predictive value in acute vascular events. Ann Clin Biochem 2005; 42 (Pt 4): 285-91.	Patienten (22-86 Jahre) durchgeführt wurde Evidenzstufe IIb	krankheiten verbunden?	Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit	Konzentration führt zu einem signifikant erhöhten Risiko für vaskuläre Erkrankungen im Vergleich mit stabilen Lp(a)-Konzentrationen. Eine Zunahme des Lp(a)-Wertes in der Patientengruppe mit einer bestehenden Krankenanamnese führte zu einem RR von 4,36 (1,76-10,85 95%CI) für das Auftreten von Endpunkten. In der Patientengruppe mit den bestehenden Risikofaktoren lag das RR bei 6,35 (3,68-10,97 95% CI).	Population bereits eine Krankengeschichte der Endpunkte aufweist oder bereits Risikofaktoren bekannt sind. Weiterhin ist nicht klar welchen Überlagerungseffekt die Risikofaktoren bzw. bereits bestehende Erkrankungen auf den Stellenwert von Lp(a) haben. Insgesamt wird nur die Zunahme der Lp(a)-Werte als assoziiert mit den Endpunkten beschrieben, da keine Lp(a)-Veränderung als Referenzstandard benutzt wurde. Die Studie hat daher nur eine begrenzte Aussagekraft.
160	Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Fruchart JC, Ducimetiere P. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. Atherosclerosis 2002; 163 (2): 377-84.	Prospektive Kohortenstudie an 9133 gesunden Männern (50-59 Jahre) durchgeführt wurde (PRIME Studie) Evidenzstufe IIb	Gibt es einen Zusammenhang zwischen erhöhtem LP(a) und der koronaren Herzerkrankung	Exposition: Lp(a)-Werte kategorial in Quartilen Endpunkt: Koronare Herzerkrankung. (nicht fataler Myokardinfarkt, Koronartod und instabile Angina pectoris (auch als Erstereignis)). Klare Operationalisierung der Endpunkte	Die Verteilung der Lp(a)-Werte in der Kohorte ist nicht normal verteilt. In einer logistischen Regressionsanalyse ergab sich ein signifikanter Zusammenhang von Lp(a) und dem Auftreten von Endpunkten. Die Adjustierung für weitere Lipid-Parameter verringerte die Stärke des Zusammenhangs, jedoch ohne Verlust der Signifikanz.	Prospektive Kohortenstudie mit 9133 eingeschlossenen Patienten auf hohem methodischem Niveau, die einen Zusammenhang zwischen Lp(a) und Patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit den höchsten Lp(a)-Werten (4.Quartil) darstellt.

Ref-ID	Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
					<p>Eine Aufteilung der Lp(a)-Werte in Quartile (Range <2,1mg/dl - >21mg/dl) ergab folgende adjustierte RR: 1.Quartil 1,00; 2. Quartil 1,10 (0,75-1,60); 3. Quartil 1,13 (0,78-1,63); und im 4. Quartil 1,56 (1,10-2,21) (P=0,01).</p> <p>Eine signifikante Zunahme des RR mit zunehmendem Lp(a)-Wert konnte bestätigt werden (Trendtest P=0,05).</p> <p>Weiterhin wurde eine Regressionsanalyse für Lp(a) als kontinuierliche Variable unter Einbeziehung weiterer Lipid-Faktoren durchgeführt, die signifikante Zusammenhänge für die koronare Herzerkrankung und für Angina pectoris belegte.</p> <p>In Addition mit LDL-Cholesterinwerten wurde ebenso nachgewiesen, dass das RR mit der Höhe der LDL- und Lp(a)-Konzentration ansteigt.</p>	
208	Rifai N, Ma J, Sacks FM, Ridker PM, Hernandez WJ, Stampfer MJ, Marcovina SM. Apolipo-	Fall-Kontroll-Studie mit jeweils 195 Fällen und Kontrollen eingebettet in	Die Studie sollte den Zusammenhang zwischen der basalen Lp(a) Kon-	Exposition: Lp(a) kategorial in Quintilen Endpunkt: Angina pectoris	Die Daten weisen eine sog. Dose-Response-Beziehung auf, indem mit erhöhtem Lp(a)-Wert das Risiko für das Auftreten einer Angina-	Die dargestellten Daten sind nachvollziehbar, jedoch ist auf Grund des retrospektiven Designs der Studie die Sicherheit der Aussagen im

B SEKTORÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Ref-ID	Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
	protein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study. Clin Chem 2004; 50 (8): 1364-71.	die ‚Physicians Health Study‘ Evidenzstufe III	zentration an gesunden Patienten mit der Inzidenz von Angina pectoris darstellen.		pectoris -Erkrankung signifikant zunimmt.	Vergleich zu prospektiven Daten begrenzt.
240	Thogersen AM, Soderberg S, Jansson JH, Dahlen G, Boman K, Nilsson TK, Lindahl B, Weinehall L, Stenlund H, Lundberg V, Johnson O, Ahren B, Hallmans G. Interactions between fibrinolysis, lipoproteins and leptin related to a first myocardial infarction. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004; 11 (1): 33-40.	Fall-Kontroll-Studie an 186 Patienten eingebettet in eine Kohortenstudie Evidenzstufe III	Gibt es einen Zusammenhang zwischen verschiedenen Plasmafaktoren darunter Lp(a) und dem Auftreten von Myokardinfarkten?	Exposition: Lp(a) kategorial in Quartilen Endpunkt: Myokardinfarkt	Diverse Plasmafaktoren darunter Lp(a) sind unabhängig assoziiert mit dem Auftreten des ersten Myokardinfarkts. OR für Lp(a) <3,0mg/dl- (Referenz) OR 0,56 (0,21-0,54) für Lp(a) >3,0mg/dl- Höchstes Quartil hat höchstes Risiko Signifikanter Trendtest.	Kleine Fall-Kontroll-Studie mit 62 Fällen und 124 Kontrollen eingebettet in die Northern Sweden Health and Disease Cohort. Auf Grund des Studiendesigns sind die getroffenen Aussagen weniger stark belastbar als prospektive Kohortenstudien. Darüber hinaus gelten die getroffenen Aussagen nur für Männer

9.3 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen zur Veröffentlichung des Beratungsthemas

Nr.	Institution	Eingangsdatum	Bemerkung
1.	Diabetes-Klinik Bad Nauheim GmbH Ludwigstraße 37 – 39 61231 Bad Nauheim	31.07.2006	
2.	Deutsches Hämapherese Zentrum Maarweg 165 50825 Köln	09.08.2006	
3.	DGFF Lipid-Liga e. V. Waldklausenweg 20 81377 München	29.08.2006	
4.	BVMed Verbraucherschutz/Medizintechnik Reinhardtstraße 29 b 10117 Berlin	30.08.2006	
5.	Universitätsklinikum Rostock AöR E.-Heydemann-Straße 6 18057 Rostock	31.08.2006	
6.	Westdeutsches Herzzentrum Abteilung Kardiologie Universitätsklinikum Essen Hufelandstraße 55 45122 Essen	(01.08.2006)	Stellungnahme wurde angekündigt, anschließend aber nicht zugesandt
7.	Prof. Dr. med. Helmut Mann Arzt für Innere Medizin (Nephrologie) Schurzelter Straße 564 52074 Aachen	04.09.2006	

9.4 Synopse der eingegangenen Stellungnahmen zur Veröffentlichung des Beratungsthemas durch die Themengruppe

Für die Synopse wurden durch die Themengruppe die Aussagen der Stellungnahmen zusammengefasst dargestellt. Die vollständigen Texte liegen den Mitgliedern der betreffenden Unterausschüsse vor oder können eingesehen werden.

Fragen zur Konkretisierung der Methode

1. Auf welches technische Verfahren bezieht sich Ihre Stellungnahme?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Extrakorporale Lipidapherese
- Nr. 2. Es werden verschiedene selektive Verfahren benannt
- Nr. 3. Selektive extrakorporale Apherese
- Nr. 4. Extrakorporale Lipidapherese
- Nr. 5. Extrakorporale Lipidapherese
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Es werden verschiedene selektive Verfahren benannt

Fragen zur Konkretisierung der Indikation „isolierte Lp(a) Erhöhung“

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z. B. Studien, wiss. Literatur)

2. Wie ist die „isolierte Lp(a) Erhöhung“ definiert?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. keine allgemeingültige Definition, Verweis auf kardiovaskuläre Risikoprofile
- Nr. 2. keine Definition, aber Unterscheidung zwischen „alleiniger“ Lp(a)-Erhöhung als Erhöhung „ohne Symptomatik“ im Vergleich zu „vorzeitiger Atherosklerose“ bzw. „Vorhandensein weiterer Risikofaktoren“
- Nr. 3. Begriff nicht genau definiert, nicht als eigenständige Erkrankungsentität klassifiziert
- Nr. 4. Terminus nicht genau definiert
- Nr. 5. sei in der Fachwelt nicht genau definiert, man verstünde aber unter einer isolierten Lp(a)-Erhöhung Werte über 30 mg/dl bei nicht erhöhten oder bei leitliniengerecht erfolgreich therapierten Cholesterinwerten
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Lp(a) > 60 mg/dl und ein LDL-Cholesterin gemäß intern. Richtlinien, d.h. LDL-C < 100 mg/dl.

3. Gibt es wissenschaftlich belegte Grenzwerte zur Definition einer „isolierten Lp(a)-Erhöhung“?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Spannweite von < 0,5 mg/dl bis > 400 mg/dl; > 30 mg/dl gilt als erhöht; (Literatur wird zitiert)

- Nr. 2. 30 mg/dl werde generell als Risikogrenzwert angesehen, ein höherer Wert gelte als potentiell pathogen im Sinne einer vorzeitigen Atherosklerose Spannweite leicht erhöht 40 mg/dl bis extrem hoch > 600 mg/dl, (Literatur wird nicht zitiert, differenzierte Literaturzusammenstellung als Anlage)
- Nr. 3. Aus Studienangaben ≥ 20 mg/dl bzw. > 30 mg/dl, (Literatur wird zitiert)
- Nr. 4. Schwellenwerte von 20 – 40 mg/dl, dabei wiederholte Angabe von 30 mg/dl, (Literatur wird zitiert)
- Nr. 5. Werte zwischen 20 und 30 mg/dl als Schwellenwert, die aus mehreren Studien zitiert werden
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Serum-Lp(a)-Konzentration über 30 mg/dl stellt Risikofaktor dar, dies entspricht in etwa allen Lp(a)-Werten oberhalb der 75 %-Percentile, (Literatur wird zitiert)

4. Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz der „isolierten Lp(a) Erhöhung“ in Deutschland unter Berücksichtigung der Antwort aus Frage 3?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Präzise Beantwortung sei nicht möglich, ca. 100 – 200 Patienten sollen wegen einer isolierten Lp(a)-Erhöhung eine Apherese erhalten haben, eigene Erfahrung des Stellungnehmenden: unter 12 Patienten mit Lipidapherese eine Patientin mit schwerer Lp(a)-Erhöhung, bei alleiniger Definition durch Lp(a) > 30 mg/dl ist die Inzidenz häufiger
- Nr. 2. keine Angaben zu Prävalenz / Inzidenz, aber 2/3 der vom Stellungnehmer behandelten Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (n=31) würden zusätzlich eine Erhöhung des Lp(a) in unterschiedlichem Ausmaß aufweisen
- Nr. 3. Beantwortung sei wegen des Fehlens epidemiologischer Daten nicht möglich; Schätzungen aus Frankreich sprächen von einigen Hundert Patienten in Deutschland mit Lp(a) > 60 mg/dl bei denen Indikation gestellt werden sollte
- Nr. 4. Untersuchungen durch repräsentative, prospektive, longitudinale bzw. Querschnittsstudien lägen nicht vor, in einer Publikation von Kassner 2000 würden 80 -100 Patienten in Deutschland genannt.
- Nr. 5. wie Nummer 4, erwähnt 80 – 100 *therapiebedürftige* Patienten
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. entsprechende epidemiologische Daten seien nicht publiziert; geschätzt würde die Zahl der behandlungsbedürftigen Patienten auf ca. 200

5. Für welche Erkrankungen ist die „isolierte Lp(a) Erhöhung“ als Risikofaktor wissenschaftlich belegt? Gibt es ggf. Schwellenwerte, ab wann ein Risikofaktor für eine Erkrankung vorliegt?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. als unabhängiger Risikofaktor für KHK, pAVK und Schlaganfall bei einheitlichem Schwellenwert von ca. 30 mg/dl
- Nr. 2. Frage nach dem wissenschaftlichen Beleg als Risikofaktor wird nicht beantwortet; als Schwellenwert wird 30 mg/dl angegeben (Literatur wird nicht zitiert, differenzierte Literaturzusammenstellung als Anlage)

- Nr. 3. wie unter Nr. 1 (ohne Literaturbeleg)
- Nr. 4. wie unter Nr. 1 und zusätzlich Herzinfarkt, (Literatur wird zitiert)
- Nr. 5. wie unter Nr. 1 (mit konkretem Bezug zu einzelnen Studien)
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. als unabhängiger Risikofaktor für KHK, pAVK und Schlaganfall bei einheitlichem Schwellenwert von ca. 30 mg/dl

6. Ist die „isolierte Lp(a)-Erhöhung“ als eigenständiger Risikofaktor für die Arteriosklerose wissenschaftlich belegt?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. nein, medikamentöse Therapiestudien zum isolierten Lp(a) fehlen, Apherese-Therapiestudien fehlen aufgrund geringer Patientenzahlen, in Ermangelung eines einheitlichen Studiendesigns sowie Fehlens verlässlicher Endpunktdaten (kein konkretes Literaturzitat)
- Nr. 2. Lp(a)-Werte oberhalb des Risikogrenzwertes von 30 mg/dl seien als potentiell pathogen im Sinne einer vorzeitigen Atherosklerose nicht mehr strittig (Literatur wird nicht zitiert, differenzierte Literaturzusammenstellung als Anlage)
- Nr. 3. Ja, (Verweis auf Literatur bei Frage 2 und 3)
- Nr. 4. Ja, sei durch neuere Studien belegt (Literatur wird zitiert)
- Nr. 5. es bestünden eindeutige Verbindungen, die durch Studien belegt seien, die eine klare Assoziation zwischen KHK und Lp(a)-Erhöhung zeigte
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Die Datenlage belege klar die Rolle des Lp(a) als Risikofaktor für die Entstehung der Arteriosklerose (zahlreiche Literaturangaben)

7. Gibt es gemessen an den international festgesetzten Zielwerten eine „isolierte Lp(a)-Erhöhung“ ohne gleichzeitige Cholesterin-Erhöhung?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. ja
- Nr. 2. Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung seien bekannt
- Nr. 3. Begriff sei in der Fachliteratur in dieser Form nicht allgemein verbreitet, könne jedoch offenbar ohne die Erhöhung weiterer Parameter vorliegen (zwei Literaturzitate)
- Nr. 4. ja, (mit Literaturangaben)
- Nr. 5. ja, (mit Literaturangaben)
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. ja, (mit Literaturangaben)

8. Ist die Erhöhung eines „isolierten Lp(a)-Wertes“ auch dann ein eigenständiger Risikofaktor, wenn durch die Therapie einer Fettstoffwechselstörung die übrigen international festgesetzten Zielwerte erreicht wurden?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. ja

- Nr. 2. keine Beantwortung
- Nr. 3. ja, (mit fünf Literaturangaben)
- Nr. 4. ja, (ohne konkrete Literaturangaben)
- Nr. 5. ja, (mit Literaturangaben)
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. ja, (mit Literaturangaben)

Fragen zum therapeutischen Nutzen

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z. B. Studien, wiss. Literatur)

9. Gibt es Grenzwerte, ab wann eine Lp(a)-Erhöhung behandelt werden muss?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. gegenwärtig keine Therapieempfehlung einer Fachgesellschaft; die in der Praxis zum Teil verbreitete Empfehlung bei Lp(a)-Werten über 30 mg/dl in der Sekundärprävention eine Behandlung mit Nikotinsäure durchzuführen könnte in Deutschland als „off-label“-Verordnung gewertet werden.
- Nr. 2. alleinige Lp(a)-Erhöhung a priori sei keine Indikation; Indikation sei bei Überschreitung des Schwellenwertes von 30 mg/dl gegeben
 - a) bei Feststellung erhöhter isolierter Lp(a)-Werte bei Vorhandensein von Symptomen verbunden mit objektiv feststellbaren pathologisch bildgebenden Veränderungen im Sinne einer vorzeitigen Atherosklerose (z. B. Zeichen einer KHK, oder Herzinfarkt)
 - b) bei asymptomatischen Patienten bei eindeutigen Zeichen einer Progression im Sinne einer vorzeitigen Atherosklerose(Literatur wird nicht zitiert, differenzierte Literaturzusammenstellung als Anlage)
- Nr. 3. wie Nr. 1, ohne Verweis auf „off-label-use“
- Nr. 4. Über 60g/dl bei klinisch progredienten atherosklerotischen Gefäßveränderungen und keinen weiteren bzw. gut behandelten Risikofaktoren (Empfehlung der DAGKN und anderen)
- Nr. 5. ab 60 mg/dl Behandlungsindikation zur Apherese wenn keine weiteren behandelbaren Risikofaktoren vorliegen und eine progrediente atherosklerotische Gefäßerkrankung besteht. Eine Lp(a) –Erhöhung ohne klinisches Korrelat sei nicht behandlungsbedürftig.
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Bei Lp(a) über 30 mg/dl wird empfohlen, alle behandelbaren Risikofaktoren für atherosklerotischen Erkrankungen zu therapieren (Verweis auf in Frage 2 genannte europäische und internationale Richtlinien, keine weiteren Literaturangaben)

10. Anhand welcher Methoden wird die „isolierte Lp(a) Erhöhung“ diagnostiziert und ggf. die Stadien bestimmt?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Bestimmung durch Nephelometrie oder Turbidimetrie, Stadieneinteilung bisher nicht definiert, sondern offenbar ein Kontinuum, dass die Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos betrifft: ab einem Lp(a) > 30 mg/dl steigt die Wahrscheinlichkeit bei mani-

- fester Atherosklerose um das 3,5-fache und über 40 mg/dl auf das fast 6-fache (mit Literaturangaben)
- Nr. 2. keine Angaben; aber in einer Literaturzusammenstellung als Anlage werden unter dem Oberbegriff „Meßmethode“ 5 Publikationen aufgeführt
- Nr. 3. wie Nr. 1, ohne Kontinuum (mit Literaturangaben)
- Nr. 4. Bestimmung durch Nephelometrie oder Turbidimetrie, Stadieneinteilung bisher nicht definiert. (Literaturangaben für die Bestimmungsmethoden)
- Nr. 5. Bestimmungsmethoden wie Nr. 1, zusätzlich auch Rocket-Gel-Elektrophorese und ELISA, eine Stadieneinteilung wird nicht vorgenommen
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Bestimmungsmethoden wie Nr. 1, zusätzlich Ultrazentrifugation, bei möglicher Akutphase-Reaktion ein bis zwei zusätzliche Kontrolluntersuchungen empfehlenswert

11. Welche Ziele gelten für die Behandlung der „isolierten Lp(a) Erhöhung“?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Senkung des Lp(a) im Serum als Versuch über diese Maßnahme die Progredienz eines vorhandenen Gefäßleidens aufzuhalten; wird trotz maximal erfolgreicher Behandlung der anderen Risikofaktoren und dennoch fortschreitenden Gefäßleidens die Indikation zur Apherese gestellt, so kann mir einer Lp(a)-Abnahme im Serum um ca. 50 % gerechnet werden (mit Literatur belegt)
- Nr. 2. Zielgröße für Lp(a) von 30 mg/dl angegeben. (Literatur wird nicht zitiert, differenzierte Literaturzusammenstellung als Anlage)
- Nr. 3. Absenkung des erhöhten Lp(a)-Spiegels, um vaskuläres Risiko bezüglich KHK, Schlaganfall und pAVK zu senken, bei Hochrisikopatienten Normalisierung der übrigen Lipoprotein-Risikokonstellation
- Nr. 4. Absenkung des Lp(a), Aufhalten der Progression der Atherosklerose bzw. Einleitung der Regression
- Nr. 5. Die Progression atherosklerotischer Erkrankungen soll gestoppt werden, parallel dazu sollen alle weiteren beeinflussbaren Risikofaktoren maximal medikamentös therapiert sein, die Absenkung soll 50-60 % des Ausgangswertes erreichen
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Senkung des vaskulären Risikos bezüglich KHK, Schlaganfall und pAVK, Senkung des Lp(a) um mindestens 60 % pro Therapiesitzung

12. Wann wird die Apheresebehandlung bei der „isolierten Lp(a)-Erhöhung“ eingesetzt?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Indikationsstellung kann diskutiert werden bei unterem Grenzwert von 60 mg/dl bei Vorliegen weiterer klinischer und laborchemischer Kriterien. Grundsätzlich vor Indikationsstellung Absenkung des LDLs unter 70 mg/dl durch hochdosierte Statintherapie sowie Anhebung eines erniedrigten HDL. Ein Therapieversuch mit Nikotinsäure über drei Monate sollte erfolgt sein, nach dem das Lp(a) immer noch über 60 mg/dl betrug. Normoglykämische Einstellung einer diabetischen Stoffwechsellage. Wenn dennoch progredientes Gefäßleidens vorliegt (z. B. frühe Restenosen nach primär erfolgreicher Intervention), sollte Indikation zur Apherese erwogen werden, insbesondere bei Patienten vor dem 60. Lebensjahr,

- Nr. 2. alleinige Lp(a)-Erhöhung a priori sei keine Indikation; Indikation bei Überschreitung des Schwellenwertes von 30 mg/dl sei gegeben
a) bei Feststellung erhöhter isolierter Lp(a)-Werte bei Vorhandensein von Symptomen verbunden mit objektiv feststellbaren pathologisch bildgebenden Veränderungen im Sinne einer vorzeitigen Atherosklerose (z. B. Zeichen einer KHK, oder Herzinfarkt)
b) bei asymptomatischen Patienten bei eindeutigen Zeichen einer Progression im Sinne einer vorzeitigen Atherosklerose

(Literatur wird nicht zitiert, differenzierte Literaturzusammenstellung als Anlage)
- Nr. 3. 1. Patienten, die unbehandelt ein LDL-Cholesterin im individuellen Zielbereich (<100 mg/dl) und keine weiteren modifizierbaren Risikofaktoren haben, deren Lp(a) >60 mg/dl beträgt (nach Behandlung mit Nikotinsäure, maximale Dosierung für 3 Monate), und die einen schweren Verlauf ihrer KHK und peripheren Atherosklerose aufweisen.
2. Patienten, die nach kombinierter diätetischer und medikamentöser Behandlung einer Hypercholesterinämie ein LDL-Cholesterin im individuellen Zielbereich (< 100 mg/dl) und keine weiteren modifizierbaren Risikofaktoren haben, deren Lp(a) >60 mg/dl beträgt (nach Behandlung mit Nikotinsäure, maximale Dosierung für 3 Monate), und die einen schweren Verlauf ihrer KHK und peripheren Atherosklerose aufweisen
- Nr. 4. Überprüfung der Indikation bei Patienten, deren Lp(a) über 60 mg/dl beträgt und die entweder unbehandelt oder nach kombinierter diätetischer und medikamentöser Behandlung ihren individuellen Zielwert für LDL-Cholesterin erreichen. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung sollen das Gesamtrisiko und der individuelle klinische Verlauf des Patienten stehen.
- Nr. 5. Lp(a) von >60 mg/dl, wenn keine weiteren behandelbaren Risikofaktoren vorliegen und eine progrediente atherosklerotische Gefäßerkrankung besteht.
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Indikation wenn:
- LDL entweder ohne oder mit Therapie <100 mg/dl und
- Lp(a) >60 mg/dl und
- alle anderen modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren therapiert sind und
- die kardiovaskuläre Krankheit progredient verläuft
Ausschluss einer möglichen Akutphase-Reaktion

13. Ist die Behandlung mit der Apherese alternativ oder additiv anzuwenden?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Apherese als einzige Option, stark erhöhte Lp(a)-Spiegel um 50-54 % dauerhaft zu senken, möglicherweise additiv zur Nikotinsäure
- Nr. 2. nicht beantwortet
- Nr. 3. alternativlos bei stark erhöhten Lp(a)-Spiegeln, in der Regel additiv anzuwenden
- Nr. 4. additiv, ein Behandlungsversuch mit Nikotinsäure sollte vorausgegangen sein
- Nr. 5. Bei angeborener Lp(a)-Erhöhung alternativlos, bei zusätzlich bestehender Fettstoffwechselstörung additiver Einsatz
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. additiv

14. Wie ist der Spontanverlauf der „isolierten Lp(a) Erhöhung“? Ist durch eine Apherese-Behandlung ein dadurch eventuell erhöhtes Risiko zu senken?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. „gefühlte Evidenz“: positive Verlaufsbeeinflussung durch Apherese
- Nr. 2. keine Beantwortung
- Nr. 3. es gäbe keine Daten zum Spontanverlauf; abgeleitet werde, dass aufgrund des Lp(a)-assoziierten Risikos eines koronaren Ereignisses oder Schlaganfalls Morbidität und Mortalität beeinflusst werde
- Nr. 4. wie unter Nr. 3
- Nr. 5. der Spontanverlauf sei nicht systematisch untersucht, es lägen jedoch Einzelfallberichte vor, in denen der Stillstand der Progression der Arteriosklerose beschrieben werde (Literaturangaben)
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. im Vergleich zum Spontanverlauf werde ein Sistieren der Progredienz der KHK, eine verbesserte Lebensqualität und eine Reduktion der Mortalität erreicht (Hinweis auf Fallberichte, sonst keine Literaturangaben)

15. Welche Ein-/Ausschlusskriterien gelten für die Apherese bei „isolierter Lp(a) Erhöhung“?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Einschlusskriterien, siehe Punkt 12, Ausschlusskriterien: höhergradige Herzinsuffizienz und Non-Compliance hinsichtlich Normalisierung anderer Risikofaktoren
- Nr. 2. Einschlusskriterien, siehe Punkt 12
- Nr. 3. Einschlusskriterien, siehe Punkt 12, Ausschlusskriterien: instabile Hämodynamik
- Nr. 4. Einschlusskriterien, siehe Punkt 12
- Nr. 5. Einschlusskriterien, siehe Punkt 12
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Einschlusskriterien, siehe Punkt 12

16. Wie ist die Wirksamkeit der Apherese im Hinblick auf die in Frage 11 genannten Ziele belegt? Wie häufig muss die Apherese angewendet (ggf. in welchen Abständen wiederholt) werden, um diese Wirksamkeit zu erreichen?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. keine geeigneten Studien vorhanden, Behandlung in ein- bis zweiwöchigen Intervallen, um Lp(a) im Serum kontinuierlich ca. 50 % unterhalb des Ausgangswerts zu halten
- Nr. 2. mittels hochselektiver Lp(a)-Apherese könnte die Zielgröße von ca. 30 mg/dl erreicht werden (Literatur wird nicht zitiert, differenzierte Literaturzusammenstellung als Anlage)
- Nr. 3. mit den aktuell verfügbaren Apherese-Verfahren sei es möglich, den Lp(a)-Spiegel gemessen am Prä-Apherese-Wert dauerhaft um 50-54 % zu senken; alle in Deutschland zugelassenen Verfahren sind in der Lage das Lp(a) um 50-60 % pro Therapiesitzung zu senken; in der Regel ein- bis zweiwöchentliche Therapie erforderlich

- Nr. 4. Aufhalten der Progression der Atherosklerose wird in Einzelfallberichten beschrieben; akute Absenkung der Lp(a)-Konzentration durch Apherese um 51-74 %; Empfehlung einer wöchentlichen Behandlung (Literatur zitiert)
- Nr. 5. akute Absenkung der Lp(a)-Konzentration durch Apherese um 51-74 %; Empfehlung einer wöchentlichen Behandlung (Literatur zitiert)
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. alle in Deutschland zugelassenen Verfahren sind in der Lage das Lp(a) um 60 % pro Therapiesitzung zu senken; in der Regel ein- bis zweiwöchentliche Therapie erforderlich; die Wirksamkeit der Lp(a)-Apherese ist in Publikationen bislang nicht ausreichend dokumentiert

17. Welche patientenrelevanten Outcomes werden durch die Apherese bei „isolierter Lp(a) Erhöhung“ erreicht?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. keine geeigneten Studien vorhanden
- Nr. 2. keine Beantwortung der Frage
- Nr. 3. Outcome-Parameter (z. B. kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) würden klinisch relevant verbessert
- Nr. 4. keine geeigneten Studien vorhanden
- Nr. 5. keine geeigneten Studien vorhanden
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. im Vergleich zum Spontanverlauf werde ein Sistieren der Progredienz der KHK, eine verbesserte Lebensqualität und eine Reduktion der Mortalität erreicht (Hinweis auf Fallberichte, sonst keine Literaturangaben)

18. Mit welcher Diagnostik (z. B. Untersuchungstechniken, Apparaten, Gesundheitsskalen) werden die therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) beurteilt?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. regelmäßige (jährliche) kardiologische oder angiologische Kontrolluntersuchungen bei Hochrisikopatienten; engmaschigere Kontrolle metabolischer Risikofaktoren
- Nr. 2. keine Beantwortung der Frage
- Nr. 3. routinemäßige genutzte kardiologische und angiologischen Untersuchungsmethoden; jährliche Untersuchungen sind in der Lage, den Status und die Progredienz im Einzelfall zu erfassen (keine Literatur)
- Nr. 4. Labormedizin, routinemäßig genutzte kardiologische und angiologischen Untersuchungsmethoden
- Nr. 5. Labormedizin, routinemäßige genutzte kardiologische und angiologischen Untersuchungsmethoden
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Labormedizin, routinemäßige genutzte kardiologische und angiologischen Untersuchungsmethoden

19. Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der in Frage 10 genannten Diagnostik belegt?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Nach persönlicher Mitteilung mehrerer Labormediziner als verlässliche Routinemethode angesehen.
- Nr. 2. keine Beantwortung der Frage
- Nr. 3. Routinemethode der klinischen Chemie mit Standards (Literaturangabe), die durch Konsensuskonferenzen festgelegt wurden.
- Nr. 4. Messgenauigkeit der verschiedenen Verfahren sei von der Größe der Lp(a)-Isoform, von Lagerdauer und Lagerungsbedingungen der Proben abhängig (mit Literaturangabe)
- Nr. 5. Methode als valide und zuverlässig einzustufen.
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Es existieren verschiedene Bestimmungsmethoden ohne validierte Referenzmethode. Für die Vergleichbarkeit ist daher Bestimmung im gleichen Labor zu fordern.

20. Welche Risiken sind mit der Apherese-Behandlung verbunden?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Mit Ausnahme höhergradiger Herzinsuffizienzen und gelegentlichen Problem eines adäquaten Gefäßzugangs a priori keine schwerwiegenden Sicherheitserwägungen. Wie bei allen extrakorporalen Blutreinigungsverfahren Hypotension unter Behandlung, Unverträglichkeitsreaktionen, Hämolyse und theoretisch HIT.
- Nr. 2. keine Beantwortung der Frage
- Nr. 3. Beantwortung dieser Frage liegt nicht im Kompetenzbereich der DGFF
- Nr. 4. allgemeine Risiken durch Anlage eines extrakorporalen Kreislaufes, allergische Reaktionen (keine Literaturangaben)
- Nr. 5. allgemeine Risiken durch Anlage eines extrakorporalen Kreislaufes, allergische Reaktionen (keine Literaturangaben)
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. In der Stellungnahme werden die bereits genannten allgemeinen Nebenwirkungen der extrakorporalen Behandlung angeführt, Eisenmangelanämie wird als Langzeitkomplikation angeführt.

Ergänzende Fragen zur Anwendung

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z. B. Studien, wiss. Literatur)

21. Bitte beschreiben Sie kurz den Ablauf und die technische Charakteristik des Verfahrens.

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Technischer Ablauf zur Behandlung der Lp(a)-Erhöhung gleicht dem bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie

- Nr. 2. keine Beantwortung der Frage; aber in einer Literaturzusammenstellung als Anlage werden unter dem Oberbegriff „Selektive Eliminationstechnik“ 3 Publikationen aufgeführt
- Nr. 3. Beantwortung dieser Frage liegt nicht im Kompetenzbereich der DGFF
- Nr. 4. Beschreibung des Plasmaseparations- und des Vollblutverfahrens erfolgt (keine Literaturangaben)
- Nr. 5. Beschreibung des Plasmaseparations- und des Vollblutverfahrens erfolgt (keine Literaturangaben)
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Apherese zur Behandlung der Lp(a)-Hyperlipoproteinämie ist identisch mit der Apherese bei Hypercholesterinämie

22. Gibt es verschiedene Verfahren der Apherese bei „isolierter Lp(a)-Erhöhung“, wie werden sie bezeichnet, worin bestehen die Unterschiede und welches ist als optimal anzusehen?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Nach heutigem Kenntnisstand kein für die Behandlung einer Hypercholesterinämie eingesetztes Verfahren, welches in der Absenkung eines erhöhten Lp(a) den anderen Verfahren überlegen wäre.
- Nr. 2. SN zieht aus Effizienzgründen ein repetitiv-zyklisches Verfahren vor, daneben werden benannt, Liposuktion an Dextransulfat, Präzipitation mit Heparin, Filtrationsverfahren, sowie Vollblutadsorptionsmethoden (ohne dass entsprechend der Frage die Unterschiede näher erläutert werden)
- Nr. 3. Inhaltlich wie SN Nr. 7.
- Nr. 4. Plasmaseparationsverfahren (Lipidfiltration, Immunadsorption, Dextransulfatadsorption, Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation) sowie Vollblutverfahren (direkte Adsorption von Lipoproteinen, Adsorption von Dextransulfat), alle Verfahren seien gleichermaßen geeignet (mit Literaturangaben)
- Nr. 5. Plasmaseparationsverfahren (Lipidfiltration, Immunadsorption, Dextransulfatadsorption, Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation) sowie Vollblutverfahren (direkte Adsorption von Lipoproteinen, Adsorption von Dextransulfat)
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Seit Einsatz des Plasmaaustausches 1974 wurden fünf verschiedene Methoden der extrakorporalen Blutapherese entwickelt (genannt werden folgende Verfahren, die im Einzelnen detailliert beschrieben werden: HELP, DALI, Immunabsorption, Doppelmembranfiltration).

23. Welche diagnostischen und therapeutischen Schritte sind notwendigerweise unmittelbar mit der Durchführung der Apherese bei „isolierter Lp(a)-Erhöhung“ verbunden?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Ausschluss höhergradiger Herzinsuffizienz, symptomatische KHK; in Einzelfällen Shunt-Anlage erforderlich
- Nr. 2. Diagnostik einer vorzeitigen Atherosklerose mittels klinischer, kardiologischer und angiologischer Untersuchung

- Nr. 3. Bewertung von Hämodynamik und peripheren Gefäßstatus, keine Apherese bei NYHA III und IV und CCSI II/IV, ggf. Shunt-Anlage
- Nr. 4. Anlage eines Shunts, Blutentnahmen
- Nr. 5. Blutentnahmen
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Es wird auf die Beantwortung der Frage 19 verwiesen, dort findet sich unter anderem die Forderung, dass die Progression der KHK nachgewiesen sein sollte.

24. Sind die Patienten zur Durchführung der Therapie stationär aufzunehmen (wie lange?) oder kann diese ebenso gut ambulant erbracht werden (unter welchen Bedingungen?)?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Therapie kann und soll grundsätzlich ambulant durchgeführt werden.
- Nr. 2. keine Beantwortung der Frage
- Nr. 3. Ambulant durchführbar, bedarf keiner stationären Aufnahme
- Nr. 4. keine stationäre Aufnahme, ambulante Therapie möglich
- Nr. 5. Ambulant durchführbar, bedarf keiner stationären Aufnahme
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Bei kardial stabilen Patienten in der Regel ambulant, bei potentiell kardial instabilen Patienten sollte die Therapie im stationären, tagesklinischen Rahmen erfolgen

25. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Qualifikation zur Durchführung derartiger Verfahren üblicherweise bei Internisten mit Schwerpunkt Nephrologie und Transfusionsmedizinern gegeben. Indikationsstellung sollte unabhängig vom Anwender erfolgen.
- Nr. 2. keine Beantwortung der Frage
- Nr. 3. Beantwortung dieser Frage liegt nicht im Kompetenzbereich der DGFF
- Nr. 4. Anforderungen entsprechend den BUB-Richtlinien 2003
- Nr. 5. Anforderungen entsprechend den BUB-Richtlinien 2003
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Verweis auf die bestehende QS-Regelung nach § 135 Abs. 2 SGB V

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z. B. Studien, wiss. Literatur)

26. Welche anderen Methoden stehen zur Behandlung der „isolierten Lp(a) Erhöhung“ grundsätzlich zur Verfügung und nach welchen Kriterien erfolgt die Zuordnung der Patienten zu diesen Verfahren?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Signifikante Absenkung erhöhter Lp(a)-Spiegel weder durch die Beeinflussung des Lebensstils noch medikamentös zu erreichen; Ausnahme Nikotinsäure (Literaturzitate vorhanden)
- Nr. 2. SN zieht aus Effizienzgründen ein repetitiv-zyklisches Verfahren vor, daneben werden benannt, Liposuktion an Dextransulfat, Präzipitation mit Heparin, Filtrationsverfahren, sowie Vollblutadsorptionsmethoden (in einer Literaturzusammenstellung als Anlage werden unter dem Oberbegriff „Selektive Eliminationstechnik“ 3 Publikationen aufgeführt); bei gemischten Fettstoffwechselstörungen vorrangig LDL-Absenkung und Eliminierung der Risikofaktoren
- Nr. 3. Vor Indikationsstellung zur Lipidapherese sei umfassende Lipidsenkertherapie unter Einschluss von Nikotinsäure durchzuführen.
- Nr. 4. nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten: Statine (Effekt sehr uneinheitlich, Senkung oder Steigerung beschrieben; Literaturzitate vorhanden), Niacin (Senkung bis zu 30 %, dosisabhängig, jedoch häufige UAW, noch keine Langzeiterfahrungen hinsichtlich Morbidität/Mortalität; Literaturzitate vorhanden)
- Nr. 5. Möglichkeit der medikamentösen Beeinflussung beschränkt sich auf die Behandlung mit Nikotinsäure und –derivaten (Senkung bis zu 30 %, dosisabhängig, jedoch häufige UAW, noch keine Langzeiterfahrungen hinsichtlich Morbidität/Mortalität; Literaturzitate vorhanden).
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Nikotinsäure und deren Derivate haben bei hoher Dosierung das Potential das Lp(a) zu reduzieren (Literaturangaben), die hohe Rate an Nebenwirkungen ist therapiebegrenzend. (Eine konsequente LDL-Cholesterinabsenkung unter 100 mg/dl wird auch empfohlen).

27. Wie ist die Wirksamkeit der Apherese bei „isolierter Lp(a) Erhöhung“ im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungsmethoden und/oder im Vergleich zum Spontanverlauf der Erkrankung belegt? Bietet die Apherese Vorteile und wie sind diese belegt?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Lipidapherese ist die einzige Möglichkeit, den Lp(a)-Spiegel dauerhaft um ca. 50 % zu senken (Literaturangabe); Einsatz der Lipidapherese lediglich in wenigen Kasuistiken dokumentiert, damit kein kontrollierter Wirksamkeitsnachweis zu erbringen (Literaturangabe)
- Nr. 2. SN sieht die hochselektive Lp(a)-Apherese der Firma Pocard, Moskau im Vergleich zu den anderen Apheresemethoden als das wirksamste Verfahren hinsichtlich der Zielgröße von 30 mg/dl (in einer Literaturzusammenstellung als Anlage werden unter dem Oberbegriff „Selektive Eliminationstechnik“ 3 Publikationen aufgeführt)
- Nr. 3. Lipidapherese ist die einzige Möglichkeit, den Lp(a)-Spiegel dauerhaft um ca. 50-54 % zu senken (Literaturangabe); Einsatz der Lipidapherese lediglich in wenigen Kasuistiken dokumentiert, damit kein kontrollierter Wirksamkeitsnachweis zu erbringen (Literaturangabe)
- Nr. 4. effektivste Therapie unabhängig von Ausgangshöhe des Lp(a)-Spiegels, Ausmaß der mittleren Senkung von Lp(a) unter Apherese liegt höher als unter Gabe von Niacin (Literaturangaben)
- Nr. 5. Ausmaß der mittleren Senkung von Lp(a) unter Apherese liegt höher als unter Gabe von Niacin, Spontanverlauf einer isolierten Lp(a)-Erhöhung, die mit einer arteriosklero-

tischen Gefäßkrankung assoziiert ist, ist in der Regel progredient und mit einer erhöhten Inzidenz vorzeitiger klinischer bzw. kardialer Ereignisse verbunden (Literaturangaben)

Nr. 6. (liegt noch nicht vor)

Nr. 7. im Vergleich zum Spontanverlauf werde ein Sistieren der Progredienz der KHK, eine verbesserte Lebensqualität und eine Reduktion der Mortalität erreicht, dieses sei bisher nur durch Fallberichte belegt (Literaturangaben)

28. Werden durch den Einsatz der Apherese bei „isolierter Lp(a) Erhöhung“ andere Verfahren obsolet (ggf. teilweise)?

Aussagen in den Stellungnahmen:

Nr. 1. Nein, ggf. Reduktion der medikamentösen Statinbehandlung.

Nr. 2. keine Beantwortung der Frage

Nr. 3. Unter Lipidapherese ggf. Reduktion der medikamentösen Behandlung solange LDL-Cholesterin im Zielbereich. Unter kombinierter Therapie (Niacin + Apherese bei Lp(a) < 30 mg/dl) Auslassversuch der Apherese unter Beibehaltung der Niacintherapie

Nr. 4. Niacin kann in Kombinationstherapie weiter verabreicht werden, physikalisch-technisch gibt es keine Alternativen

Nr. 5. Niacin kann in Kombinationstherapie weiter verabreicht werden, physikalisch-technisch gibt es keine Alternativen

Nr. 6. (liegt noch nicht vor)

Nr. 7. Senkung der direkten und indirekten Folgekosten sowie der stationäre Krankenhausaufenthalte, kardiologischen Interventionen und kardiochirurgischen Eingriffe (keine Literaturangaben)

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z. B. Studien, wiss. Literatur)

29. Wie hoch sind die unmittelbaren und die beim Behandelnden entstehenden betriebswirtschaftlichen Kosten (Arztkosten, Kosten medizinisches Hilfspersonal, Sachkosten) der Behandlung eines Patienten mit der Apherese bei „isolierter Lp(a) Erhöhung“?

Aussagen in den Stellungnahmen:

Nr. 1. Kosten entsprechend anderen Apheresen

Nr. 2. keine Beantwortung der Frage

Nr. 3. Beantwortung dieser Frage liegt nicht im Kompetenzbereich der DGFF

Nr. 4. Kosten entsprechend anderen Apheresen

Nr. 5. Kosten entsprechend anderen Apheresen

Nr. 6. (liegt noch nicht vor)

Nr. 7. Kosten entsprechend anderen Apheresen

30. Liegen Ihnen Daten oder Studien zu den Gesamtbehandlungskosten oder der Kosteneffektivität einer Behandlung obiger Indikationen unter Verwendung der Apherese bei „isolierter Lp(a) Erhöhung“ im Vergleich zur Behandlung mit anderen Therapien vor?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Kein Kostenvergleich mit einer alternativen Behandlungsform möglich, da Lipidapherese einzige effektive Therapie für Lp(a)-Spiegelsenkung
- Nr. 2. keine Beantwortung der Frage
- Nr. 3. Kein Kostenvergleich mit einer alternativen Behandlungsform möglich, da Lipidapherese einzige effektive Therapie für Lp(a)-Spiegelsenkung
- Nr. 4. Möglichkeit der Durchführung einer validen Vergleichsstudie aufgrund geringer Fallzahlen nicht gegeben
- Nr. 5. Daten oder Studien lägen hierzu nicht vor.
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Da keine alternative Therapie zur Verfügung steht, kann ein Kostenvergleich nicht kalkuliert werden.

31. Welche Kosten könnten durch den Einsatz der Apherese bei „isolierter Lp(a) Erhöhung“ vermieden werden?

Aussagen in den Stellungnahmen:

- Nr. 1. Insbesondere Kosten für interventionelle Diagnostik, Behandlung einer KHK und der damit verbundenen Hospitalisierung könnten vermieden werden, was aber aufgrund der hohen Kosten der Apheresetherapie nicht aufgewogen werden könne
- Nr. 2. keine Beantwortung der Frage
- Nr. 3. Der Einsatz der Lipidapherese werde alle übrigen direkten oder indirekten Folgekosten der Behandlung der KHK und oder der peripheren Arteriosklerose bei diesen Patienten reduzieren bzw. vermeiden. (Literaturangaben unter anderem wie unter Nr. 7)
- Nr. 4. Folgekosten durch das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse würden vermieden (Literaturhinweise anbei)
- Nr. 5. Folgekosten durch das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse würden vermieden
- Nr. 6. (liegt noch nicht vor)
- Nr. 7. Senkung der direkten und indirekten Folgekosten sowie der stationäre Krankenhausaufenthalte, kardiologischen Interventionen und kardiochirurgischen Eingriffe. SN gibt an, dass bei Patienten mit manifester KHK eine lipidsenkende mit einem Kostenaufkommen bis zu 50.000 US \$/Jahr gesundheitsökonomisch sinnvoll sei (eine Literaturangabe)

9.5 Recherchestrategie

In MEDLINE und in Experta Medica Database (EMBASE) wurde indikationsübergreifend systematisch recherchiert.

Recherche am 11.10.2005

Datenbank: MEDLINE (Pubmed)

Recherchezeitraum: 2002-2005

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	"lipoprotein a"[MeSH Terms]	3433
#2	(lp a) OR (lipoprotein a) Limits: Publication Date from 2002/01/01 to 2005/10/11, Humans	972
#3	#1 OR #2 Limits: Publication Date from 2002/01/01 to 2005/10/11, Humans	972
#4	"risk factors"[MeSH Terms] OR "risk"[MeSH Terms] OR risk factor OR risk OR cardiovascular risk	739250
#5	"risk factors"[MeSH Terms] OR "risk"[MeSH Terms] OR risk factor OR risk OR cardiovascular risk Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002/01/01 to 2005/10/11, Humans	195801
#6	"epidemiologic study characteristics"[MeSH Terms] Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002/01/01 to 2005/10/11, Humans	251152
#7	#3 AND #5 AND #6 Limits: Publication Date from 2002/01/01 to 2005/10/11, Humans	224

Datenbank: Embase

Recherchezeitraum: 2002-2005

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	"LIPOPROTEIN (A)" OR "LIPOPROTEIN A"; / (CT; UT; IT; SH)	7234
#2	(Lipoprotein a) OR (LP a)	11519
#3	#1 OR #2	11519
#4	(risk factor) OR risk OR (cardiovascular risk)	1371715
#5	"RISK FACTORS" OR "RISK FACTOR" / (CT; UT; IT; SH)	428726
#6	"CARDIOVASCULAR RISK"; "RISK" OR "CARDIOVASCU-	774086

	LAR RISK" / (CT; UT; IT; SH)	
#7	#4 OR #5 OR #6	1386655
#8	#3 AND #7	5585
#9	"EPIDEMIOLOGIC STUDIES";OR "EPIDEMIOLOGIC STUDY CHARACTERISTICS" / (CT; UT; IT; SH)	1652286
#10	#8 AND #9	1182
#11	S=10 AND human	421
#12	S=11 AND PY>=2002	208
#13	check duplicates: unique in s=12	208
#14	S=13 NOT Base=ME66	202

Update-Recherche am 18.10.2006

Datenbank: MEDLINE (Pubmed)

Recherchezeitraum: 2005-2006

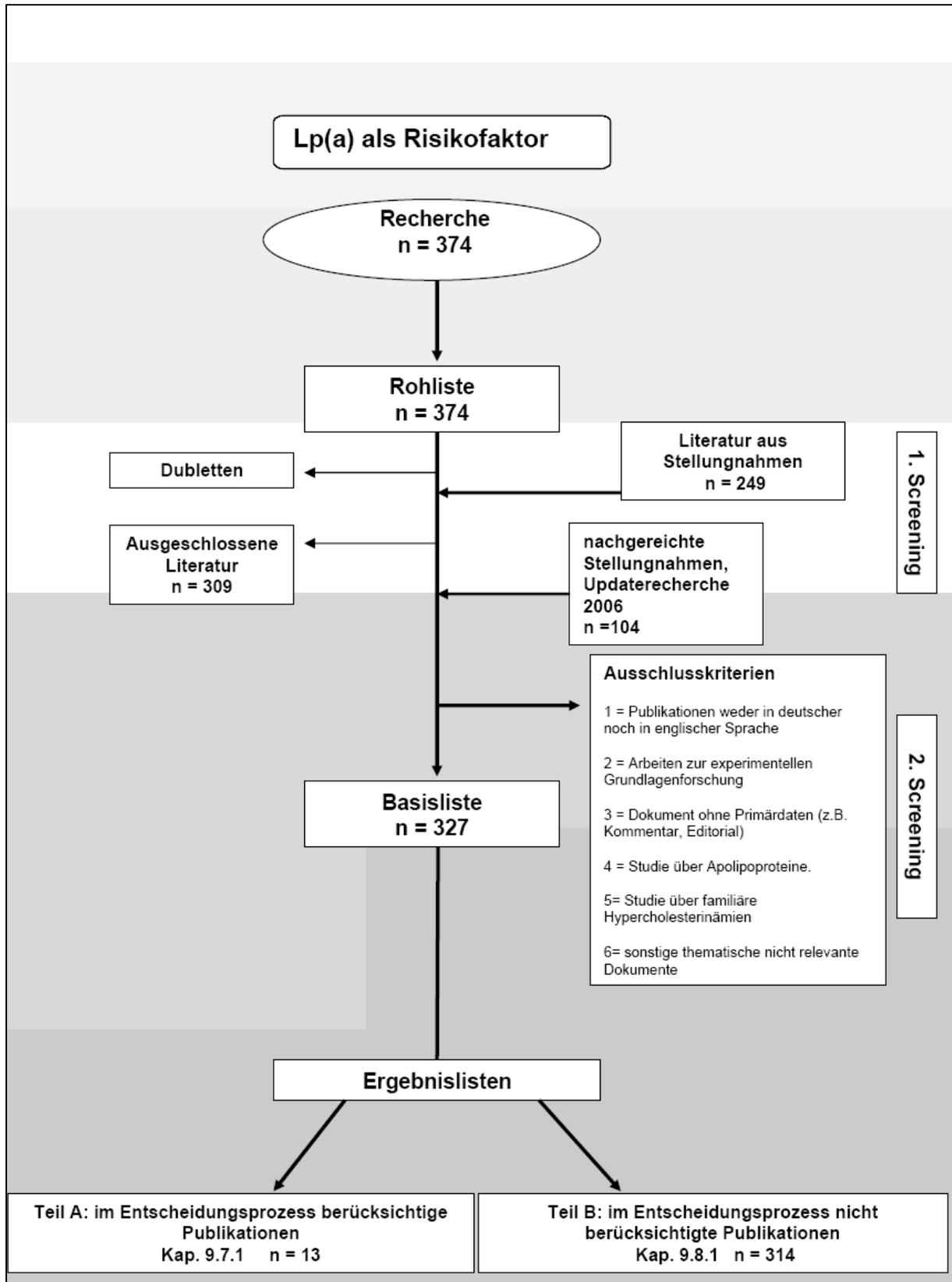
Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	"lipoprotein a"[MeSH Terms]	3552
#2	(lp a) OR (lipoprotein a)	5916
#3	#1 OR #2	5916
#4	"risk factors"[MeSH Terms] OR "risk"[MeSH Terms] OR risk factor "[All Fields] OR risk "[All Fields] OR cardiovascular risk "[All Fields]	819335
#5	"epidemiologic study characteristics"[MeSH Terms]	1134855
#6	#3 AND #4 AND #5	832
#7	#6 Limits: Publication Date from 2005/10/01 to 2006/10/18, Humans	44

Datenbank: Embase

Recherchezeitraum: 2005-2006

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	"LIPOPROTEIN (A)" OR "LIPOPROTEIN A"; / (CT; UT; IT; SH)	7572
#2	(Lipoprotein a) OR (LP a)	12151
#3	#1 OR #2	12151
#4	(risk factor) OR (risk) OR (cardiovascular risk)	1538044
#5	"RISK FACTORS" OR "RISK FACTOR" / (CT; UT; IT; SH)	876748
#6	"CARDIOVASCULAR RISK"; "RISK" OR "CARDIOVASCULAR RISK" / (CT; UT; IT; SH)	801356
#7	#4 OR #5 OR #6	1554782
#8	#3 AND #7	5995
#9	"EPIDEMIOLOGIC STUDIES";OR "EPIDEMIOLOGIC STUDY CHARACTERISTICS" / (CT; UT; IT; SH)	1821743
#10	#8 AND #9	1299
#11	(S=10 NOT Base=ME66) AND PY=2005 to 2006 AND PPS=Mensch	90
#12	check duplicates: unique in s=11	90

9.6 Flussdiagramm: Literatursuchprozess



9.7 Im Entscheidungsprozess berücksichtigte Publikationen

9.7.1 Ergebnisliste: Teil A

Die nachstehende Liste enthält die in Kapitel 9.2.3 und in Kapitel 0 aufgeführten Quellen ($n = 6$ bzw. $n = 7$), für die eine Kurzauswertung durchgeführt wurde.

Ariyo AA, Thach C, Tracy R. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. N Engl J Med 2003; 349 (22): 2108-15. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: eingeschlossen: s. Auswertung Kapitel 9.2.3

Cantin B, Despres JP, Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Bogaty P, Bergeron J, Dagenais GR. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). Am J Cardiol 2002; 89 (6): 662-6. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: eingeschlossen: s. Auswertung Kapitel 9.2.3

Hong SJ, Seo HS, Park CG, Rha SW, Oh DJ, Ro YM. Serially increasing change in lipoprotein(a) concentration has predictive value in acute vascular events. Ann Clin Biochem 2005; 42 (Pt 4): 285-91.

Kommentar: eingeschlossen: s. Auswertung Kapitel 9.2.3

Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Fruchart JC, Ducimetiere P. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. Atherosclerosis 2002; 163 (2): 377-84. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum; Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: eingeschlossen: s. Auswertung Kapitel 9.2.3

Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, Bailey KR, Kottke TE, bu-Lebdeh HS. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. Circulation 1997; 96 (5): 1390-7.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: eingeschlossen (Stellungnahme): s. Auswertung Tabelle 2

Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Mosley TH, Folsom AR. Risk factors for ischemic stroke subtypes: The atherosclerosis risk in communities study. Stroke 2006; 37 (10): 2493-8.

Kommentar: eingeschlossen: s. Auswertung Tabelle 2

Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD, Chambless LE, Rosamond WD, Folsom AR. Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Stroke 2006; 37

(6): 1407-12. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: eingeschlossen (Stellungnahme): s. Auswertung Tabelle 2

Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; 112 (22): 3375-83.

Kommentar: eingeschlossen: s. Auswertung Tabelle 2

Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270 (18): 2195-9.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: eingeschlossen (Stellungnahme): s. Auswertung Tabelle 2

Rifai N, Ma J, Sacks FM, Ridker PM, Hernandez WJ, Stampfer MJ, Marcovina SM. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study. *Clin Chem* 2004; 50 (8): 1364-71.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: eingeschlossen: s. Auswertung Kapitel 9.2.3

Suk DJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA* 2006; 296 (11): 1363-70.

Kommentar: eingeschlossen: s. Auswertung Tabelle 2

Thogersen AM, Soderberg S, Jansson JH, Dahlen G, Boman K, Nilsson TK, Lindahl B, Weinehall L, Stenlund H, Lundberg V, Johnson O, Ahren B, Hallmans G. Interactions between fibrinolysis, lipoproteins and leptin related to a first myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11 (1): 33-40.

Kommentar: eingeschlossen: s. Auswertung Kapitel 9.2.3

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* 2001; 37 (2): 434-9.

Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum;

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: eingeschlossen (Stellungnahme): s. Auswertung Tabelle 2

9.7.2 Studienauswertungen

Tabelle 2: Kurzauswertung der Studien, die bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt wurden.

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
<p>Nguyen TT, Ellefson, RD, Hodge DO, Bailey KR, Kottke TE, Abu-Lebdeh HS. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein (a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. Circulation 1997; 96(5): 1390-1397</p>	<p>Retrospektive Kohortenstudie an insgesamt 9936 Probanden (4969 Frauen, 4967 Männer) Evidenzstufe III</p>	<p>Welchen prädiktiven Wert hat ein erhöhtes Lp (a) in der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen?</p>	<p>Im Rahmen einer großen Längsschnittsstudie erhielten 11.365 Bewohnern des Olmsted-County, davon 99 % Kaukasier, im Rahmen einer allgemeinärztlichen Untersuchung eine Bestimmung der Blutfette. Retrospektiv wurde in den Krankenakten nachgesehen, wie viele dieser Patienten im Laufe der 14-jährigen Beobachtungszeit eine kardiovaskuläre Erkrankung entwickelten. Endpunkte waren Gesamtrate an Gefäß-erkrankungen des Herzens (CAD: Angina pectoris, Myokardinfarkt u. Herztod) sowie Gesamtrate an zerebralen Ereignissen (CVD: transitorisch ischämische Attacke, ischämischer Schlaganfall u. Schlaganfalltodesfälle). Die Einteilung der Blut- LP (a)- Spiegel war kodifiziert in Stu-</p>	<p>Es werden Kaplan-Meier-Kurven der kumulativen Wahrscheinlichkeit einer CAD oder CVD getrennt nach Männern u. Frauen angegeben. Hierbei zeigt sich, dass die Wahrscheinlichkeit eine CAD zu entwickeln, signifikant steigt, wenn der Lp (a)- Spiegel von Stufe 0 auf 1 bei Männern steigt sowie in allen drei Steigerungs-Stufen bei Frauen. Bei CVD konnte dies nur nachgewiesen beim Wechsel zwischen Stufe 1 u. 2 bei Männern, jedoch kein Zusammenhang bei Frauen. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Vorhandensein von</p>	<p>In der vorliegenden Kohortenstudie mit fast 10.000 Probanden, die initial keine kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen u. die über einen Zeitraum von 14 Jahren (1968 – 1982) beobachtet wurden, wurde belegt, dass das Vorhandensein u. die Erhöhung Lp (a) ein signifikanter, unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung bei Frauen u. Männern ist. Dagegen war das Risiko, eine zerebrale Gefäßerkrankung zu entwickeln bei Frauen u. Männern unterschiedlich. Bei Män-</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
			fen (nicht vorhanden, Hinweis, leichte Erhöhung u. Erhöhung), wobei Stufe 0 von 0-15 mg/dl umfasste, Stufe 1 16-30 mg/dl, Stufe 2 31-45 mg/dl und Stufe 3 46->80 mg/dl.	Lp (a) und insbesondere bei Erhöhung von Lp (a) ein signifikantes, unabhängiges Risiko für die Entwicklung von CAD bei Frauen u. Männern besteht sowie bei CVD nur bei Männern. Weiterhin wurde eine Confounderkontrolle auf Raucherstatus u. BMI bei 500 zufällig ausgewählten Probanden ohne Nachweis eines Einflusses durchgeführt.	nern konnte der Zusammenhang bestätigt werden, bei Frauen nicht. Limitierend für die Studie ist allerdings, dass es sich nicht um eine zufällige Auswahl der Probanden handelt.
<p>Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Mosley TH, Folsom AR Risk factors for ischemic stroke subtypes</p> <p><i>Gemeinsam mit Ohira T, Schreiner PJ et al. 2006</i></p>	<p>Prospektive Kohortenstudie (Analyse von Daten der ARIC-Studie)</p> <p>Evidenzstufe: IIb</p>	<p>Haben etablierte und nicht etablierte Risikofaktoren einen Einfluss auf unterschiedliche Schlaganfallformen.</p>	<p>Studienpopulation Patienten: N= 14.488 ohne Stroke und ohne TIA in der Vorgesichte</p> <p>Rekrutierung der ARIC-Studie im Zeitraum 1987-1989; Follow-Up (Stroke-Erfassung) bis 2002</p> <p>Anzahl und Art der Insulte bei Frauen und Männer zwischen 45- 64 Jahren in einem Zeitraum von durchschnittlich 13,4 Jahren.</p> <p>Basisbestimmung: Taille- Hüft Verhältnis, LV Hypertrophie, Willebrand Faktor und</p>	<p>105 lakunäre Insulte, 326 nicht lakunäre Insulte, 100 kardioembolischen Insulte.</p> <p>Tab 1; S. 2495: signifikante Erhöhung des mittlerer Lp(A) bei lakunärem Insult im Vergleich zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kein Insult • nicht lakunärer Insult • kardioembolischer Insult <p>(keine Adjustierung für Confounder)</p>	<p>Reduktion des Ausgangskollektivs von 15.792 Pat. auf 14.488 Pat. (möglicher Selektionsbias)</p> <p>Gemischte große Studienpopulation (2.285 schwarze Frauen, 13.91 schwarze Männer, 5.745 weiße Frauen, 5.067 weiße Männer)</p> <p>Fazit: Lp(a)-Erhöhung (≥ 174 µg/ml) als unabhängi-</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
			<p>Lp(a) und weitere Faktoren wurden zu Beginn erhoben.</p> <p>Exposition: Lp(a) als metrische und binäre Variable ≥ 80. Perzentil (≥ 174 $\mu\text{g/ml}$) ja/nein weiterhin verhaltensbedingte; biochemische, soziale RF (Bildung; Ethnie)</p> <p>Endpunkt: Insult (unterteilt in lakunärer, nicht lakunärer und kardioembolischer Insult)</p> <p>Berechnung adjustierter RR (Adjustierung für Alter, Geschlecht, Ethnie); zusätzlich Cox Regression für den Zusammenhang Exposition und Endpunkt</p>	<p>Tabelle 3; S. 2497 In der multiplen Regression erwies sich Lp(a) als unabhängiger Risikofaktor für nicht lakunäre Schlaganfälle für Lp(a) ≥ 174 $\mu\text{g/ml}$ RR = 1,42 (95 %CI [1,10-1,84] $p < 0,01$); unabhängig von Alter, Geschlecht und Ethnie</p> <p>Weiteres (Diskussion) Schwarze mit Hypertonie hatten ein 3x höheres Risiko für ein lakunären Schlaganfall als weiße, keine Unterschiede bei der Hautfarbe zwischen kardioembolischen und non lacunärem Insult: Die Autoren diskutieren, dass die höhere Inzidenz bei Schwarzen u. a. durch den höheren Lp(a)-Wert zu erklären ist.</p> <p>Alter, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus. Sind unabhängige Risikofaktoren für alle Schlaganfall Formen. Körperumfang, KHK als unabhängige RF für nicht lakunären Insult, Cholesterin,</p>	<p>ger RF nur für nicht lakunären Insulte, aber nicht für die lakunären und kardioembolischen Schlaganfallformen nachgewiesen.</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
				niedriges HDL, niedriger sozialer Status sind unabhängige Risikofaktoren für lakunäre Schlaganfälle	
<p>Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD, Chambless LE, Rosamond WD, Folsom AR. Lipoprotein (a) and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Stroke 2006; 37 (6): 1407-12.</p> <p><i>Gemeinsam mit Ohira T, Shahar E et al. 2006</i></p>	<p>Prospektive Kohortenstudie (Analyse von Daten der ARIC-Studie)</p> <p>Evidenzstufe: IIb</p>	<p>Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Lp(a)-Wert und der Inzidenz von ischämischen Insulten?</p>	<p>Studienpopulation Gesunde Männer und Frauen im Alter zwischen 45 und 64 Jahren N= 14.221 durchschnittliches Follow UP 13,5 Jahre (13,3 – 14,9)</p> <p>Exposition: Lp(a)-Wert als kategorielle Variable (Quintile)</p> <p>Risiko Ischämische Insulte (kardioembolisch, thrombotisch, hämorrhagisch) ohne TIA</p> <p>Cox Proportional Hazard Modell, Berechnung adjustierter RR (u. a. Alter, Geschlecht, Ethnie) Multiple Regression Lp(a) Werte: 1. Quintil < 100 µg/ml; 5. Quintil ≥300 µg/ml</p>	<p>Signifikant höheres RR für ischämische Insulten beim Vergleich zwischen der Gruppe mit Lp(a)-Werten ≥ 300 µg/ml (5. Quintil) und der Gruppe mit Lp(a)-Werten von < 100 µg/ml (1. Quintil)</p> <p>RR 1,79 (95 % CI [1,32 - 2,42]) (adjustiert für Alter, Geschlecht, Ethnie)</p> <p>stratifizierter Analyse nach Ethnie und Geschlecht:</p> <p>RR Vergleich 5. Quintil vs. 1. Quintil Afroamerikanische Frauen RR: 1.84 (95 % CI [1.05-3.07]) Kaukasische Frauen RR: 2,42 (95 % CI [1.30-4.53])</p>	<p>Es handelt sich um eine große prospektive Kohortenstudie von methodisch hoher Qualität die einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Lp(a)-Erhöhung und einem höheren Risiko von ischämischen Insulten nachweist.</p> <p>Fazit: Die Studie erbringt deutliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
				Afroamerikanische Männer RR: 1.72 (95 % CI [0.86-3.48]) Kaukasische Männer RR: 1.18 (95 % CI [0.47-2.90])	
<p>Pischo T. Girman C.; Sacks FM, Nader R, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein B in the Prediction of Coronary Heart Disease in Men <i>Circulation.</i> 2005;112:3375-3383.)</p>	<p>Prospektive Kohortenstudie, die in die Health Professionals Follow-Up Study (HPFS) eingebettet ist. 6 Jahre Follow Up Evidenzstufe IIb</p>	<p>Sind apoB, non-HDL-C, LDL-C und andere Lipidmarker Prädiktoren einer Koronaren Herzerkrankung (CHD)?</p>	<p>Studienpopulation Selektion von 266 Patienten mit "nonfatal MI" und "fatal CHD" während eines 6-Jahres Follow-Up aus einer Untergruppe der HPFS ohne bekannte CVD. Zufällige Auswahl der Kontrollgruppe mit 2:1 Ratio und "matched" im Hinblick auf Alter, Blutprobandatum, Rauchergewohnheit (risk set sampling). Ausschluss von 59 Patienten, die mit lipidsenkenden Medikamenten behandelt wurden</p> <p>Exposition: Lp(a) als kategorielle Variable (Quintile) Endpunkte: "nonfatal MI" und "fatal CHD"</p> <p>multiple Regression zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Exposition und Endpunkt (Adjustierung für Vorgesichichte MI oder Diabetes; Alko-</p>	<p>insgesamt 266 nichtfatale MI oder fatale CHD</p> <p>Bezogen auf die Gesamtgruppe war Plasma-Lp(a) nicht signifikant mit dem Risiko einer CHD verbunden. RR = 1,42 (95 %CI[0,86-2,32], p=0,19)</p>	<p>Fazit: Bei der Studienpopulation handelt es sich um eine Teilpopulation der HPFS, es wurde eine Erhöhung der des RR für die KHK bei Patienten mit erhöhtem Lp(a) beobachtet, allerdings ohne statistische Signifikanz. Die Autoren diskutieren ihre eigene Methodik sehr kritisch, was die Validität der Untersuchung fraglich erscheinen lässt.</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
			<p>holkonsum, körperliche Aktivität, BMI, Hypertonie)</p> <p>Lp(a) in mg/dl als Median (Interquartilabstand): Fälle 14,7 (5,8-37,8); Kontrollen 11,7 (5,4-31,7)</p>		
<p>Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. JAMA 1993; 270 (18): 2195-9.</p>	<p>Prospektive Kohortenstudie mit 14916 männlichen Ärzten ohne cardiovaskuläre Vorerkrankungen im Alter von 40 – 84 Jahre, die den Einfluss von Aspirin und Beta-Karotin zur Primärprävention u.a. cardiovaskulärer Erkrankungen untersucht.</p> <p>Evidenzstufe IIb</p>	<p>Gibt es eine Assoziation zwischen erhöhten Lp(a)-Spiegel und dem Risiko einen Myocardinfarkt zu entwickeln?</p>	<p>Bestimmung der Lp(a) –Spiegel zu Beginn der Studie sowie bekannte Risikofaktoren.</p> <p>Endpunkte : Myocardinfarkt .Nachweis durch Labor, EKG oder Autopsie</p>	<p>296 Probanden entwickelten in einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 60,2 Monaten einen Myocardinfarkt und wurden mit einer im Hinblick auf die anderen Risikofaktoren gematchten Kontrollgruppe verglichen.</p> <p>5. Quintil (280-1165 mg/l) vs. 1. Quintil (0-30 mg/l)</p> <p><u>RR</u> 1,07 (95%CI 0,65-1,76) p=0.93</p> <p><u>Adjustiertes RR</u> 0,83 (95% CI 0,36-1,89) p=0.45 (gematcht nach Alter, Raucherstatus, Therapiegruppe, Gesamt- und HDL-Cholesterin, Diast. Blutdruck, Vorgeschichte KHK, BMI)</p>	<p>Parallelverwertung einer prospektiven Therapiestudie mit einer großen Patientenzahl. Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Höhe der Lp(a)-Spiegel und dem Risiko einen Myocardinfarkt zu bekommen, zeigte sich nicht.</p>
<p>Suk DJ, Rifai N, Bur-</p>	<p>Prospektive Kohor-</p>	<p>Ist Lipopro-</p>	<p>Studienpopulation:</p>	<p>Auswertung aller Pati-</p>	<p>Es handelt sich um</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie																																				
<p>ing JE, Ridker PM. Lipoprotein (a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. JAMA 2006; 296 (11): 1363-70.</p>	<p>tenstudie mit 27791 Pat. mit einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren Teil der Women's Health (WH)-Studie</p> <p>Evidenzstufe IIb</p>	<p>tein(a) ein bedeutender, klinischer, kardiovaskulärer Risikofaktor bei initial gesunden (nach Angaben des Autors) Frauen</p>	<p>gesunde Frauen</p> <p>Exposition: Lp(a) als kategorielle Variable (Quintile)</p> <p>weiterhin verhaltensbedingte (BMI, Rauchen) und familiäre (Myokardinfarkt) RF sowie Ethnie, Vorerkrankungen (Hypertonie; Diabetes) und Hormonersatztherapie</p> <p>Endpunkt: kardiovaskulärer Ereignisse (nicht tödlicher Herzinfarkt u. Schlaganfall, koronare Revaskularisation, Tod wegen kardiovaskulärer Ursache)</p> <p>Berechnung von HR adjustiert für Alter, Blutdruck; Diabetes, Rauchen, BMI, Gesamtcholesterin, Hormonersatztherapie</p>	<p>enten hinsichtlich Lp(a): Vgl. Tab. 2; S. 1366</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lp(a) mg/dl</th> <th>Ereignisse</th> <th>HR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,1-3,4</td> <td>178(3,2)</td> <td>1,00</td> </tr> <tr> <td>3,5-7,5</td> <td>169(3,1)</td> <td>1,07</td> </tr> <tr> <td>7,6-15,3</td> <td>140(2,5)</td> <td>0,83</td> </tr> <tr> <td>15,4-43,9</td> <td>152(2,7)</td> <td>0,86</td> </tr> <tr> <td>44,0-239,6</td> <td>260(4,7)</td> <td>1,47</td> </tr> </tbody> </table> <p>Es zeigte sich kein linearer Anstieg der Häufigkeit von Ereignissen, aber ein statistisch signifikanter (p = 0,001, CI95 % 1,21 - 1,79) Hinweis für einen Schwellenwert des Lp(a) ab der 5. Quintile mit einem 1,47 mal höheren Risiko (HR) ein Ereignis zu entwickeln.</p> <p>Patienten mit LDL > 50. Perzentile (> 121 mg/dl) (n = 13.908)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lp(a) mg/dl</th> <th>Ereignisse</th> <th>HR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,1-3,4</td> <td>97(4,1)</td> <td>1,00</td> </tr> <tr> <td>3,5-7,5</td> <td>85(3,4)</td> <td>0,93</td> </tr> <tr> <td>7,6-15,3</td> <td>88(3,3)</td> <td>0,87</td> </tr> <tr> <td>15,4-43,9</td> <td>102(3,4)</td> <td>0,87</td> </tr> <tr> <td>44,0-239,6</td> <td>205(6,1)</td> <td>1,64</td> </tr> </tbody> </table>	Lp(a) mg/dl	Ereignisse	HR	0,1-3,4	178(3,2)	1,00	3,5-7,5	169(3,1)	1,07	7,6-15,3	140(2,5)	0,83	15,4-43,9	152(2,7)	0,86	44,0-239,6	260(4,7)	1,47	Lp(a) mg/dl	Ereignisse	HR	0,1-3,4	97(4,1)	1,00	3,5-7,5	85(3,4)	0,93	7,6-15,3	88(3,3)	0,87	15,4-43,9	102(3,4)	0,87	44,0-239,6	205(6,1)	1,64	<p>eine Kohortenstudie von methodisch angemessener Qualität, die die Fragestellung der Themengruppe untersucht.</p> <p>Es zeigt sich eine deutliche Erhöhung des Risikos kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden ab einer Schwelle für die Lp(a)-Erhöhung im Bereich der 5. Quintile (44,0 – 239,6 mg/dl) insbesondere bei gleichzeitiger LDL-Erhöhung über der 50. Perzentil (> 121 mg/dl).</p> <p>Die Studie weist ein statistisch hohes Niveau auf. Es wurden überwiegend weiße Frauen beobachtet.</p> <p>Es wird eine statistisch signifikante Beziehung zwischen Lp(a)-Spiegel ab einen Schwellenwert (5. Quintile) Erhöhung und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt.</p> <p>Bei gleichzeitiger statis-</p>
Lp(a) mg/dl	Ereignisse	HR																																							
0,1-3,4	178(3,2)	1,00																																							
3,5-7,5	169(3,1)	1,07																																							
7,6-15,3	140(2,5)	0,83																																							
15,4-43,9	152(2,7)	0,86																																							
44,0-239,6	260(4,7)	1,47																																							
Lp(a) mg/dl	Ereignisse	HR																																							
0,1-3,4	97(4,1)	1,00																																							
3,5-7,5	85(3,4)	0,93																																							
7,6-15,3	88(3,3)	0,87																																							
15,4-43,9	102(3,4)	0,87																																							
44,0-239,6	205(6,1)	1,64																																							

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie																		
				<p>Patienten mit LDL<50. Perzentil (< 121 mg/dl) (n= 13883)</p> <p>Lp(a) Ereignisse</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>mg/dL</th> <th>Anzahl/%</th> <th>HR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,1-3,4</td> <td>81(2,5)</td> <td>1,00</td> </tr> <tr> <td>3,5-7,5</td> <td>84(2,8)</td> <td>1,26</td> </tr> <tr> <td>7,6-15,3</td> <td>52(1,8)</td> <td>0,77</td> </tr> <tr> <td>15,4-43,9</td> <td>50(2,0)</td> <td>0,88</td> </tr> <tr> <td>44,0-239,6</td> <td>55(2,5)</td> <td>1,11</td> </tr> </tbody> </table> <p>Das Risiko bei Patienten mit Lp(a)-Erhöhung in der 5. Quintile ist besonders bei gleichzeitiger Erhöhung des LDL über die 50. Perzentil gesteigert (p=0,001, CI95 % 1,28-2,11).</p>	mg/dL	Anzahl/%	HR	0,1-3,4	81(2,5)	1,00	3,5-7,5	84(2,8)	1,26	7,6-15,3	52(1,8)	0,77	15,4-43,9	50(2,0)	0,88	44,0-239,6	55(2,5)	1,11	<p>tischer Berücksichtigung von Lp(a) und LDL findet sich eine statistisch signifikante Beziehung zu kardiovaskulären Ereignissen und Lp(a)-Erhöhung nur für die Gruppe von Frauen, bei denen das LDL über 121 mg/dl (50 %-Perzentile) erhöht ist.</p> <p>Fazit: Die Studie erbringt deutliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung</p>
mg/dL	Anzahl/%	HR																					
0,1-3,4	81(2,5)	1,00																					
3,5-7,5	84(2,8)	1,26																					
7,6-15,3	52(1,8)	0,77																					
15,4-43,9	50(2,0)	0,88																					
44,0-239,6	55(2,5)	1,11																					
<p>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 2001; 37 (2): 434-9.</p>	<p>Fall-Kontroll-Studie eingebettet in eine prospektive Kohortenstudie (Procam) aus insgesamt 34.000 Probanden</p> <p>Evidenzstufe III</p>	<p>Welche Bedeutung hat Lipoprotein(a) als Risikofaktor für koronare Herzkrankheit?</p>	<p>Bestimmung des Lp(a) bei 1989 Männern und 995 Frauen zu Beginn des Beobachtungszeitraums.</p> <p>Endpunkte waren Myocardinfarkt und plötzlicher Herztod in einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren</p>	<p>Ausgewertet wurden 820 Männer von denen 44 im Beobachtungszeitraum ein kardiales Ereignis entwickelten.</p> <p>Der Lp(a)-Spiegel war in der Ereignisgruppe signif. höher als in der Vergleichsgruppe:</p> <p>Lp(a) Fallgruppe(n=744) vs. Kontrollgruppe (n=44):</p>	<p>Statistisch qualitativ hochwertige Studie mit relativ kleiner Ereigniszahl. Unklar bleiben die Auswahlkriterien für die untersuchte Subgruppe aus der PROCAM-Studie.</p> <p>Es zeigt sich ein Anstieg des Risikos, ein kardiales Ereignis zu entwickeln ab dem 5.Quintil der Lp(a)-</p>																		

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
				<p>0,04 g/l vs. 0,09 g/l (p< 0,001)</p> <p>Ein Anstieg des MCE-Risikos war erst ab dem 5.Quartil der Lp(a)-Verteilung zu sehen. Dieser Effekt bei erhöhten Lp(a)-Spiegeln (> 0,2g/l) war bei Patienten mit hohen LDL, niedrigen HDL und Hypertonus zu beobachten.</p> <p>RR (95% CI) für Pat. mit Lp(a) ≥ 0,2 g/l vs. Lp(a) < 0,2 g/l in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren: Hypertonus. 3,0 (1,4-6,6) p=0,004 LDL >4,1mmol/l 2,6 (1,2-5,7) p=0,018 LDL < 4,1 mmol/ 1,3 (0,3-6,1) p= 0,726</p> <p>RR (95%CI) für MCE bei Pat. im 5. Quintil (Lp(a) ≥ 0,17 g/l) vs. 1. Quintil (Lp(a) < 0,02 g/l): 2,8 (1,1-7,2) (Tabelle 2) Ergebnis der multiplen Regression</p>	<p>Verteilung (>017g/l) bei gleichzeitigem Vorliegen anderer Risikofaktoren</p> <p>Da die Rolle einer alleinigen Lp(a)-Erhöhung nicht untersucht wurde, kann die Studie nur Hinweise auf einen möglichen kausalen Zusammenhang von Lp(a) und kardiovaskulären Erkrankungen liefern.</p>

9.8 Im Entscheidungsprozess nicht berücksichtigte Publikationen

9.8.1 Ergebnisliste (Teil B)

Die nachstehende Liste umfasst auch die in Kapitel 9.2.1 aufgeführten Quellen, für die ein Kurzkomentar (n = 27) und die in Kapitel 9.8.2 aufgelisteten Quellen (n = 20), für die eine Kurzauswertung durchgeführt wurde.

Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA 1975; 231 (4): 360-81. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

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 2001; 285 (19): 2486-97. Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Zusammenfassung einer Leitlinie der American Medical Association zur Behandlung der Hypercholesterinaemie ohne besondere Berücksichtigung von Lp(a). Fazit: Die Veröffentlichung ist daher nicht geeignet, den kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung zu beurteilen

Aasvee K, Jauhainen M, Kurvinen E, Tur I, Sundvall J, Roovere T, Baburin A. Determinants of risk factors of atherosclerosis in the postinfarction period: the Tallinn MI study. Scand J Clin Lab Invest 2006; 66 (3): 191-9.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Abchee A, Puzantian H, Azar ST, Shbaklo H, Nasrallah A, Sawaya FJ, Alam S, Zalloua PA. Predictors of coronary artery disease in the Lebanese population. Thromb Res 2006; 117 (6): 631-7.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke JD, Ridker PM, Fronck A. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. Circulation 2006; 113 (22): 2623-9. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Adam O, Laufs U. Ist das Ausmass der LDL-Senkung entscheidend? CardioVasc 2006; 4 35-7. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Adlouni A, el MM, Ghalim N, Saile R. Apolipoproteins and lipoprotein particles in Moroccan patients with previous myocardial infarction. Int J Clin Lab Res 1997; 27 (4): 247-52.

Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Diese Querschnittstudie befasst sich mit der Korrelation zwischen Plasmalipiden und dem Fortschreiten einer KHK. Es wurden die Lipidwerte von Patienten mit MI im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe untersucht. **Fazit:** Die Studie ist nicht geeignet einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a) Erhöhung und kardiovaskulären Erkrankungen nachzuweisen.

Agewall S, Fagerberg B. Lipoprotein(a) was an independent predictor for major coronary events in treated hypertensive men. Clin Cardiol 2002; 25 (6): 287-90.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Ahrenholz P, Kähler W, Lemke HD, Ramlow W. Efficiency and safety of the Kaneka- Liposorber D compared with FMC-DALI treatments. Ther Apher Dial 2005; 9 (3): A30-A31. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medi-

zintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J, Salonen JT, Ehnholm C. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994; 106 (1): 9-19.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Aras D, Geyik B, Topaloglu S, Ergun K, Ayaz S, Maden O, Yildiz A, Balci M, Ozeke O, Korkmaz S. Serum level of lipoprotein (a) is inversely associated with the development of coronary collateral circulation. *Coron Artery Dis* 2006; 17 (2): 159-63.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Diese Querschnittstudie untersucht bei Patienten mit stabiler Angina pectoris den Zusammenhang zwischen Lp(a)-Konzentration im Serum und Entwicklung von Kollateralgefäßen der Koronararterien.

Fazit: Die Studie ist nicht geeignet einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a) Erhöhung und kardiovaskulären Erkrankungen nachzuweisen.

Arenillas JF, Molina CA, Chacon P, Rovira A, Montaner J, Coscojuela P, Sanchez E, Quintana M, varez-Sabin J. High lipoprotein (a), diabetes, and the extent of symptomatic intracranial atherosclerosis. *Neurology* 2004; 63 (1): 27-32.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Arisaka O, Kojima M, Numata M. Issues in interpreting lipoprotein (a) value as a risk indicator for early cardiovascular disease [1]. *Acta Paediatr* 2003; 92 (10): 1226.

Kommentar: ausgeschlossen: Leserbrief, bzw. Kommentar

Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H, Kreuzer H, Seidel D. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis* 1986; 62 (3): 249-57.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Die Querschnittstudie untersucht bei bereits erkrankten KHK-Patienten, bei denen einmalig im Rahmen einer Angiographie Lp(a) bestimmt wird, Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Laborparametern und Risikofaktoren. **Fazit:** Die Studie ist daher nicht geeignet einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a) Erhöhung und kardiovaskulären Erkrankungen nachzuweisen.

Armstrong VW, Schleef J, Thierry J, Muche R, Schuff-Werner P, Eisenhauer T, Seidel D. Effect of HELP-LDL-apheresis on serum concentrations of human lipoprotein(a): kinetic analysis of the post-treatment return to baseline levels. *Eur J Clin Invest* 1989; 19 (3): 235-40. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Armstrong VW, Schuff-Werner P, Eisenhauer T, Helmhold M, Stix M, Seidel D. Heparin extracorporeal LDL precipitation (HELP): an effective apheresis procedure for lowering Lp(a) levels. *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68 315-21. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Assmann G, Schulte H, von EA. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77 (14): 1179-84.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstö-

rungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Astor BC, Eustace JA, Klag MJ, Powe NR, Longenecker JC, Fink NE, Marcovina SM, Coresh J. Race-specific association of lipoprotein(a) with vascular access interventions in hemodialysis patients: the CHOICE Study. *Kidney Int* 2002; 61 (3): 1115-23.

Kommentar: ausgeschlossen: Bezug auf rassenspezifische Unterschiede

Auer J, Rammer M, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B. Lack of association between plasma lipoprotein(a) concentrations and the presence or absence of coronary atherosclerosis. *Acta Cardiol* 2002; 57 (6): 409-14.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366 (9493): 1267-78. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Bambauer R, Schneidewind JM, Latza R. Apheresis technologies for prevention and regression of atherosclerosis: clinical results. *ASAIO J* 1999; 45 (5): 403-7. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Bambauer R. Is lipoprotein (a)-apheresis useful? *Ther Apher Dial* 2005; 9 (2): 142-7.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Banyai S, Streicher J, Strobl W, Gabriel H, Gottsauner-Wolf M, Rohac M, Weidinger F, Horl WH, Derfler K. Therapeutic efficiency of lipoprotein(a) reduction by low-density lipoprotein immunoadsorption. *Metabolism* 1998; 47 (9): 1058-64. Stellungnahme Deutsche Diabetes- Gesellschaft; Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Basu AK, Pal SK, Saha S, Bandyopadhyay R, Mukherjee SC, Sarkar P. Risk factor analysis in ischaemic stroke: a hospital-based study. *J Indian Med Assoc* 2005; 103 (11): 586, 588.

Kommentar: ausgeschlossen: Ein Zusammenhang zwischen unter anderem Lp(a) und kardiovaskulären Erkrankungen wird beschrieben, jedoch in dieser Publikation nicht anhand eigener Daten aufbereitet.

Beisiegel U, Niendorf A, Wolf K, Reblin T, Rath M. Lipoprotein(a) in the arterial wall. *Eur Heart J* 1990; 11 Suppl E 174-83. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.;

Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: In dieser Querschnittstudie wurden periphere Blutwerte erhoben und Gewebeproben aus Gefäßen entnommen, aber keine klinischen Endpunkte untersucht. **Fazit:** Die Studie ist nicht geeignet einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a) Erhöhung und kardiovaskulären Erkrankungen nachzuweisen.

Berg K. A new serum type system in man--the Ip system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59 369-82. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Arbeiten zur experimentellen Grundlagenforschung

Berg K, Dahlen 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* 1997; 52 (5): 254-61. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Berglund L. Diet and drug therapy for lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol* 1995; 6 (1): 48-56. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Bhatia M, Rothwell PM. A systematic comparison of the quality and volume of published data available on novel risk factors for stroke versus coronary heart disease. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20 (3): 180-6.

Kommentar: ausgeschlossen: Review-Artikel/Hintergrund

Blessing F, Wang Y, Nagel D, Seidel D. The efficacy and safety of the new heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation system (Plasmat Futura) in comparison with the currently used system (Plasmat Secura). *Ther Apher Dial* 2004; 8 (1): 33-8. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Block RC, Pearson TA. Lipoprotein(a): implications for clinical practice. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7 (5): 327-9. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest* 1992; 90 (1): 52-60. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Arbeiten zur experimentellen Grundlagenforschung

Bohl S, Eckard R, Vogt A, . A single lipid apheresis changes the transmural myocardial perfusion gradient in patients with severe hyperlipoproteinemia (a) and coronary artery disease: assessment by MRI. *American Heart Association Scientific Sessions 2005*, Abstract 729. (<http://www.abstractsonline.com/arch/RecordView.aspx?LookupKey=12345&recordID=20739>) Zugriff am 31 10 2006 Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Bosch T. State of the art of lipid apheresis. *Artif Organs* 1996; 20 (4): 292-5. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Bosch T, Lennertz A, Kordes B, Samtleben W. Low density lipoprotein hemoperfusion by direct adsorption of lipoproteins from whole blood (DALI apheresis): clinical experience from a single center. *Ther Apher* 1999; 3 (3): 209-13.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Bosch T, Lennertz A, Schenzle D, Drager J. Direct adsorption of low-density lipoprotein and lipoprotein(a) from whole blood: results of the first clinical long-term multicenter study using DALI apheresis. *J Clin Apheresis* 2002; 17 (4): 161-9. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Bosch T, Gahr S, Belschner U, Schaefer C, Lennertz A, Rammo J. Direct adsorption of low-density lipoprotein by DALI-LDL-apheresis: results of a prospective long-term multicenter follow-up covering 12,291 sessions. *Ther Apher Dial* 2006; 10 (3): 210-8. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Die Studie untersucht die Wirksamkeit der DALI- Apherese bei Hyperlipidämien. **Fazit:** Die Studie ist nicht geeignet einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a) Erhöhung und kardiovaskulären Erkrankungen nachzuweisen.

Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PW, Jenner JL, Ordovas JM, Schaefer EJ, Castelli WP. A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90 (4): 1688-95. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW, Schaefer EJ, Castelli WP. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996; 276 (7): 544-8. Stellungnahme Deutsche Diabetes- Gesellschaft; Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum; Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Brown MS, Goldstein JL. Plasma lipoproteins: teaching old dogmas new tricks. *Nature* 1987; 330 (6144): 113-4. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Buechler C, Ullrich H, Ritter M, Porsch-Oezcuereomez M, Lackner KJ, Barlage S, Friedrich SO, Kostner GM, Schmitz G. Lipoprotein (a) up-regulates the expression of the plasminogen activator inhibitor 2 in human blood monocytes. *Blood* 2001; 97 (4): 981-6. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Arbeiten zur experimentellen Grundlagenforschung

Burman A, Jain K, Gulati R, Chopra V, Agarwal DP, Vasisht S. Lipoprotein(a) as a marker of coronary artery disease and its association with dietary fat. *J Assoc Physicians India* 2004; 52 (Feb): 99-102.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8 (6): 1245-55. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, Despres JP, Lamarche B, Lupien PJ, Dagenais GR. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (3): 519-25. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Cantin B, Lamarche B, Despres JP, Dagenais GR. Does correction of the friedewald formula using lipoprotein(a) change our estimation of ischemic heart disease risk? The Quebec Cardiovascular Stu-

dy. *Atherosclerosis* 2002; 163 (2): 261-7.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, Canturk NZ, Ozden M. Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2003; 29 (3): 307-16.

Kommentar: ausgeschlossen: nur Patientinnen mit Hypothyreoidismus

Cao GF, Yang QD, Liu YH, Li HY, Xu HW, Xia J. [Lipoprotein (a) and cerebral infarction in young adults]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2003; 24 (5): 397-400. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Publikationen weder in deutscher noch in englischer Sprache

Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, Kleppe LS, Mueske CS, Kostner GM, Broze GJ, Jr., Simari RD. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood* 2001; 98 (10): 2980-7. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Arbeiten zur experimentellen Grundlagenforschung

Capuzzi DM, Guyton JR, Morgan JM, Goldberg AC, Kreisberg RA, Brusco OA, Brody J. Efficacy and safety of an extended-release niacin (Niaspan): a long-term study. *Am J Cardiol* 1998; 82 (12A): 74U-81U. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Cardoso-Saldaña G, Bravo-Rios LE, Torres-Tamayo M, Zamora-González J, Posadas-Romero C. Apolipoprotein(a) phenotypes and lipoprotein(a) in type 1 diabetes mellitus patients and their first-degree relatives. *Rev Invest Clin* 2003; 55 (6): 662-9.

Kommentar: ausgeschlossen: spanischer Artikel

Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* 1989; 226 (4): 271-6.

Stellungnahme Deutsche Diabetes- Gesellschaft; Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Catena C, Novello M, Dotto L, De MS, Sechi LA. Serum lipoprotein(a) concentrations and alcohol consumption in hypertension: possible relevance for cardiovascular damage. *J Hypertens* 2003; 21 (2): 281-8.

Kommentar: ausgeschlossen: Vergleich Lp(a) mit Alkoholskonsum

Cauza E, Kletzmaier J, Bodlaj G, Dunky A, Herrmann W, Kostner K. Relationship of non-LDL-bound apo(a), urinary apo(a) fragments and plasma Lp(a) in patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (8): 1568-72. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Arbeiten zur experimentellen Grundlagenforschung

Cerrato P, Imperiale D, Fornengo P, Bruno G, Cassader M, Maffei P, Cavallo PP, Pagano G, Bergamasco B. Higher lipoprotein (a) levels in atherothrombotic than lacunar ischemic cerebrovascular disease. *Neurology* 2002; 58 (4): 653-5.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, Sorlie P, Couper D, Szklo M, Nieto FJ. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol* 2003; 56 (9): 880-90.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Cheng SW, Ting AC, Wong J. Lipoprotein (a) and its relationship to risk factors and severity of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14 (1): 17-23. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Diese Kohortenstudie untersucht Patienten mit pAVK und einer hierzu nicht vergleichbaren Kontrollgruppe. **Fazit:** Die Studie ist nicht geeignet einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a) Erhöhung und kardiovaskulären Erkrankungen nachzuweisen.

Chironi G, Simon A, Denarie N, Vedio B, Sene V, Megnier JL, Levenson J. Determinants of progression of coronary artery calcifications in asymptomatic men at high cardiovascular risk. *Angiology* 2002; 53 (6): 677-83.

Kommentar: ausgeschlossen: kein Patienten-relevanter Endpunkt

Christ G, Kostner K, Zehetgruber M, Binder BR, Gulba D, Huber K. Plasmin activation system in restenosis: role in pathogenesis and clinical prediction? *J Thromb Thrombolysis* 1999; 7 (3): 277-85. Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Christopher R, Kailasanatha KM, Nagaraja D, Tripathi M. Case-control study of serum lipoprotein(a) and apolipoproteins A-I and B in stroke in the young. *Acta Neurol Scand* 1996; 94 (2): 127-30. Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Die Studie untersucht bei einer Gruppe von 50 Patienten (40 Jahren und drunter), die in den letzten 6 Wochen einen Schlaganfall erlitten hatten, den Zusammenhang zwischen Schlaganfall und Lp(a) und apo A-I und B. **Fazit:** Die Studie ist nicht geeignet einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a) Erhöhung und kardiovaskulären Erkrankungen nachzuweisen

Cicero AF, Panourgia MP, Linarello S, D'Addato S, Sangiorgi Z, Gaddi A. Serum lipoprotein (a) levels in a large sample of subjects affected by familial combined hyperlipoproteinaemia and in general population. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10 (2): 149-51.

Kommentar: ausgeschlossen: Bezug auf familiäre Hypercholesterinämie

Cisternas M, Gutierrez MA, Klaassen J, Acosta AM, Jacobelli S. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29 (8): 1619-22.

Kommentar: ausgeschlossen: chilenische Patienten mit rheumatoider Arthritis

Clevidence BA, Judd JT, Schaefer EJ, Jenner JL, Lichtenstein AH, Muesing RA, Wittes J, Sunkin ME. Plasma lipoprotein (a) levels in men and women consuming diets enriched in saturated, cis-, or trans-monounsaturated fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17 (9): 1657-61.

Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Cobbaert C, Jukema JW, Zwinderman AH, Withagen AJ, Lindemans J, Brusckhe AV. Modulation of lipoprotein(a) atherogenicity by high density lipoprotein cholesterol levels in middle-aged men with symptomatic coronary artery disease and normal to moderately elevated serum cholesterol. Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30 (6): 1491-9. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: In der Studie werden Patienten mit symptomatischer Koronarteriosklerose und Hypercholesterinämie ausgewertet, die Teilnehmer der REGRESS-Studie sind, in der über einen Zeitraum von 2 Jahren die Effekte einer Pravastintherapie untersucht wurden. Die hier vorliegende Analyse ist als „Substudie“ hinsichtlich der Untersuchung von Lp(a) zu interpretieren, und zwar an einer „Subgruppe“ von 567 Patienten (von 885 Patienten der REGRESS-Studie). Hierbei wurden angiographisch quantifizierte Veränderungen der Gefäßlumen in Abhängigkeit von Lp(a)-Werten untersucht. **Fazit:** Die Studie ist nicht geeignet einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a) Erhöhung und kardiovaskulären Erkrankungen nachzuweisen.

Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Hadow JE. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem* 1998; 44 (11): 2301-6.

Stellungnahme Deutsche Diabetes- Gesellschaft;

Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämaferesen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Cremer P, Nagel D, Labrot B, Mann H, Muche R, Elster H, Seidel D. Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Göttingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Invest* 1994; 24 (7): 444-53.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Cremer P, Nagel D, Mann H, Labrot B, Muller-Berninger R, Elster H, Seidel D. 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* 1997; 129 (2): 221-30.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Crouse JR, III. New developments in the use of niacin for treatment of hyperlipidemia: new considerations in the use of an old drug. *Coron Artery Dis* 1996; 7 (4): 321-6. Stellungnahme Deutsche Diabetes-Gesellschaft; Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Dahlen GH, Stenlund H. Lp(a) lipoprotein is a major risk factor for cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and clinical significance. *Clin Genet* 1997; 52 (5): 272-80. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Dahlen GH, Srinivasan SR, Stenlund H, Wattigney WA, Wall S, Berenson GS. The importance of serum lipoprotein (a) as an independent risk factor for premature coronary artery disease in middle-aged black and white women from the United States. *J Intern Med* 1998; 244 (5): 417-24.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Diese retrospektive Fall-Kontrollstudie untersucht bereits vorerkrankte Patienten mit KHK. **Fazit:** Die Studie ist nicht geeignet einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a) Erhöhung und kardiovaskulären Erkrankungen nachzuweisen.

Daida H, Lee YJ, Yokoi H, Kanoh T, Ishiwata S, Kato K, Nishikawa H, Takatsu F, Kato H, Kutsu-mi Y, . Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by reducing lipoprotein (a) levels with low-density lipoprotein apheresis. *Low-Density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) Group. Am J Cardiol* 1994; 73 (15): 1037-40. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102 (10): 1082-5. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Dati F, Tate JR, Marcovina SM, Steinmetz A. First WHO/IFCC International Reference Reagent for Lipoprotein(a) for Immunoassay--Lp(a) SRM 2B. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42 (6): 670-6. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Davidson MH. Niacin: a powerful adjunct to other lipid-lowering drugs in reducing plaque progression and acute coronary events. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5 (5): 418-22. Stellungnahme Deutsche Diabetes-Gesellschaft; Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente; Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

De BG, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Manger C, V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24 (17): 1601-10.

Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

de la Peña-Díaz A, Cardoso-Saldaña G, Zamora-González J, Barinagarrementeria F, Izaguirre R, Loyau S, Anglés-Cano E. Functional approach to investigate Lp(a) in ischaemic heart and cerebral diseases. *Eur J Clin Invest* 2003; 33 (2): 99-105.

Kommentar: ausgeschlossen: Grundlagenforschung

Diaz-Peromingo JA, ban-Salgado A, Garcia-Suarez F, Sanchez-Leira J, Saborido-Frojan J, Iglesias-Gallego M. Lipoprotein(a) and lipid profile in patients with atrial fibrillation. *Med Sci Monit* 2006; 12 (3): CR122-CR125.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Dieplinger H, Kronenberg F. Genetics and metabolism of lipoprotein(a) and clinical implications (Part 2). *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111 (2): 46-55. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Dieplinger H, Kronenberg F. Genetics and metabolism of lipoprotein(a) and their clinical implications (Part 1). *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111 (1): 5-20. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Übersichtsarbeit im Sinne eines narrativen Reviews über Genetik, Stoffwechsel und klinische Bedeutung von Lp(a). Fazit: Die Studie ist daher nicht geeignet, den kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung zu beurteilen

Drager LJ, Julius U, Kraenzle K, Schaper J, Toepfer M, Zygan K, Otto V, Steinhagen-Thiessen E. DALI-the first human whole-blood low-density lipoprotein and lipoprotein (a) apheresis system in clinical use: procedure and clinical results. *Eur J Clin Invest* 1998; 28 (12): 994-1002. Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Dube N, Voorbij R, Leus F, Gomo ZA. Lipoprotein(a) concentrations and apolipoprotein(a) isoform distribution in a Zimbabwean population. *Cent Afr J Med* 2002; 48 (7-8): 83-7.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Edelstein C, Italia JA, Scanu AM. Polymorphonuclear cells isolated from human peripheral blood cleave lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) at multiple interkringle sites via the enzyme elastase. Generation of mini-Lp(a) particles and apo(a) fragments. *J Biol Chem* 1997; 272 (17): 11079-87. Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Arbeiten zur experimentellen Grundlagenforschung

Eisenhauer T, Armstrong VW, Wieland H. Selective continuous elimination of low density lipoproteins (LDL) by heparin precipitation: first acute coronary events. *Trans Am Soc Artif Organs* 1986; XXXII 104-7. Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, Garg R, Johnson C, Egan D, Kostis JB, Sheps DS, Brinton EA. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: A randomized trial. *Arterial Disease Multiple Intervention Trial. JAMA* 2000; 284 (10): 1263-70. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Emanuele E, Peros E, Minoretti P, Falcone C, D'Angelo A, Montagna L, Geroldi D. Relationship between apolipoprotein(a) size polymorphism and coronary heart disease in overweight subjects. *BMC Cardiovasc Disord* 2003; 3 (-): 1-7.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Emanuele E, Lusignani LS, Peros E, Montagna G, D'Angelo A, Montagna L, Geroldi D. Lipoprotein(a)-associated atherothrombotic risk in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2004; 24 (2): 221-9.
Kommentar: ausgeschlossen: Fälle sind ausschließlich Hämodialysepatienten. Patienteneigenschaften bei Fällen und Kontrollen nicht einheitlich

Enas EA, Chacko V, Senthilkumar A. Elevated lipoprotein (a) - a genetic risk factor for premature vascular disease in people with and without standard risk factors: a review. *Dis Mon* 2006; 52 5-50. Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)
Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Erbagci AB, Tarakcioglu M, Aksoy M, Kocabas R, Nacak M, Aynacioglu AS, Sivrikoz C. Diagnostic value of CRP and Lp(a) in coronary heart disease. *Acta Cardiol* 2002; 57 (3): 197-204.
Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Esmat S, El SH, Anwar S, Fahmy I, Elmenyawi M, Shaker O. Lipoprotein (a) and nitrites in Behcet's disease: relationship with disease activity and vascular complications. *Eur J Dermatol* 2006; 16 (1): 67-71.
Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Evans RW, Shpilberg O, Shaten BJ, Ali S, Kamboh MI, Kuller LH. Prospective association of lipoprotein(a) concentrations and apo(a) size with coronary heart disease among men in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *J Clin Epidemiol* 2001; 54 (1): 51-7. Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)
Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Fischer A, Borensztein P, Roussel C. The European rare diseases therapeutic initiative. *PLoS Med* 2005; 2 (9): e243.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial); sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Fujino A, Watanabe T, Kunii H, Yamaguchi N, Yoshinari K, Watanabe Y, Mutou M, Ishikawa S, Ogyuu A, Ashikawa K, Maruyama Y. Lipoprotein(a) is a potential coronary risk factor. *Jpn Circ J* 2000; 64 (1): 51-6. Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Diese Kohortenstudie untersucht bereits vorerkrankte Patienten mit KHK. **Fazit:** Die Studie ist nicht geeignet einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a) Erhöhung und kardiovaskulären Erkrankungen nachzuweisen

Gambhir JK, Kaur H, Gambhir DS, Prabhu KM. Lipoprotein(a) as an independent risk factor for coronary artery disease in patients below 40 years of age. *Indian Heart J* 2000; 52 (4): 411-5.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: In der Querschnittstudie werden in einer KHK-Patientenkohorte höhere Lpa-Level als in einer gematchten Kontrollgruppe festgestellt; ob und inwieweit die Lpa-Erhöhung ursächlich für das Auftreten von KHK-Ereignissen ist, kann aufgrund des fehlenden Verlaufs nicht abgeleitet werden. **Fazit:** Die Studie ist nicht geeignet einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a) Erhöhung und kardiovaskulären Erkrankungen nachzuweisen

Gaw A, Murray HM, Brown EA. Plasma lipoprotein(a) [Lp(a)] concentrations and cardiovascular events in the elderly: evidence from the prospective study of pravastatin in the elderly at risk (PROSPER). *Atherosclerosis* 2005; 180 (2): 381-8.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Geethanjali FS, Jose VJ, Kanagasabapathy AS. Lipoprotein (a) phenotypes in south Indian patients with coronary artery disease. *Indian Heart J* 2002; 54 (1): 50-3. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: In der Studie werden in einer KHK-Patientenkohorte höhere Lpa-Level als in einer gematchten Kontrollgruppe festgestellt; ob und inwieweit die Lpa-Erhöhung ursächlich für das Auftreten von KHK-Ereignissen ist, kann aufgrund des fehlenden Verlaufs nicht abgeleitet werden.

Fazit: Die Studie ist nicht geeignet einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a) Erhöhung und kardiovaskulären Erkrankungen nachzuweisen

Geiss HC. Membran-Differenzial-Filtration und Lipidfiltration (MDF). **Parhofer, K.G. (Ed).** Schwere Dyslipoproteinämien - Strategien zu Diagnostik und Therapie. **S.67-71**. Bremen: UNI-MED 2004
Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente; Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Geiss HC, Otto C, Empen Keal. Performance characteristics of Lipidfiltration for LDL-apheresis: intra-individual comparison with dextran-sulfate-adsorption and influence of anticoagulatory regime. *Kidney Blood Press Res* 2004; 27 Abstract 314. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Arbeiten zur experimentellen Grundlagenforschung; Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial); sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Genest J, Jr., Jenner JL, McNamara JR, Ordovas JM, Silberman SR, Wilson PW, Schaefer EJ. Prevalence of lipoprotein (a) [Lp(a)] excess in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67 (13): 1039-145. Stellungnahme Deutsche Diabetes- Gesellschaft; Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: In der Querschnittstudie werden in einer KHK-Patientenkohorte höhere Lpa-Level als in einer gesunden Kontrollgruppe festgestellt; ob und inwieweit die Lpa-Erhöhung ursächlich für das Auftreten von KHK-Ereignissen ist, kann aufgrund des fehlenden Verlaufs nicht abgeleitet werden. **Fazit:** Die Studie ist nicht geeignet einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a) Erhöhung und kardiovaskulären Erkrankungen nachzuweisen.

Genest JJ, Jr., Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, Silberman SR, Wilson PW, Salem DN, Schaefer EJ. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85 (6): 2025-33. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Studie über familiäre Hypercholesterinämien

Glader CA, Birgander LS, Stenlund H, Dahlén GH. Is lipoprotein(a) a predictor for survival in patients with established coronary artery disease? Results from a prospective patient cohort study in northern Sweden. *J Intern Med* 2002; 252 (1): 27-35. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Glowinska B, Urban M, Koput A, Galar M. New atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents. *Atherosclerosis* 2003; 167 (2): 275-86.

Kommentar: ausgeschlossen: keine relevanten Endpunkte untersucht.

Godehardt E, Messner H, Wallstab UH. Extracorporeal LDL cholesterol elimination by membrane differential filtration. **Gotto AM, Mancini M, Richter WO, Schwandt P (Eds.):** Treatment of severe dyslipoproteinemia in the prevention of coronary heart disease 4.4th Int Symp, Munich 1992. **S. 208-12.** Basel: Karger 1993 Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämaferesen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Gohlke H, von Schacky C. Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. *Z Kardiol* 1994; Suppl.3 6-10. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Gohlke H, Kübler W, Mathes Peal. Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringern für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Gefäßerkrankungen und Diabetes. Z Kardiologie 2001; 90 148-9. Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGrua TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation 2006; 113 (24): e873-e923. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Golomb MR, Williams LS, Garg BP. Perinatal stroke in twins without co-twin demise. Pediatr Neurol 2006; 35 (1): 75-7.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Gonzalez-Requejo A, Sanchez-Bayle M, Ruiz-Jarabo C, sensio-Anton J, Pelaez MJ, Morales MT, nton-Pacheco E, Fernandez-Calle M, Madera-Cruz E. Lipoprotein(a) and cardiovascular risk factors in a cohort of 6-year-old children. The Rivas-Vaciamadrid Study. Eur J Pediatr 2003; 162 (9): 572-5.

Kommentar: Ausgeschlossen: nur Kinder eingeschlossen und ohne Patienten-relevante Endpunkte

Govindaraju V, Neelam, Manjunath CN, Sundar KK. Lipoprotein (a) in coronary artery disease in Indian population. J Indian Med Assoc 2003; 101 (8): 458-60, 462.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Guyton JR, Capuzzi DM. Treatment of hyperlipidemia with combined niacin-statin regimens. Am J Cardiol 1998; 82 (12A): 82U-4U. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Haberbosch W, Gardemann A. Gelatinase B C(-1562)T polymorphism in relation to ischaemic heart disease. Scand J Clin Lab Invest 2005; 65 (6): 513-22.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Haines CA, Collins LG, Nimoityn P. Assessment and management of lipid disorders in men. Primary Care - Clinics in Office Practice 2006; 33 (1): 93-114.

Kommentar: ausgeschlossen: Narrativer Review ohne eigene Daten

Hansen PS, Meinertz H, Gerdes LU, Klausen IC, Faergeman O. Treatment of patients with familial defective apolipoprotein B-100 with pravastatin and gemfibrozil: a two-period cross-over study. Clin Invest 1994; 72 (12): 1065-70. Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Studie über Apolipoproteine; sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Harris M, Shammass NW, Jerin M. Elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol, homocysteine, and lipoprotein(a) are associated with the occurrence of symptomatic bypass graft disease 1 year following coronary artery bypass graft surgery. Prev Cardiol 2004; 7 (3): 106-8.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Hartmann M, von BC, Mintz GS, Stoel MG, Eggebrecht H, Wieneke H, Fahy M, Neumann T, van der PJ, Louwerenburg HW, Verhorst PM, Erbel R. Relation between lipoprotein(a) and fibrinogen and serial intravascular ultrasound plaque progression in left main coronary arteries. J Am Coll Cardiol 2006; 48 (3): 446-52. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Hay JW, Yu WM, Ashraf T. Pharmacoeconomics of lipid-lowering agents for primary and secondary prevention of coronary artery disease. Pharmacoeconomics 1999; 15 (1): 47-74. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Hernandez C, Francisco G, Chacon P, Simo R. Lipoprotein(a) as a risk factor for cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients: a 10-year follow-up study. *Diabetes Care* 2005; 28 (4): 931-3.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Hoefler G, Harnoncourt F, Paschke E, Mirtl W, Pfeiffer KH, Kostner GM. Lipoprotein Lp(a). A risk factor for myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1988; 8 (4): 398-401. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Holanda MM, Filizola RG, Costa MJ, Andrade RV, Silva JA. Plasma lipoprotein(A) levels: a comparison between diabetic and non-diabetic patients with acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62 (2A): 233-6.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Holmer SR, Hengstenberg C, Kraft HG, Mayer B, Poll M, Kurzinger S, Fischer M, Lowel H, Klein G, Riegger GA, Schunkert H. Association of polymorphisms of the apolipoprotein(a) gene with lipoprotein(a) levels and myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107 (5): 696-701. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Holmes DT, Schick BA, Humphries KH, Frohlich J. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Chem* 2005; 51 (11): 2067-73.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Hopkins PN, Hunt SC, Schreiner PJ, Eckfeldt JH, Borecki IB, Ellison CR, Williams RR, Siegmund KD. Lipoprotein(a) interactions with lipid and non-lipid risk factors in patients with early onset coronary artery disease: results from the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis* 1998; 141 (2): 333-45. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: In dieser Arbeit wurden von den Autoren bei 338 Patienten mit frühem Beginn einer KHK und 480 Kontrollpatienten Lpa-konzentration, Lipide und andere Risikofaktoren bestimmt. **Fazit:** die Studie ist für die Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Lpa-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet

Hubacek JA, Stavek P, Pit'ha J, Skodova Z, Poledne R. [Plasma level of Lp(a) in patients with myocardial infarct is not controlled by the apolipoprotein E gene polymorphism] Plazmaticka koncentrace Lp(a) u pacientu s infarktem myokardu neni ovlivnena polymorfizmem genu pro apolipoprotein E. *Cas Lek Cesk* 2001; 140 (11): 332-4. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Publikationen weder in deutscher noch in englischer Sprache

Hubinger L, Mackinnon LT. The effect of endurance training on lipoprotein(a) [Lp(a)] levels in middle-aged males. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28 (6): 757-64. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Hummelsheim T, Borberg H, Brunner R. et al. Acute changes of haemorheological parameters by LDL apheresis: specific immunoadsorption versus cascade filtration. *Infusionsther Transfusionsmed* 22 (42-44, 1995). In: **Gotto AM, Mancini M, Richter WO, Schwandt P (Eds.):** Treatment of severe dyslipoproteinemia in the prevention of coronary heart disease 4.4th Symp, Munich 1992. **S. 194-207.** Basel: Karger 1993 Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Igarashi Y, Aizawa Y, Satoh T, Konno T, Ojima K, Aizawa Y. Predictors of adverse long-term outcome in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous transluminal coronary angioplasty: with special reference to the admission concentration of lipoprotein (a). *Circ J* 2003; 67 (7): 605-11.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Ignatescu M, Kostner K, Zorn G, Kneussl M, Maurer G, Lang IM, Huber K. Plasma Lp(a) levels are increased in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 1998; 80 (2): 231-2. Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: In der Arbeit werden die Lpa-Level von 50 Patienten mit primärer pulmonärer Hypertension, 40 Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonärer Hypertension und 50 gesunden Kontrollpatienten miteinander verglichen. **Fazit:** die Studie ist für die Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Lpa-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet

Imhof A, Rothenbacher D, Khuseyinova N, Hoffmeister A, Maerz W, Nauck M, Scharnagl H, Koenig W, Brenner H. Plasma lipoprotein Lp(a), markers of haemostasis and inflammation, and risk and severity of coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10 (5): 362-70.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Isser HS, Puri VK, Narain VS, Saran RK, Dwivedi SK, Singh S. Lipoprotein (a) and lipid levels in young patients with myocardial infarction and their first-degree relatives. *Indian Heart J* 2001; 53 (4): 463-6. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Die Autoren haben in dieser Studie bei 50 Patienten mit z.n. Myokardinfarkt und deren Verwandten 1. Grades (125 Patienten) sowie bei einer Kontrollgruppe (50 Patienten) Lpa- und Lipid-Levels untersucht.

Fazit: die Studie ist für die Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Lpa-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet

Iwamoto T, Fukuda S, Shimizu S, Takasaki M. Long-term effects of lipoprotein(a) on carotid atherosclerosis in elderly Japanese. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59 (1): 62-7.

Kommentar: ausgeschlossen: kein Patienten-relevanter Endpunkt

Jaeger BR. Evidence for maximal treatment of atherosclerosis: drastic reduction of cholesterol and fibrinogen restores vascular homeostasis. *Ther Apher* 2001; 5 (3): 207-11.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämaferesen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Jansen M, Banyai S, Schmaldienst S, Goldammer A, Rohac M, Horl WH, Derfler K. Direct adsorption of lipoproteins (DALI) from whole blood: first long-term clinical experience with a new LDL-apheresis system for the treatment of familial hypercholesterolaemia. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112 (2): 61-9. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämaferesen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Jones PH, Pownall HJ, Patsch W, Herd JA, Farmer JA, Payton-Ross C, Kimball KT, Gotto AM, Morrisett JD. Effect of gemfibrozil on levels of lipoprotein[a] in type II hyperlipoproteinemic subjects. *J Lipid Res* 1996; 37 (6): 1298-308. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämaferesen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Jovicic A, Ivanisevic V, Ivanovic I. Lipoprotein(a) in patients with carotid atherosclerosis and ischemic cerebrovascular disorders. *Atherosclerosis* 1993; 98 (1): 59-65. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: In dieser Arbeit wurden bei insgesamt 208 Patienten, verteilt auf 4 verschiedene Gruppen (49 Patienten mit TIA, 61 Patienten mit akutem cerebralem Infarkt, 48 Patienten mit asymptomatischer Karotis-Atherosklerose und 50 gesunde Vergleichspatienten) die Korrelation zwischen Lpa-Konzentration und verschiedenen klinischen Parametern untersucht. **Fazit:** die Studie ist für die Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Lpa-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet.

Julius U, Heibges A, Kurz Seal . Whole blood adsorption systems Liposorber DL and DALI for LDL-apheresis: Intraindividual comparison of performance characteristics (Abstract P01.16). *Nephro News* 2005; (3):

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klini-

sche Nephrologie;

Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.;

Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Volltext nicht beschaffbar

Julius U, Metzler W, Pietzsch J, Fassbender T, Klingel R. Intraindividual comparison of two extracorporeal LDL apheresis methods: lipidfiltration and HELP. *Int J Artif Organs* 2002; 25 (12): 1180-8.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Jung. Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Anlage A "Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden" der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß §135 Abs.1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (BUB-Richtlinien). *Dt Ärzteblatt* 2003; 100 (30): 2035-6. Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Kaplan AA. Complications and Management. In: **Kaplan,A.A.(Ed)** A practical guide to therapeutic apheresis. **S. 56-9.** Blackwell 1999 1999; Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Karttunen V, Alfthan G, Hiltunen L, Rasi V, Kervinen K, Kesaniemi YA, Hillbom M. Risk factors for cryptogenic ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2002; 9 (6): 625-32.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch für die Fragestellung nicht relevant

Kassner U, Thomas HP, Steinhagen-Thiessen E. [Lipoprotein(a): epidemiology and therapeutic approaches] Lipoprotein(a): Epidemiologie und therapeutische Ansätze. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125 (44): 1337-43. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Kerschdorfer L, König P, Neyer U, Bosmuller C, Lhotta K, Auinger M, Hohenegger M, Riegler P, Margreiter R, Utermann G, Dieplinger H, Kronenberg F. Lipoprotein(a) plasma concentrations after renal transplantation: a prospective evaluation after 4 years of follow-up. *Atherosclerosis* 1999; 144 (2): 381-91. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: In dieser prospektiven Studie wurden bei 145 nierentransplantierten Patienten Lpa-Konzentrationen vor und nach der Transplantation gemessen. **Fazit:** die Studie ist für die Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Lpa-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet.

Khuseyinova N, Imhof A, Rothenbacher D, Trischler G, Kuelb S, Scharnagl H, Maerz W, Brenner H, Koenig W. Association between Lp-PLA(sub(2)) and coronary artery disease: Focus on its relationship with lipoproteins and markers of inflammation and hemostasis. *Atherosclerosis* 2005; 182 (1): 181-8.

Kommentar: ausgeschlossen: Grundlagenforschung

Kim C, Gau GT, Allison TG. Relation of high lipoprotein(a) to other traditional atherosclerotic risk factors in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 91 (11): 1360-3.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Klausen IC, Gerdes LU, Meinertz H, Hansen FA, Faergeman O. Apolipoprotein(a) polymorphism predicts the increase of Lp(a) by pravastatin in patients with familial hypercholesterolaemia treated with bile acid sequestration. *Eur J Clin Invest* 1993; 23 (4): 240-5. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Klein G, Brugger P, Kullich W, Marth E, Kostner GM. [Lipoprotein Lp(a) as a risk factor for heart infarct--a family study] Lipoprotein-Lp(a) als Risikofaktor für den Herzinfarkt--eine Familienstudie. *Wien Med Wochenschr* 1984; 134 (18): 403-8. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Die Studie hat bei Mitgliedern dreier Familien, in denen gehäuft Myokardinfarkte auftraten, Lpa-Konzentrationen, Apolipoproteine A-I und B sowie verschiedene Lipidpa-

parameter gemessen. **Fazit:** die Studie ist für die Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Lpa-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet.

Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Moss SE, Folsom AR, Wong TY, Brancati FL, Hubbard LD, Couper D. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology* 2002; 109 (7): 1225-34.

Kommentar: ausgeschlossen: Bezug auf Retinopathie bei Diabetes mellitus Typ II

Klingel R, Wong D, Fassbender C. Rheopheresis for dry age-related macular degeneration (AMD) - RheoNet registry update 2005/6. *ARVO* 2006, abstract 2179/B758. *ARVO* 2006
Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial); sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Klingel R, Fassbender T, Fassbender C, Gohlen B. From membrane differential filtration to lipid-filtration: technological progress in low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial* 2003; 7 (3): 350-8. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Koenig W, Ernst E. The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis* 1992; 94 (2-3): 93-107. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Koltringer P, Jurgens G. A dominant role of lipoprotein(a) in the investigation and evaluation of parameters indicating the development of cervical atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1985; 58 (1-3): 187-98. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: In der Arbeit werden 52 Überlebende eines zerebralen Infarkts und 48 Patienten ohne klinische Symptome untersucht hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Lpa-Erhöhung und Progression einer zervikalen Atherosklerose. **Fazit:** die Studie ist für die Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Lpa-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet.

Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7 (5): 389-95. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Kostner GM, Wo X, Frank S, Kostner K, Zimmermann R, Steyrer E. Metabolism of Lp(a): assembly and excretion. *Clin Genet* 1997; 52 (5): 347-54. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Kostner GM, Steinmetz A. Standardization of Lp(a) measurements. *Clin Genet* 1997; 52 (5): 393-7. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Kostner GM, Ibovnik A, Holzer H, Grillhofer H. Preparation of a stable fresh frozen primary lipoprotein[a] (Lp[a]) standard. *J Lipid Res* 1999; 40 (12): 2255-63.

Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Kostner KM, Jansen M, Maurer G, Derfler K. LDL-apheresis significantly reduces urinary apo(a) excretion. *Eur J Clin Invest* 1997; 27 (1): 93-5. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Kostner KM, Clodi M, Bodlaj G, Watschinger B, Horl W, Derfler K, Huber K. Decreased urinary apolipoprotein (a) excretion in patients with impaired renal function. *Eur J Clin Invest* 1998; 28 (6):

447-52. Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Die Studie befasst sich mit dem Zusammenhang von verminderter renaler Funktion und Plasma-Lp(a)-Spiegeln. Es wurden 368 Fälle (Patienten mit gestörter Nierenfunktion unterschiedlicher Ursache) mit 163 gesunden Kontrollen verglichen. **Fazit:** Die Studie ist für die Beurteilung des kausalen Zusammenhangs zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet

Kostner KM, Kostner GM. Lipoprotein(a): still an enigma? *Curr Opin Lipidol* 2002; 13 (4): 391-6.

Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Kostner KM, Kostner GM. The physiological role of lipoprotein (a). *Drug News and Perspectives* 2002; 15 (2): 69-77. Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Kostner KM, Kostner GM. Therapy of hyper-Lp(a). *Handb Exp Pharmacol* 2005; (170): 519-36.

Stellungnahme Deutsche Diabetes- Gesellschaft; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Kraft HG, Lingenhel A, Raal FJ, Hohenegger M, Utermann G. Lipoprotein(a) in homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (2): 522-8. Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämaferesen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Kronenberg F, König P, Neyer U, Auinger M, Pribasnik A, Lang U, Reitingner J, Pinter G, Utermann G, Dieplinger H. Multicenter study of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with end-stage renal disease treated by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6 (1): 110-20. Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: In der Arbeit werden insgesamt 702 Dialysepatienten mit 265 gesunden Kontrollpatienten verglichen. Bei den Dialysepatienten im Gegensatz zu den gesunden Patienten erhöhte Lp(a)-Konzentrationen festgestellt worden, eine Differenzierung nach Art der Dialyse (CAPD oder HD) wurde mituntersucht. **Fazit:** die Studie ist für die Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet.

Kronenberg F, Steinmetz A, Kostner GM, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in health and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996; 33 (6): 495-543. Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27 (1): 1-25. Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum; Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämaferesen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Kronenberg F, Trenkwalder E, Sturm W, Kathrein H, König P, Neyer U, Grochenig E, Utermann G, Dieplinger H. LDL-unbound apolipoprotein(a) and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Clin Genet* 1997; 52 (5): 377-86. Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Die Studie untersucht den Vorhersagewert der LDL-ungebundenen Form des Apolipoproteins(a) für Artherosklerose der A. carotis in einer Gruppe von 153 Hämodialysepatienten. **Fazit:** Die Studie ist für die Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet.

Kronenberg F, Trenkwalder E, Lingenhel A, Friedrich G, Lhotta K, Schober M, Moes N, König P, Utermann G, Dieplinger H. Renovascular arteriovenous differences in Lp[a] plasma concentrations suggest removal of Lp[a] from the renal circulation. *J Lipid Res* 1997; 38 (9): 1755-63.

Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Kronenberg F, Neyer U, Lhotta K, Trenkwalder E, Auinger M, Pribasnik A, Meisl T, König P, Dieplinger H. The low molecular weight apo(a) phenotype is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patients: a prospective follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (5): 1027-36.

Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Die Studie untersucht den Vorhersagewert der LDL-ungebundenen Form des Apolipoproteins(a) für Artherosklerose der A. carotis in einer Gruppe von 153 Hämodialyse-

patienten. **Fazit:** Die Studie ist für die Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet.

Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, Trenkwalder E, Santer P, Oberhollenzer F, Egger G, Utermann G, Willeit J. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1999; 100 (11): 1154-60.

Stellungnahme Deutsche Diabetes- Gesellschaft; Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum; Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Kronenberg F, Auinger M, Trenkwalder E, Irsigler K, Utermann G, Dieplinger H. Is apolipoprotein(a) a susceptibility gene for type I diabetes mellitus and related to long-term survival? *Diabetologia* 1999; 42 (8): 1021-7. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen (Stellungnahme): Die Studie bestimmt den Zusammenhang der Höhe des LP(a)-Spiegels und dem Vorliegen bestimmter Apolipoprotein(a)-Phänotypen aus dem Blut von 327 Patienten mit Typ 1-Diabetes unter Berücksichtigung der Dauer der Erkrankung und von 200 Kontrollen. **Fazit:** Die Studie ist für die Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet.

Kroon AA, Aengevaeren WR, van der WT, Uijen GJ, Reiber JH, Brusckhe AV, Stalenhoef AF. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93 (10): 1826-35. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Kullo IJ, Bailey KR, Bielak LF, Sheedy PF, Klee GG, Kardia SL, Peyser PA, Boerwinkle E, Turner ST. Lack of association between lipoprotein(a) and coronary artery calcification in the Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Mayo Clin Proc* 2004; 79 (10): 1258-63.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326 (7404): 1423. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Lee KY, Cheung DM, Chan BY, van Hasselt CA. Cochlear implantation: implications for tone language. *Adv Otorhinolaryngol* 1997; 52 254-7. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Levy R, Weissman A, Blomberg G, Hagay ZJ. Infection by parvovirus B 19 during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52 (4): 254-9. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Lingenhel A, Kraft HG, Kotze M, Peeters AV, Kronenberg F, Kruse R, Utermann G. Concentrations of the atherogenic Lp(a) are elevated in FH. *Eur J Hum Genet* 1998; 6 (1): 50-60. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Studie über familiäre Hypercholesterinämien

Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a): an emerging cardiovascular risk factor. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40 (1): 1-42. Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Allgemeine Übersichtsarbeit über Lp(a) als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ohne Primärdaten. **Fazit:** Die Veröffentlichung ist daher nicht geeignet, den kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung zu beurteilen

Lippi G, Schena F, Salvagno GL, Montagnana M, Ballestrieri F, Guidi GC. Comparison of the lipid profile and lipoprotein(a) between sedentary and highly trained subjects. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44

(3): 322-6. Stellungnahme Deutsche Diabetes- Gesellschaft; Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Luc G, Bard J-M, Ferrières J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, Fruchart J-C, Ducimetière P.

Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I, and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease: The PRIME study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2002; 22 (7): 1155-61.

Kommentar: ausgeschlossen: Vorpublikation, ohne Bezug auf die zu beantwortende Fragestellung

Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995; 274 (22): 1771-4.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Malchesky PS, Bambauer R, Horiuchi T, Kaplan A, Sakurada Y, Samuelsson G. Apheresis technologies: an international perspective. *Artif Organs* 1995; 19 (4): 315-23. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Mann H, Bosch T, Braun Neal. Apherese-Standard der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie. *Mitteilungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie XXXI/2002.S.103-38.* Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Marcovina SM, Morrisett JD. Structure and metabolism of lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol* 1995; 6 (3): 136-45. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Marcovina SM, Albers JJ, Gabel B, Koschinsky ML, Gaur VP. Effect of the number of apolipoprotein(a) kringle 4 domains on immunochemical measurements of lipoprotein(a). *Clin Chem* 1995; 41 (2): 246-55. Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Arbeiten zur experimentellen Grundlagenforschung

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* 2003; 49 (11): 1785-96. Stellungnahme Deutsche Diabetes Gesellschaft; Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Marcucci R, Liotta AA, Cellai AP, Rogolino A, Gori AM, Giusti B, Poli D, Fedi S, Abbate R, Prisco D. Increased plasma levels of lipoprotein(a) and the risk of idiopathic and recurrent venous thromboembolism. *Am J Med* 2003; 115 (8): 601-5.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Marcucci R, Sofi F, Fedi S, Lari B, Sestini I, Cellai AP, Pulli R, Pratesi G, Pratesi C, Gensini GF, Abbate R. Thrombophilic risk factors in patients with severe carotid atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (3): 502-7.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Marcucci R, Brunelli T, Fedi S, Pepe G, Giusti B, Gori AM, Prisco D, Falai M, Margheri M, Abbate R, Gensini GF. Relevance of post-methionine homocysteine and lipoprotein (a) in evaluating the cardiovascular risk in young CAD patients. *Eur J Clin Invest* 2005; 35 (1): 1-7.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Mark B, Meinertz T, Fleck Eeal. Stetige Zunahme der Prähospitalzeit beim akuten Herzinfarkt- eine Analyse der Entwicklung im bundesweiten Infarktregister MITRAplus). *Dt Ärzteblatt* 2006; 103 A1378-A1383. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Screening for hypercholesterolaemia versus case finding for familial hypercholesterolaemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2000; 4 (29): 1-123. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie über familiäre Hypercholesterinämien

März W, Kreuzer J. Wenn Pharmaka nicht ausreichen: Stellenwert der Lipidapherese in der Behandlung der schweren Hypercholesterinämie. *Der Lipidreport* 2002; 11 3-4. Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial); sonstige thematische nicht relevante Dokumente

McClellan WM, Chertow GM. Beyond Framingham: Cardiovascular risk profiling in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (6): 1539-41.

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

McGovern ME. Use of nicotinic acid in patients with elevated fasting glucose, diabetes, or metabolic syndrome. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004; 4 78-85. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med* 2004; 164 (7): 697-705. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Meisinger C, Baumert J, Khuseynova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation* 2005; 112 (5): 651-7.

Kommentar: ausgeschlossen: kein direkter Bezug auf Lp(a)

Mellwig KP, Schmidt HK, Gleichmann U. Lipidapherese: Maximaltherapie bei Hypercholesterinämie. *Herz Kreislauf* 1997; 29 176-80. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Mellwig KP, Moll D, Baller D, Holzinger J, Horstkotte D. Influence of LDL apheresis on coronary vasodilation capacity in patients suffering from coronary artery disease with increased lipoprotein(a) level and low LDL cholesterol. *Eur Heart J* 2000; 21 495. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Milionis HJ, Liberopoulos E, Goudevenos J, Bairaktari ET, Seferiadis K, Elisaf MS. Risk factors for first-ever acute ischemic non-embolic stroke in elderly individuals. *Int J Cardiol* 2005; 99 (2): 269-75.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Mohan V, Deepa R, Haranath SP, Premalatha G, Rema M, Sastry NG, Enas EA. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for coronary artery disease in NIDDM patients in South India. *Diabetes Care* 1998; 21 (11): 1819-23. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung

fung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Die Fall-Kontroll-Studie untersucht den Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und dem Vorhandensein einer KHK an südindischen Patienten mit insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf deutsche Versorgungsrealität erscheint fraglich. **Fazit:** Die Studie ist für die Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet.

Moliterno DJ, Lange RA, Meidell RS, Willard JE, Leffert CC, Gerard RD, Boerwinkle E, Hobbs HH, Hillis LD. Relation of plasma lipoprotein(a) to infarct artery patency in survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88 (3): 935-40. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Moller CS, Byberg L, Sundstrom J, Lind L. T wave abnormalities, high body mass index, current smoking and high lipoprotein (a) levels predict the development of major abnormal Q/QS patterns 20 years later. A population-based study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2006; 6 25p.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Morita Y, Himeno H, Yakuwa H, Usui T. Serum lipoprotein(a) level and clinical coronary stenosis progression in patients with myocardial infarction: re-revascularization rate is high in patients with high-Lp(a). *Circ J* 2006; 70 (2): 156-62. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Die prospektive zweiarmlige Kohortenstudie bestimmt den Zusammenhang von Serum-Lp(a)-Spiegeln und der Progression von koronaren Stenosen bei 130 japanischen Patienten mit akuten Myokardinfarkt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität erscheint fraglich. **Fazit:** Die Studie ist für die Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet.

Mujais SK, Ing T, Kjellstrand C. Acute Complications of Hemodialysis and their Prevention and Treatment. In: **Drukker, Parsons and Maher (ed).** Replacement of Renal Funktion by Dialysis. 4th edition. **S. 689-715.** Dordrecht: Kluwer 1996 Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Volltext nicht beschaffbar

Nowak-Gottl U, Strater R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, von EA. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999; 94 (11): 3678-82.

Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Nowak-Gottl U, Strater R, Heinecke A. Sinusvenenthrombosen im Kindesalter. 2001;

Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: Ausgeschlossen: Dokument ohne Primärdaten (z.B. Kommentar, Editorial)

Ogorelkova M, Kraft HG, Ehnholm C, Utermann G. Single nucleotide polymorphisms in exons of the apo(a) kringle IV types 6 to 10 domain affect Lp(a) plasma concentrations and have different patterns in Africans and Caucasians. *Hum Mol Genet* 2001; 10 (8): 815-24.

Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Arbeiten zur experimentellen Grundlagenforschung

Olbricht CJ. Lipidapherese: Kaskadenfiltration, Immunadsorption, Liposorbersysteme, Heparinpräzipitation. In: **Franz, M.E., Hörl, E.H. (Eds.):** Blutreinigungsverfahren - Technik und Klinik. **S. 506-19.**

Stuttgart: Thieme 1997 Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Otto C, Schwandt P. [When statins alone are insufficient for lowering lipid levels. Efficacy and risks of lipid lowering combination therapies, in particular, that of statin-fibrate combination]. Wenn Statine allein zur Lipidsenkung nicht ausreichen. Nutzen und Risiken lipidsenkender Kombinationstherapien, insbesondere der Statin-Fibrat-Kombination. *Internist (Berl)* 1999; 40 (12): 1338-45. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (IS-

FA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Otto C, Kern P, Bambauer R, Kallert S, Schwandt P, Parhofer KG. Efficacy and safety of a new whole-blood low-density lipoprotein apheresis system (Liposorber D) in severe hypercholesterolemia. *Artif Organs* 2003; 27 (12): 1116-22. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie;

Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Pan J, Van JT, Chan E, Kesala RL, Lin M, Charles MA. Extended-release niacin treatment of the atherogenic lipid profile and lipoprotein(a) in diabetes. *Metabolism* 2002; 51 (9): 1120-7.

Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Pang RW, Tam S, Janus ED, Siu ST, Ma OC, Lam TH, Lam KS. Plasma lipid, lipoprotein and apolipoprotein levels in a random population sample of 2875 Hong Kong Chinese adults and their implications (NCEP ATP-III, 2001 guidelines) on cardiovascular risk assessment. *Atherosclerosis* 2006; 184 (2): 438-45.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Panza F, Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Palasciano R, Todarello O, Capurso S, Pellicani V, Capurso A. Cerebrovascular disease in the elderly: Lipoprotein metabolism and cognitive decline. *Aging - Clinical and Experimental Research* 2006; 18 (2): 144-8.

Kommentar: ausgeschlossen: Narrativer Review ohne eigene Daten

Parhofer KG. Schwere Dyslipoproteinämien - Strategien zu Diagnostik und Therapie. Bremen: UNIMED 2004 Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Buchkapitel, wurde nicht ausgewertet

Parhofer KG, Demant T, Ritter MM, Geiss HC, Donner M, Schwandt P. Lipoprotein (a) metabolism estimated by nonsteady-state kinetics. *Lipids* 1999; 34 (4): 325-35. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Park JW, Merz M, Braun P. Effect of HELP-LDL-apheresis on outcomes in patients with advanced coronary atherosclerosis and severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1998; 139 (2): 401-9.

Stellungnahme Deutsche Diabetes- Gesellschaft; Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Paultre F, Pearson TA, Weil HF, Tuck CH, Myerson M, Rubin J, Francis CK, Marx HF, Philbin EF, Reed RG, Berglund L. High levels of Lp(a) with a small apo(a) isoform are associated with coronary artery disease in African American and white men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (12): 2619-24. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Die Studie untersucht den Einfluss der Größe der Apolipoprotein (a)-Isoformen auf den Zusammenhang von erhöhtem Lp(a) und KHK bei 572 Probanden in einer Fall-Kontroll-Studie. **Fazit:** Die Studie ist für die Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet.

Pay S, Ozcan N, Tokgozoglul SL. Elevated Lp(a) is the most frequent familial lipoprotein disorder leading to premature myocardial infarction in a country with low cholesterol levels. *Int J Cardiol* 1997; 60 (3): 301-5. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Die Fall-Kontroll-Studie mit 76 Patienten mit Zustand nach akutem Myokardinfarkt sucht nach einer familiären Lipoproteinstörung. **Fazit:** Die Studie ist daher nicht geeignet, den kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung zu beurteilen.

Peeters A, Mamun AA, Willekens F, Bonneux L. A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort. *Eur Heart J* 2002; 23 (6): 458-66. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Peltier M, Iannetta Peltier MC, Sarano ME, Lesbre JP, Colas JL, Tribouilloy CM. Elevated serum lipoprotein(a) level is an independent marker of severity of thoracic aortic atherosclerosis. *Chest* 2002; 121 (5): 1589-94.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Pernod G, Bosson JL, Golshayan D, Barro C, Forneris G, Martina G, Bonfant G, Hurot JM, Turc-Baron C, Jouet C, Theytaz J, Jeantet A, Wauters JP, Cordonnier D. Phenotypic and genotypic risk factors for cardiovascular events in an incident dialysis cohort. *Kidney Int* 2006; 69 (8): 1424-30.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Pokrovsky SN, Adamova IY, Afanasieva OY, Benevolenskaya GF. Immunosorbent for selective removal of lipoprotein (a) from human plasma: in vitro study. *Artif Organs* 1991; 15 (2): 136-40. Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum; Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämaferesen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde
Lp(a) Apherese ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämaferesen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Pokrovsky SN, Sussekov AV, Afanasieva OI, Adamova IY, Lyakishev AA, Kukharchuk VV. Extracorporeal immunoabsorption for the specific removal of lipoprotein (a) (Lp(a) apheresis): preliminary clinical data. *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68 323-30. Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämaferesen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Pokrovsky SN, Ezhov MV, Il'ina LN, Afanasieva OI, Sinitsyn VY, Shiriaev AA, Akchurin RS. Association of lipoprotein(a) excess with early vein graft occlusions in middle-aged men undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126 (4): 1071-5. Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Pokrovsky SN, Straube R, Afanasieva OI. Lp(a) apheresis for the treatment of severe CHD patients with Lp(a) hyperlipidemia. *Ther Apher Dial* 2005; 9 Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Preston E, Ellis MR, Kulinskaya E, Davies AH, Brown EA. Association between carotid artery intima-media thickness and cardiovascular risk factors in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (5): 856-62.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Price JF, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Lipoprotein (a) and development of intermittent claudication and major cardiovascular events in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Atherosclerosis* 2001; 157 (1): 241-9. Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämaferesen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Rajasekhar D, Saibaba KSS, Srinivasa Rao PVLN, Latheef SAA, Subramanyam G. Lipoprotein (a): Better assessor of coronary heart disease risk in south Indian population. *Indian Journal of Clinical*

Biochemistry 2004; 19 (2): 53-9.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Ramires JA, Mansur AP, Solimene MC, Maranhao R, Chamone D, da LP, Pileggi F. Effect of gemfibrozil versus lovastatin on increased serum lipoprotein(a) levels of patients with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 1995; 48 (2): 115-20. Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Reaven P, Witztum JL. Lovastatin, nicotinic acid, and rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 1988; 109 (7): 597-8. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Reblin T, Meyer N, Labeur C, Henne-Bruns D, Beisiegel U. Extraction of lipoprotein(a), apo B, and apo E from fresh human arterial wall and atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 1995; 113 (2): 179-88. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Arbeiten zur experimentellen Grundlagenforschung

Richter WO. Die familiäre Hypercholesterinämie. *Der Lipidreport* 1995; 1 5-14. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie über familiäre Hypercholesterinämien

Richter WO, Donner MG, Schwandt P. Three low density lipoprotein apheresis techniques in treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a long-term evaluation. *Ther Apher* 1999; 3 (3): 203-8. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie;

Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Ritter MM, Suhler K, Richter W, Schwandt P. Short- and long-term effects of LDL-apheresis on lipoprotein (a) serum levels. *Clin Chim Acta* 1990; 195 (1-2): 9-15. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Rodriguez CR, Seman LJ, Ordovas JM, Jenner J, Genest MS, Jr., Wilson PW, Schaefer EJ. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68 389-98.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Es handelt sich um eine Parallelauswertungen von Daten der Framingham-Studie als Fall-Kontroll-Studie. Bei 2678 Patienten wird die Lp(a)-Konzentration in Abhängigkeit verschiedener Apo(a)-Phenotypen untersucht und einer Kontrollgruppe von 321 Pat. mit bek. KHK und 901 Pat. mit familiärer Häufung frühzeitiger KHK gegenüber gestellt. Prospektive klinische Endpunkte wurden nicht untersucht. **Fazit:** Die Studie ist daher nicht geeignet, den kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung zu beurteilen.

Rubensfire M. Safety and compliance with once-daily niacin extended-release/lovastatin as initial therapy in the Impact of Medical Subspecialty on Patient Compliance to Treatment (IMPACT) study. *Am J Cardiol* 2004; 94 (3): 306-11. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Diese Studie befasst sich mit Nebenwirkungen und Verträglichkeit einer Medikamentenkombination aus Niacin und Lovastatin. **Fazit:** Die Studie ist daher nicht geeignet, den kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung zu beurteilen.

Ruiz J. Towards the end of the Spanish paradox? *Soz Praventivmed* 2006; 51 (2): 79.

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation ohne Darstellung von eigenen Daten

Ryu SK, Hong B-K, Kwon HM, Kim D, Chung WJ, Park BE, Kim D-Y, Cho Y-H, Yoon S-J, Yoon YW, Cho S-Y, Kim H-S. Age-related contribution of Lp(a) with coronary artery calcification in patients with acute coronary syndrome: A potential role of metabolic disorder in calcified plaque. *Yonsei Med J* 2003; 44 (3): 445-53.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Saely CH, Koch L, Schmid F, Marte T, Aczel S, Langer P, Hoefle G, Drexel H. Lipoprotein(a), type 2 diabetes and vascular risk in coronary patients. *Eur J Clin Invest* 2006; 36 (2): 91-7. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Diese prospektive Studie untersucht den Zusammenhang von Lp(a) und kardiovaskulären Risiko bei 587 ausschließlich weißen amerikanischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und kann einen solchen nicht nachweisen. Die Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungsrealität erscheint zudem fraglich. **Fazit:** Die Studie ist daher nicht geeignet, den kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung zu beurteilen.

Sancho LM, Paschoalini MS, Fernandez A, Higutchi C, Jatene FB. [Surgical treatment of lung abscesses] Tratamento cirurgico dos abscessos pulmonares. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1997; 52 (5): 254-7. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Publikationen weder in deutscher noch in englischer Sprache

Sandkamp M, Funke H, Schulte H, Kohler E, Assmann G. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age. *Clin Chem* 1990; 36 (1): 20-3. Stellungnahme Deutsches Hämaferese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Diese Fall-Kontroll-Studie untersucht die Lp(a)-Konzentration bei 509 Patienten, die bereits einen Myocardinfarkt erlitten hatten ohne weiter klinische Endpunkte. **Fazit:** Die Studie ist für die Beurteilung des kausalen Zusammenhangs zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet.

Sato I, Taniguchi T, Ishikawa Y, Kusuki M, Hayashi F, Mukai M, Kawano S, Kondo S, Yamashita S, Kumagai S. The lipoprotein fraction between VLDL and LDL detected by biphasic agarose gel electrophoresis reflects serum remnant lipoprotein and Lp(a) concentrations. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13 (1): 55-61.

Kommentar: ausgeschlossen: Arbeit zur Laboranalytik

Scanu AM, Hinman J. Issues concerning the monitoring of statin therapy in hypercholesterolemic subjects with high plasma lipoprotein(a) levels. *Lipids* 2002; 37 (5): 439-44. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, McNamara JR, Ordovas JM, Davis CE, Abolafia JM, Lippel K, Levy RI. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men. The lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *JAMA* 1994; 271 (13): 999-1003. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämaferesen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Schaumann D, Welch-Wichary M, Voss A, Schmidt H, Olbricht CJ. Prospective cross-over comparisons of three low-density lipoprotein (LDL)-apheresis methods in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 1996; 26 (11): 1033-8. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämaferesen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Schettler V, Wieland E, Armstrong VW, Kleinoeder T, Grunewald RW, Muller GA. First steps toward the establishment of a German low-density lipoprotein-apheresis registry: recommendations for the indication and for quality management. *Ther Apher* 2002; 6 (5): 381-3. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie

(BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Schillinger M, Domanovits H, Ignatescu M, Exner M, Bayegan K, Sedivy R, Polterauer P, Laggner AN, Minar E, Kostner K. Lipoprotein (a) in patients with aortic aneurysmal disease. *J Vasc Surg* 2002; 36 (1): 25-30. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Schmaldienst S, Banyai S, Stulnig TM, Heinz G, Jansen M, Horl WH, Derfler K. Prospective randomised cross-over comparison of three LDL-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2000; 151 (2): 493-9. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Schmitz G, Lackner KJ. Labordiagnostik von Hyper- und Dyslipoproteinämien. In: *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. S.347-73. 2001; Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Scholtz CL, Lingenhel A, Hillermann R, Stander IA, Kriek JA, Marais MP, Odendaal HJ, Kraft HG, Utermann G, Kotze MJ. Lipoprotein(a) determination and risk of cardiovascular disease in South African patients with familial hypercholesterolaemia. *S Afr Med J* 2000; 90 (4): 374-8. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Studie über familiäre Hypercholesterinämien

Schuff-Werner P. Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (HELP). In: **Schwandt,P., Richter,W.O., Parhofer,K.G.(Eds).** *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen.Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämie- Prävention der Atherosklerose*. 2.Aufl. S. 571-4. Stuttgart: Schattauer 2001 Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, Baggio G, Corti MC, Dinsenbacher A, Eisenhauer T, Grutzmacher P, Keller C, Kettner U, . The HELP-LDL-apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. II. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL-cholesterol plasma concentrations and the course of coronary heart disease. The HELP-Study Group. *Heparin-induced extra-corporeal LDL-precipitation*. *Eur J Clin Invest* 1994; 24 (11): 724-32. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Schuff-Werner P. [Clinical long-term results of H.E.L.P.-apheresis]

Langzeitergebnisse mit der H.E.L.P.-Apherese. *Z Kardiologie* 2003; 92 (Suppl 3): III28-III29.

Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Schulzeck P, Olbricht CJ, Koch KM. Long-term experience with extracorporeal low-density lipoprotein cholesterol removal by dextran sulfate cellulose adsorption. *Clin Invest* 1992; 70 (2): 99-104. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Sechi LA, Kronenberg F, De CS, Falletti E, Zingaro L, Catena C, Utermann G, Bartoli E. Association of serum lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) size polymorphism with target-organ damage in arterial hypertension. *JAMA* 1997; 277 (21): 1689-95. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum; Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Arbeiten zur experimentellen Grundlagenforschung

Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, Utermann G.

Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 322 (21): 1494-9.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie über familiäre Hypercholesterinämien

Seed M, O'Connor B, Perombelon N, O'Donnell M, Reaveley D, Knight BL. The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein(a) concentration and turnover. *Atherosclerosis* 1993; 101 (1): 61-8.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Seed M, Ayres KL, Humphries SE, Miller GJ. Lipoprotein (a) as a predictor of myocardial infarction in middle-aged men. *Am J Med* 2001; 110 (1): 22-7. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Seidel DH. H.E.L.P. Report 1994. 10 Years of Clinical Experience. **S. 45-6.** München: MVV Medizin 1994 45-6. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Serdar A, Yesilbursa D, Serdar Z. [Lipoprotein (a) as a risk factor for coronary artery disease in women and elderly patients]

Koroner arter hastaligi risk faktoru olarak kadinlarda ve yasilarda lipoprotein (a). *Anadolu Kardiyol Derg* 2001; 1 (4): 259-63. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Publikationen weder in deutscher noch in englischer Sprache

Shai I, Schulze MB, Manson JE, Stampfer MJ, Rifai N, Hu FB. A prospective study of lipoprotein(a) and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48 (8): 1469-76.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, Patsch W. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001; 104 (10): 1108-13. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.;

Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Shi H, Fang J, Yang X, Shen Z, Zhu X. Lipoprotein (a) concentration and apolipoprotein (a) phenotype in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)* 1998; 111 (11): 1013-7.

Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Shinozaki K, Kambayashi J, Kawasaki T, Uemura Y, Sakon M, Shiba E, Shibuya T, Nakamura T, Mori T. The long-term effect of eicosapentaenoic acid on serum levels of lipoprotein (a) and lipids in patients with vascular disease. *J Atheroscler Thromb* 1996; 2 (2): 107-9. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Shintani S, Kikuchi S, Hamaguchi H, Shiigai T. High serum lipoprotein(a) levels are an independent risk factor for cerebral infarction. *Stroke* 1993; 24 (7): 965-9. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Diese Fall-Kontroll-Studie untersucht die Lp(a)-Spiegel bei 45 japanischen Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten. Weitere prospektive, klinische Endpunkte werden nicht untersucht, die Fallzahl ist gering. Die Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungsrealität erscheint zudem fraglich. **Fazit:** Die Studie ist für die Beurteilung des kausalen Zusammenhangs zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet.

Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH, Levy RI, Hulley SB. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000; 283 (14): 1845-52. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Sinzinger H, Chehne F, Ferlitsch A, Oguogho A. Angiotensin receptor antagonists during dextran sulfate LDL-apheresis are safe. *Thromb Res* 2000; 100 (1): 43-6.

Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, Capurso C, D'Introno A, Torres F, Baldassarre G, Capurso A. Relation of lipoprotein(a) as coronary risk factor to type 2 diabetes mellitus and low-density lipoprotein cholesterol in patients > or =65 years of age (The Italian Longitudinal Study on Aging). *Am J Cardiol* 2002; 89 (7): 825-9. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Song KH, Ko SH, Kim HW, Ahn YB, Lee JM, Son HS, Yoon KH, Cha BY, Lee KW, Son HY. Prospective study of lipoprotein(a) as a risk factor for deteriorating renal function in type 2 diabetic patients with overt proteinuria. *Diabetes Care* 2005; 28 (7): 1718-23. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Sowers M, Crawford SL, Cauley JA, Stein E. Association of lipoprotein(a), insulin resistance, and reproductive hormones in a multiethnic cohort of pre- and perimenopausal women (The SWAN Study). *Am J Cardiol* 2003; 92 (5): 533-7.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Patienten-relevante Endpunkte verwandt (Surrogatparameter: Intima-Media Dicke der A.carotis)

Statistisches Bundesamt. Todesursachen 2004. Pressemitteilung vom 2.November 2005.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Steinmetz A, Degen H. Konzepte der differenzierten Lipidtherapie. *Kardiologie up2date* 2005; 1 395-412. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Strater R, Becker S, von EA, Heinecke A, Gutsche S, Junker R, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Gottl U. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood--a 5-year follow-up study. *Lancet* 2002; 360 (9345): 1540-5. Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Diese prospektive Studie befaßt sich mit möglichen Risikofaktoren für das Auftreten eines Reapoplex bei Kindern. **Fazit:** Die Studie ist für die Beurteilung des kausalen Zusammenhangs zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet.

Straube R, Kingreen H. Lipoprotein (a) immunapheresis in the treatment of familial lipoprotein (a) hyperlipoproteinemia in a patient with coronary heart disease. *Ther Apher* 1998; 2 (3): 243-5.

Stellungnahme Deutsche Diabetes- Gesellschaft;

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie;

Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.;

Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA))

Kommentar: ausgeschlossen:sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Su W, Campos H, Judge H, Walsh BW, Sacks FM. Metabolism of Apo(a) and ApoB100 of lipoprotein(a) in women: effect of postmenopausal estrogen replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (9): 3267-76. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemein-

schaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Susca M. Heparin-Induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation futura, a new modification of HELP apheresis: technique and first clinical results. *Ther Apher* 2001; 5 (5): 387-93.

Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Tanaka K, Hayashi K, Shingu T, Kuga Y, Okura Y, Yasunobu Y, Ohtani H, Nomura S, Kurushima H, Saeki M, Kambe M, Kajiyama G. Pentaerythritol tetranicotinate (niceritrol) decreases plasma lipoprotein(a) levels. *Metabolism* 1997; 46 (4): 355-8. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Tasaki H, Yamashita K, Saito Y, Bujo H, Daida H, Mabuchi H, Tominaga Y, Matsuzaki M, Fukunari K, Nakazawa R, Tsuji M, Kawade Y, Yamamoto S, Ueda Y, Takayama K. Low-density lipoprotein apheresis therapy with a direct hemoperfusion column: a Japanese multicenter clinical trial. *Ther Apher Dial* 2006; 10 (1): 32-41. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Tate JR, Rifai N, Berg K, Couderc R, Dati F, Kostner GM, Sakurabayashi I, Steinmetz A. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for the measurement of lipoprotein(a). Phase I. Evaluation of the analytical performance of lipoprotein(a) assay systems and commercial calibrators. *Clin Chem* 1998; 44 (8 Pt 1): 1629-40. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Tate JR, Berg K, Couderc R, Dati F, Kostner GM, Marcovina SM, Rifai N, Sakurabayashi I, Steinmetz A. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Standardization Project for the Measurement of Lipoprotein(a). Phase 2: selection and properties of a proposed secondary reference material for lipoprotein(a). *Clin Chem Lab Med* 1999; 37 (10): 949-58. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110 (23): 3512-7. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, Graham JD. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal* 1995; 15 (3): 369-90. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Terres W, Tatsis E, Pfalzer B, Beil FU, Beisiegel U, Hamm CW. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with elevated lipoprotein(a). *Circulation* 1995; 91 (4): 948-50. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Diese prospektive Fall-Studie befaßt sich mit dem Verhältnis von Lp(a) und Progressionsgeschwindigkeit einer bereits vorhandenen KHK bei 79 Pat. **Fazit:** Die Studie ist für die Beurteilung des kausalen Zusammenhangs zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet.

Tewari S, Garg N, Kapoor A, Jain A, Singh U, Godbole MM, Sinha N. Association of common carotid intima-media thickness and lipoprotein(a) with coronary artery disease. *Indian Heart J* 2004; 56 (6): 642-5.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Thiery J, Ivandic B, Bahlmann G, Walli AK, Seidel D. Hyperlipoprotein(a)emia in nephrotic syndrome. *Eur J Clin Invest* 1996; 26 (4): 316-21. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Thillet J, Doucet C, Chapman J, Herbeth B, Cohen D, Faure-Delanef L. Elevated lipoprotein(a) levels and small apo(a) isoforms are compatible with longevity: evidence from a large population of French centenarians. *Atherosclerosis* 1998; 136 (2): 389-94. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1975; 1 (7918): 1208-11. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Thompson GR, Barbir M, Okabayashi K, Trayner I, Larkin S. Plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1989; 9 (1 Suppl): 1152-1157. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Thompson GR, Maher VM, Matthews S, Kitano Y, Neuwirth C, Shortt MB, Davies G, Rees A, Mir A, Prescott RJ, . Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995; 345 (8953): 811-6. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Tornvall P, Hamsten A, Hansson LO, O'Konor ML, Ericsson CG, Strandberg LE, Boavida A, Bergstrand L. Plasma C-reactive protein and lipoprotein levels, and progression of coronary artery disease after myocardial infarction treated with thrombolysis. *Cardiology* 2005; 104 (2): 65-71.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, Witztum JL, Berger PB. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 353 (1): 46-57. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Tsimikas S, Kiechl S, Willeit J, Mayr M, Miller ER, Kronenberg F, Xu Q, Bergmark C, Weger S, Oberhollenzer F, Witztum JL. Oxidized phospholipids predict the presence and progression of carotid and femoral atherosclerosis and symptomatic cardiovascular disease: five-year prospective results from the Bruneck study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (11): 2219-28. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Ullrich H, Lackner K, Schmitz G. Lipoprotein(a)-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. *Transfus Sci* 1996; 17 (4): 511-7. Stellungnahme Deutsche Diabetes- Gesellschaft; Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Ullrich H, Matic BG, Lackner KJ, Rothe G, Schmitz G. [Specific Lp(a) apheresis for secondary prevention of arteriosclerosis] Spezifische Lp(a)-Apheresen zur Sekundärprophylaxe von Arteriosklerose. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1997; 34 248-55. Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Ullrich H, Lackner KJ, Schmitz G. Lipoprotein(a) apheresis in severe coronary heart disease: an immunoabsorption method. *Artif Organs* 1998; 22 (2): 135-9. Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Fallserie mit drei Patienten und vorbestehender KHK ,die bei Lp(a)-Erhöhung einer Apheresebehandlung unterzogen wurden. Fazit: Die Fallserie ist daher nicht geeignet, den kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung zu beurteilen.

Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989; 246 (4932): 904-10.

Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

Utermann G, Haibach C, Trommsdorff M, Kochl S, Lingenhel A, Abe A, Kraft HG. Genetic architecture of the atherogenic lipoprotein(a). *Ann N Y Acad Sci* 1995; 748 301-11. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Arbeiten zur experimentellen Grundlagenforschung

Utermann G, Menzel HJ, Kraft HGeal. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentration in plasma. *J Clin Invest* 1997; 80 458-65. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Arbeiten zur experimentellen Grundlagenforschung

Valentine RJ, Grayburn PA, Vega DLeal. Lp(a) glycoprotein is an independent discriminating risk factor for premature peripheral atherosclerosis among white men. *Arch Intern Med* 1994; 154 801-6. Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: Diese Fall-Kontroll-Studie untersucht die Lp(a)-Spiegel bei 55 männl. Pat. mit bereits bekannter vorzeitiger PVD gegenüber einer Kontrollgruppe. **Fazit:** Die Studie ist für die Beurteilung des kausalen Zusammenhangs zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet.

Valentine RJ, Kaplan HS, Green R, Jacobsen DW, Myers SI, Clagett GP. Lipoprotein (a), homocysteine, and hypercoagulable states in young men with premature peripheral atherosclerosis: a prospective, controlled analysis. *J Vasc Surg* 1996; 23 (1): 53-61, discussion. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: Diese Fall-Kontroll-Studie untersucht Lp(a)-Spiegel u. andere Laborparameter bei 50 männl. Pat. mit bereits bekannter vorzeitiger PVD gegenüber einer Kontrollgruppe. 7 Pat wurden bereits in RefID 594 eingeschlossen. **Fazit:** Die Studie ist für die Beurteilung des kausalen Zusammenhangs zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet.

Van Weely S, Leufkens HGM. Priority medicines for Europe and the world - a public health approach to innovation. In: **Kaplan,W., Laing,R., (Eds.)** Orphan disease. **S. 95-100**

[http://mednet3.who.int/prioritymeds/report/background/rare_diseases.doc ; Zugriff am 23.11.2006]. Geneva: World Health Organisation 2004 Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft

zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Vessby B, Kostner G, Lithell H, Thomis J. Diverging effects of cholestyramine on apolipoprotein B and lipoprotein Lp(a). A dose-response study of the effects of cholestyramine in hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1982; 44 (1): 61-71. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Publikation aus Stellungnahme, die im Bericht aus 2003 ("Therapeutische Hämapheresen", Stand: 25.07.2003) bereits berücksichtigt wurde

von Eckardstein A, Kottke BA. Problems in the measurement of Lp(a) (millimoles per liter versus milligrams percent). Reply. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (5): 1584-5. Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Stellungnahme zu der Veröffentlichung **von Eckardstein Ref ID 488** bezüglich der Probleme mit unterschiedlichen Lp(a)-Meßverfahren. Fazit: Die Veröffentlichung ist daher nicht geeignet, den kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung zu beurteilen

von BC, Hartmann M, Mintz GS, Baumgart D, Schmermund A, Erbel R. Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial long-term (> or =12 months) follow-up intravascular ultrasound. *Circulation* 2003; 108 (22): 2757-62. Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Wakabayashi I, Masuda H. Lipoprotein (a) as a determinant of arterial stiffness in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2006; 373 (1-2): 127-31.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Wang W, Hu D, Lee ET, Fabsitz RR, Welty TK, Robbins DC, Yeh JL, Howard BV. Lipoprotein(a) in American Indians is low and not independently associated with cardiovascular disease. The Strong Heart Study. *Ann Epidemiol* 2002; 12 (2): 107-14.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Wang W, Lee ET, Alaupovic P, Blackett P, Blevins KS. Correlation between lipoprotein(a) and other risk factors for cardiovascular disease and diabetes in Cherokee Indians: the Cherokee Diabetes Study. *Ann Epidemiol* 2005; 15 (5): 390-7.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle Kapitel 9.2.2

Wattanakit K, Folsom AR, Chambless LE, Nieto FJ. Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2005; 149 (4): 606-12.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Watts GF, Kearney EM, Taub NA, Slavin BM. Lipoprotein (a) as an independent risk factor for myocardial infarction in patients with common hypercholesterolaemia. *J Clin Pathol* 1993; 46 (3): 267-70. Stellungnahme Deutsches Hämapherese Zentrum

Kommentar: ausgeschlossen: Studie über familiäre Hypercholesterinämien

Weber M, McNicoll S, Marcil M, Connelly P, Lussier-Cacan S, Davignon J, Latour Y, Genest J, Jr. Metabolic factors clustering, lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, lipoprotein (a) and apolipoprotein E phenotypes in premature coronary artery disease in French Canadians. *Can J Cardiol* 1997; 13 (3): 253-60. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

White AL, Lanford RE. Biosynthesis and metabolism of lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol* 1995; 6 (2): 75-80. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

Kommentar: ausgeschlossen: Arbeiten zur experimentellen Grundlagenforschung

Wieneke H, Schmermund A, Erbel R. [Niacin--an additive therapeutic approach for optimizing lipid profile] Niacin--ein komplementärer Therapieansatz zur Optimierung des Lipidprofils. *Med Klin (Munich)* 2005; 100 (4): 186-92. Stellungnahme Deutsche Diabetes- Gesellschaft; Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Wieneke H, Schmermund A, Erbel R. NIACIN - EIN KOMPLEMENTÄRER THERAPIEANSATZ. Med Klin 2005; 100 (4): 186-92. Stellungnahme Deutsche Diabetes- Gesellschaft; Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Wilcken DE, Wang XL, Greenwood J, Lynch J. Lipoprotein(a) and apolipoproteins B and A-1 in children and coronary vascular events in their grandparents. J Pediatr 1993; 123 (4): 519-26.

Stellungnahme Deutsche Diabetes- Gesellschaft; Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Wu HD, Berglund L, Dimayuga C, Jones J, Sciacca RR, Di Tullio MR, Homma S. High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) sizes are associated with endothelial dysfunction in a multi-ethnic cohort. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (10): 1828-33. Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Kommentar: ausgeschlossen: sonstige thematische nicht relevante Dokumente

Xiong ZW, Wahlqvist ML, Ibiebele TI, Biegler BM, Balazs NDH, Xiong DW, Lim YL. Relationship between plasma lipoprotein (a), apolipoprotein (a) phenotypes, and other coronary heart disease risk factors in a Melbourne South Asian population. Clin Biochem 2004; 37 (4): 305-11.

Kommentar: ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

Yilmaz FM, Yilmaz G, Duranay M, Parpucu H, Senes M, Tekeli N, Yucel D. Cardiovascular risk factors in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Scand J Clin Lab Invest 2005; 65 (8): 739-45.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Yilmaz M, Biri A, Bukan N, Karakoc A, Sancak B, Toruner F, Pasaoglu H. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 2005; 20 (5): 258-63.

Kommentar: ausgeschlossen: siehe Tabelle 3

Zorio E, Falco C, Arnau MA, Espana F, Osa A, Ramon LA, Castello R, Almenar L, Palencia MA, Estelles A. Lipoprotein (a) in young individuals as a marker of the presence of ischemic heart disease and the severity of coronary lesions. Haematologica 2006; 91 (4): 562-5. Stellungnahme Deutsche Diabetes- Gesellschaft; Stellungnahme Helmut Mann Kommission Gerätetechnik der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Stellungnahme Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.; Stellungnahme Bundesverband Medizintechnologie (BVMed); Stellungnahme International Society for Apheresis (ISFA)

Kommentar: ausgeschlossen: Die Studie befaßt sich mit den Lp(a)-Spiegeln bei 222 ausschließlich weißen amerikanischen Patienten, die bereits einen Myocardinfarkt erlitten hatten, gegenüber einer Kontrollgruppe von 199 Patienten. Prospektive klinische Endpunkte fehlen. **Fazit:** Die Studie ist für die Beurteilung des kausalen Zusammenhangs zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nicht geeignet. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf deutsche Versorgungsrealität erscheint zudem fraglich.

9.8.2 Studienauswertungen

Tabelle 3: Kurzauswertung der Studien, die bei der Entscheidungsfindung nicht berücksichtigt wurden

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
<p>Aasvee K, Jauhiainen M, Kurvinen E, Tur I, Sundvall J, Roovere T, Baburin A. Determinants of risk factors of atherosclerosis in the postinfarction period: The Tallinn Mi Study. Scand J Clin Lab Invest 2006; 66:191-200</p>	<p>Querschnitterhebung mit 156 Probanden (n(Fall)=71; n(Kontrolle)=85)</p> <p>Evidenzstufe III</p>	<p>Bestimmung des Risikoprofils hinsichtlich koronarer Herzerkrankung (KHK) in der Postinfarktperiode</p>	<p>Studienpopulation: Fallgruppe: männl. Überlebende eines MI 55 Jahre oder jünger, Mindestabstand zum Ereignis 6 Monate; Kontrollgruppe: Männer vergleichbaren Alters aus Bevölkerungsregister; Zeitraum der Studie: 3 Jahre; Erfassung von verhaltensbedingten RF mittels Fragebogen, von laborchemischen Parametern mit Blutprobe (u. a. Konzentration des Serum-Lp(a))</p> <p>Exposition: Lp(a) als metrische Variable weitere verhaltensbedingte (Rauchen, körperliche Aktivität, BMI) und biochemische Parameter (Lipidprofil) als RF</p> <p>Endpunkt: vorzeitiger Myokardinfarkt (PMI) Lp(a)-Werte im mg/l als MW ± SD Fälle 404,2 ± 420,2 Kontrolle 246,0 ± 300,5</p>	<p>Lp(a)-Konz. waren höher bei Post-MI-Pat. (Lp(a)≥300 mg/l bei 45.1 % der Fälle gegenüber 24.7 % der Kontrollen (p=0.013)).</p> <p>weiteres Die Autoren diskutieren, ob die gefundenen, erhöhten Lp(a)-Werte in der Postmyokardinfarktgruppe auf die Akutphasereaktion zurückzuführen sind oder ob sie bereits vor der koronaren Attacke anzutreffen waren.</p>	<p>Fazit: Lp(a)-Konzentration in der Fallgruppe (nach Myokardinfarkt) signifikant erhöht. Ob Lp(a) ein eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, kann aus der Studie nicht abgeleitet werden, da der Lp(a)-Wert nach dem Infarkt gemessen wurde.</p>
<p>Abchee A, Puzantian H, Azar ST, Shbaklo H, Nas-</p>	<p>Querschnittsstudie</p>	<p>Gibt es einen Zusammen-</p>	<p>Studienpopulation Studie wurde an 300 konse-</p>	<p>Pat. mit einer >50 %igen Koronarstenose hatten</p>	<p>Beim Patientenkollektiv handelt es sich um</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
<p>rallah A, Sawaya FJ, Alam S, Zallouy PA. Predictors of coronary artery disease in the Lebanese population. J Thromb Res 2006; 117: 631-637</p>	<p>konsequente Serie von 300 Patienten (n(Fall)=240; n(Kontrolle)=60)</p> <p>Evidenzstufe III</p>	<p>hang zwischen biologischen und metabolischen Parametern (u. a. Lp(a)) und dem Auftreten von KHK?</p>	<p>ktiv zur Durchführung einer Koronarangiographie stationär aufgenommenen Patienten durchgeführt, die entsprechend dem Ergebnis der Untersuchung in die Kontrollgruppe (keine Stenosen) oder in zwei Fallgruppen (< bzw. >= 50 % Stenose in einem Koronargefäß) aufgeteilt wurden. Bei allen Pat. wurde demografische und pharmakologische Daten erhoben (u. a. Konzentration des Serum-Lp(a)).</p> <p>Exposition: Lp(a) als metrische Variable weitere verhaltensbedingte und laborchemische Parameter</p> <p>Endpunkt: KHK (≥ 50 % Stenose)</p> <p>multiple Regression zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Exposition und Endpunkt</p> <p>Lp(a) in mg/dl als MW±SD: 45,61± 39,08</p>	<p>eine signifikant erhöhte Konzentration an Serum-Lp(a) (p=0.031) im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der linearen Regression fand sich eine positive Beziehung zwischen dem Grad der Stenose und dem Lp(a)-Spiegel (p=0.012)</p> <p>In der multivariaten Regression erwies sich Lp(a) als unabhängiger Prädiktor für eine KHK (≥ 50 % Stenose).</p>	<p>Risikopatienten. Es wird nicht diskutiert, dass der Lp(a)-Wert auch in der Kontrollgruppe erhöht ist und dass sich die Gruppen erheblich in ihrer Größe unterscheiden.</p> <p>Fazit: Die dargestellten Daten sind nachvollziehbar. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Fragestellung (Lp(a) als eigenständiger Risikofaktor) ist nicht möglich.</p> <p>Es handelt sich um eine Querschnittsstudie. Eine Aussage hinsichtlich eines kausalen Zusammenhanges zwischen der Erhöhung des Lp(a) und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ist aus der Studie nicht abzuleiten.</p>
<p>Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke</p>	<p>Retrospektive Kohortenstudie mit 403</p>	<p>Gibt es einen Zusammen-</p>	<p>Studienpopulation In dieser Längsschnittstudie</p>	<p>In der logistischen Regression zeigte sich, dass</p>	<p>Selektive Studienpopulation: Die Ausgangs-</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
<p>JD, Ridker PM, Fronek A. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. Circulation 2006; 113:2623-2629</p>	<p>Patienten Beobachtungszeitraum durchschnittlich 4,6 Jahre</p> <p>Evidenzstufe III</p>	<p>hang von traditionellen oder neuen Risikofaktoren (u. a. Lp(a)) und der Progression einer pAVK?</p> <p>Nebenhypothese: Gibt es Unterschiede zwischen Prädiktoren für das Fortschreiten der pAVK in den großen Gefäßen im Vergleich zu Prädiktoren für das Fortschreiten der pAVK in den kleinen Gefäßen?</p>	<p>wurden Patienten rekrutiert, die in den letzten 10 Jahren vor Studienbeginn eine nicht-invasive Gefäßuntersuchung an den unteren Extremitäten durchführen ließen. Es wurden der „Ankle brachial index“ und der „Toe brachial index“ erhoben sowie laborchemische Blutuntersuchungen durchgeführt bzw. erhoben (u. a. Konzentration des Serum-Lp(a)).</p> <p>Exposition: Lp(a) als metrische Variable weitere verhaltensbedingte und biochemische Parameter als RF</p> <p>Endpunkt: Fortschreiten der pAVK in den großen (Veränderung des ABI $\geq -0,3$) und kleinen Gefäßen (Veränderung des TBI $\geq -0,27$)</p> <p>schrittweise logistische Regression zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Exposition und Endpunkt</p> <p>Lp(a) in mg/dl als MW\pmSD: 20,4\pm 24,9</p>	<p>eine Erhöhung des Lp(a) mit einem Fortschreiten der pAVK in großen Gefäßen einhergeht</p> <p>In der logistischen Regression erwies sich Lp(a) als Prädiktor für das Fortschreiten der pAVK in den großen Gefäßen. Tab: 3, S. 2626 RR initial = 1.41 (Modell unter Einschluss aller Variablen) RR final = 1.37 (Modell unter Einschluss der Variablen mit $p < 0,20$)</p>	<p>kohorte ist von 2265 Patienten auf 403 Patienten reduziert worden. Die veröffentlichten Daten sind etwas unübersichtlich dargestellt.</p> <p>Fazit: Die getroffenen Aussagen sind nicht verifizierbar, da eine Kontrollgruppe fehlt.</p> <p>Es ist unklar, ob es sich um eine Risikopopulation (Ursache der initialen Gefäßuntersuchung?) handelt. Aus der Studie können nur Aussagen für diese Population abgeleitet werden.</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
<p>Diaz-Peromingo JA, Alban-Salgado A, Garcia-Suarez F, Sancez-Leira J, Saborido-Frojan J, Iglesias-Gallego M. Lipoprotein(a) and lipid profile in patients with atrial fibrillation. Med Sci Monit, 2006;12(3)</p>	<p>Fall-Kontroll-Studie mit 202 Probanden (n(Fall)=101; n(Kontrolle)=101)</p> <p>Evidenzstufe III</p>	<p>Charakterisierung des Lipidprofils, fokussiert auf Höhe der Lp(a) Spiegel bei Patienten mit Vorhofflimmern. Besteht ein Zusammenhang zwischen hohem Lp(a) Spiegel und dem Vorhandensein von Vorhofflimmern?</p>	<p>Studienpopulation Fallgruppe: Kaukasische Frauen und Männer aus Galicien (Nordwest-Spanien) mit seit langem bekanntem Vorhofflimmern, die auf eine internistische Station aufgenommen worden waren. Kontrollgruppe: Patienten von den gleichen Stationen ohne Vorhofflimmern, die bezüglich Alter und Geschlecht mit der Fallgruppe gematcht wurden. Anamnese bzgl. des Vorliegens einer Fettstoffwechselstörung und Erhebung von laborchemischen Parametern mit Blutprobe (u. a. Lipidprofil und Konzentration des Serum-Lp(a)).</p> <p>Exposition: Lp(a) als metrische Variable weiterhin Lipidprofil</p> <p>Endpunkt. Vorhofflimmern</p> <p>Lp(a) in mg/dl als MW ± SD: Fälle 5,75± 6,94; Kontrollen 7,30± 8,71</p>	<p>Die Lp(a) Spiegel waren in beiden Gruppen niedrig, wobei die Werte in der Kontrollgruppe etwas höher lagen (Fallgruppe 5,75 mg/dl / Kontrollgruppe 7,30 mg/dl). Der beobachtete Unterschied ist statistisch nicht signifikant.</p>	<p>Gegenstand der Untersuchung war nicht die Wertigkeit von Lp(a) als isoliertem kardiovaskulärem Risikofaktor. Es wurde lediglich das Lipidprofil inklusive Lp(a) einer Patientengruppe mit VHF im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne VHF untersucht.</p> <p>Fazit: Die Studie ist nicht geeignet eine positive oder negative Einschätzung von Lp(a) als kardiovaskulärem Risikofaktor zu treffen.</p> <p>Die interne Validität der Ergebnisse wird durch die problematische statistische Analyse (Verwendung des t-Test für normalverteilte Variablen) beeinträchtigt. Es handelt sich um eine hochspezifische Studienpopulation, was die Übertragbarkeit stark einschränkt.</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
<p>Enas AE, Chacko V, Sentilkumar A, Puthumana N, Mohan V. Elevated Lipoprotein(a)-A Genetic Risk Factor for Premature Vascular Disease in People With and Without Standard Risk Factors: A Review. DM Jan 2006; 5-50</p>	<p>Narrative Übersicht (Review) Evidenzstufe V</p>	<p>Zusammenstellung und Bewertung der Studien, die Lp(a) als unabhängigen Risikofaktor für vorzeitige Arteriosklerose und als Risikoverstärker bei vorliegenden weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren und bereits bestehender Arteriosklerose.</p>	<p>Review, bei dem selektiv Ergebnisse einzelner Studien differenziert nach Risikogruppen zusammenfassend dargestellt werden.</p>	<p>Fazit der Autoren: Lp(a) ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung und die Progredienz kardiovaskulärer Risikofaktoren.</p>	<p>Fazit. Der Übersichtsartikel beschäftigt sich nicht gezielt mit der Fragestellung, ob eine „isolierte“ Lp(a) Erhöhung ein Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung ist, sondern stellt in der Zusammenschau Lp(a) als kardiovaskulären Risikofaktor, der sowohl unabhängig wie auch im Zusammenspiel mit anderen Risikofaktoren nach Meinung der Autoren das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht. Die Darstellung in einem narrativen Review ist grundsätzlich nicht geeignet, die Fragestellung valide zu beantworten.</p>
<p>Esmat S, El Sherif H, Anwar S, Fahmy I, Elmenyawi M, Shaker O. Lipoprotein(a) and nitrites in Behcet's disease: relationship with disease activity and vascular complications. Eur J Dermatol.</p>	<p>Fall-Kontrollstudie mit 44 Probanden (n(Fall)= 30; n(Kontrolle)= 14) Evidenzstufe III</p>	<p>Bestimmung von Lp(a) und Nitriten bei Patienten mit M. Behcet und Korrelation dieser Parameter mit Krank-</p>	<p>Studienpopulation-Fallgruppe: 30 Patienten (26 Männer/4 Frauen) mit M. Behcet, die nach dem Zufallsprinzip aus den Ambulanzen der Kliniken für Rheumatologie, Dermatologie und Innere Medizin der Universität</p>	<p>Serum Lp(a) Werte waren bei den Patienten mit M. Behcet signifikant höher als in der Kontrollgruppe (240 mg/dl vs. 66,79 mg/dl). Innerhalb der Gruppe der Patienten mit M. Behcet lagen die Lp(a)</p>	<p>Das Zustandekommen der Studienpopulation wird nicht dokumentiert. Die Kontrollgruppe ist unterproportional klein. Die Studie untersucht eine sehr spezielle Krankengruppe</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
<p>2006 Jan-Feb; 16(1) :67-71.</p>		<p>heitsaktivität und u. a. vaskulären Ereignissen.</p>	<p>Kairo rekrutiert wurden. Als Kontrollgruppe dienten 14 gesunde altersgematchte Freiwillige. Die Fallgruppe wurde nach eingehender klinischer Untersuchung in 2 Gruppen eingeteilt. Die Gruppe mit aktivem Krankheitsstadium umfasste 17 Fälle, während in der Gruppe mit inaktivem Krankheitsstadium 13 Fälle waren.</p> <p>In den Fallgruppen und der Kontrollgruppe wurden einmalig Laboruntersuchungen inklusive Bestimmung des Lipidprofils (Triglyceride, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a)) bestimmt. Differenziert nach aktiver oder inaktiver Erkrankung wurde kein signifikanter Unterschied in den Lp(a)-Werten festgestellt.</p> <p>Exposition: Lp(a) als metrische Variable, weiterhin Serumlipidprofil und Serumnitritkonzentration</p> <p>Endpunkt: vaskuläre Komplikationen (u. a. tiefe Beinvenenthrombose, Thrombophlebitis)</p>	<p>Spiegel bei Patienten mit vaskulären Komplikationen signifikant höher als bei Patienten ohne vaskuläre Komplikationen.</p>	<p>(Pat. mit M. Behcet). Lp(a) Werte wurden nur einmalig bestimmt.</p> <p>Fazit: Die Studie ist zur Bewertung von Lp(a) als isoliertem kardiovaskulären Risikofaktor nicht geeignet</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
			<p>Analyse der Fallgruppe differenziert nach aktiver und inaktiver Krankheit</p> <p>Lp(a) in mg/l als MW ± SD: Fälle 240,90± 170,64; Kontrollen 66,79± 10,37</p>		
<p>Evans RW, Shpilberg O, Shaten BJ, Ali S, Kamboh MI, Kuller LH. Prospective association of lipoprotein(a) concentrations and apo(a) size with coronary heart disease among men in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. J Clin Epidemiol 2001; 54 (1): 51-7.</p>	<p>Fall-Kontrollstudie, eingebettet in eine kontrollierte klinische Studie (Multiple Risk Factor Trail) Evidenzstufe III</p>	<p>Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der Anzahl der nichtfatalen Myokardinfarkte (MI) oder koronarer Herzkrankung (KHK) und der Lp(a) Konzentration bzw. der Größe der Molekülgröße des Apolipoprotein (a)</p>	<p>Studienpopulation Bei 12866 Männern zwischen 35 und 57 Jahren mit einem individuellen KHK-Risikoscore nach Framingham im oberen 10 bis 15% Bereich wurde prospektiv u.a. der Lp(a) Wert erhoben und das Molekulargewicht des Apolipoprotein (a) bestimmt. Ziel dieser kontrollierten klinischen Studie war es die Effektivität eines nichtmedikamentösen Behandlungsprogramms zur Reduzierung kardiovaskulärer Risikofaktoren zu untersuchen. Im Rahmen der Fall-Kontroll-Studie wurden die Werte von <u>Fällen n = 246</u>: mit einem kardiovaskulären Ereignis und <u>Kontrollen n = 490</u> nach Alter, Ethnie und Interventionsgruppe gematcht verglichen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inverser Zusammenhang zwischen Lp(a) Konzentration und Molekulargewicht Apolipoprotein (a) • Im höchsten Lp(a) Quartil lagen die Werte zwischen 9,3 und 83,3 mg/dl: • Sowohl bei Rauchern als auch bei Nichtrauchern kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem höchsten (IV.) Lp(a) Quartil und erhöhtem kardiovaskulären Risiko im Vergleich zum untersten (I.) Lp(a) Quartil nachgewiesen werden (Tabelle 3): 	<p>Fazit: Im Rahmen dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen der Lp(a) Konzentration und dem kardiovaskulären Risiko bei Männern untersucht. Sie ist methodisch gut aufgebaut. Es wurde das kardiovaskuläre Risiko im obersten Lp(a) Quartil im Vergleich zum untersten Lp(a) Quartil berechnet. Die Lp(a) Werte der Personen im obersten Quartil lagen zwischen 9,3 und 83,3 mg/dl. In diesem Quartil sind somit</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
			<p>Exposition: Lp(a) als kategorielle Variable Range: I. Quartile 0,1 – 1,2 mg/dl; IV. Quartil 9,3 – 83,3 mg/dl</p> <p>Endpunkt: Nichtfataler MI oder kardialer Tod</p> <p>Berechnung multivariater OR sowie logistische Regression zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Exposition und Endpunkt Separate Analyse für Raucher und Nichtraucher</p>	<p>OR für nichtfatalen MI IV. Quartil im Vergleich zum I. Quartil bei Rauchern: 1,05 [0,26-4,18]</p> <p>OR für kardialen Tod IV. Quartil im Vergleich zum I. Quartil bei Rauchern: 0,39 [0,13-1,20]</p>	<p>auch Personen mit nicht erhöhten Lp(a)-Werten. Angaben über die Verteilung der Personen in diesem Quartil fehlen. Die Studie ist daher nicht geeignet Aussagen zum kausalen Zusammenhang zwischen erhöhten LP(a) Werten und erhöhtem kardiovaskulären Risiko abzuleiten.</p>
<p>Golomb MR, Williams LS, Garg BP. Perinatal stroke in twins without co-twin demise. <i>Pediatr Neurol</i> 2006; 35 (1): 75-7.</p>	<p>Fallserie (n=4) Evidenzstufe IV</p>	<p>Es wurde keine explizite Fragestellung formuliert, Das Ziel der Studie kann lediglich aus der Einleitung abgeleitet werden. Deskription der 4 Fälle sowie Untersuchung der Häufigkeit von Zwillingen bei 35 Kindern mit perinatalen Apoplex und</p>	<p>Studienpopulation Schwerpunkt: Zwillinge mit perinatalem arteriellen ischämischen Apoplex, deren Zwillingspartner nicht bei der Geburt verstorben ist</p> <p>Exposition: bei den Zwillingen wurde u. a. der Lp(a)-Wert erhoben.</p> <p>Endpunkt: perinataler/postnataler Apoplex</p>	<p>Kindern mit perinatalem Apoplex waren häufiger Zwillinge im Vergleich zu Kindern mit postnatalen Apoplex (11,4 % vs. 2,9 %; Unterschied statistisch nicht signifikant)</p> <p>Weiteres (Diskussion) Zwillingsschwangerschaft ohne Zwillingspartner-Tod vermutlich als potentielles Risiko für einen perinatalen Apoplex Als Ursache für einen perinatalen Stroke werden gynäkologische (u. a.</p>	<p>Es handelt sich um eine deskriptive Darstellung von Zwillingen mit perinatalem Apoplex. Zusammenhänge zu RF werden nicht untersucht. Die interne Validität wird durch die intransparente Darstellung (Zusammensetzung der Kontrollgruppe nicht beschrieben) und mangelnde Berichtsqualität beeinträchtigt.</p> <p>Fazit: Die Studie ist nicht</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
		Vergleich der Häufigkeit bei Kindern mit postnatalem Apoplex		Plazenta, künstliche Befruchtung) und gerinnungsrelevante Aspekte diskutiert.	geeignet, einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und perinatalem Apoplex darzustellen.
<p>Haberbosch W, Gardemann A. Gelatinase B C(-1562)T polymorphism in relation to ischaemic heart disease. Scand J Clin Lab Invest 2005; 65 (6): 513-22.</p>	<p>Fall-Kontrollstudie (laut der Autoren) aus Deutschland; n (Kontrolle) = 535 und n (Fall) = 2731; Evidenzstufe III Studiendesign ist nicht ausreichend beschrieben, um Studientyp und Evidenzstufe eindeutig zu zuordnen (Frage retrospektiv oder Querschnittsanalyse). Die Autoren verweisen auf eine separate Publikation des Studiendesigns.</p>	<p>Einfluss des Gelatinase B C (-1562) T Polymorphismus auf Koronarsklerose, Myokardinfarkt und KHK</p>	<p>Kontrollgruppe mit gesunden Patienten (ohne Herz-Kreislauf-Erkrankungen) und Fallgruppe aus Männer mit diagnostischer Koronarangiographie (80 % wegen KHK und 20 % zur Abklärung einer reduzierten linksventrikulären Funktion) Analyse des genetischen Polymorphismus und Blut-Laborwerte zu einem Zeitpunkt bei allen Patienten ; Definition von low- und high-risk-Subgruppen Exposition: Lp(a) als metrische Variable (nicht näher erläutert) weitere biochemische; verhaltensbedingte und genetische Parameter als RF Endpunkt: Ausmaß der koronaren arteriellen Erkrankung (CAD) Schwere der koronaren Herz-</p>	<p>Den Ergebnisteil lässt sich u. a. entnehmen (ohne dass die Daten hierzu abgebildet sind!), dass neben anderen Risikofaktoren (z. B. Apo B, Diabetes, Hypertonus, Rauchen, Alter) beim Vergleich von Fall- gegen Kontrollgruppe Gruppen auch Lp(a) durch eine Regressionsanalyse als Risikofaktor für eine Koronararteriosklerose, für das Ausmaß der CAD, für die Schwere der CHD und für Myokardinfarkt identifiziert worden ist.</p>	<p>Studie beschäftigt sich in erster Linie mit dem Einfluss von genetischen Risikomarkern auf die Koronarsklerose, als „Nebenprodukt“ wird neben anderen Faktoren auch Lp(a) als Risikofaktor für eine Koronarsklerose identifiziert. In der Studie wird keine Nachzeitigkeit von Exposition (Lp(a-Wert) und Erkrankung (KHK / reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion) beschrieben, sondern nur eine Gleichzeitigkeit. Die Ergebnisse sind aufgrund der fehlenden Angabe von Daten nicht nachvollziehbar. Daher kann die interne Validität der Ergebnisse nicht beurteilt werden.</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
			erkrankung (CHD) multiple Regression zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Exposition und Endpunkt		Fazit: Die Studie ist nicht geeignet, einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nachzuweisen
<p>Holmes DT, Schick BA, Humphries KH, Frohlich J. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. Clin Chem 2005; 51 (11): 2067-73.</p>	retrospektive Kohortenstudie (n=388) Evidenzstufe III	Ist eine Lp(a)-Erhöhung ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie? Nebenfragestellung: relative Bedeutung von Lp(a) als Prädiktor für CVD im Vergleich zu etablierten CVD-Prädiktoren	Retrospektive Auswertung von Patientenakten; Lp(a)-Bestimmungen wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Therapie vorgenommen (kein Standard) für kardiovaskuläre Erkrankungen wurden verschieden Endpunkte definiert (u. a. Myokardinfarkt, Angioplastie, Bypass-OP); Regressionsanalyse nach verschiedenen Variablen (u. a. Geschlecht, Rauchen, Hypertonus...) Studienpopulation: Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie Exposition: Lp(a) als metrische Variable (mehrmalige Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten, Mittelwert aller Messungen) und binäre Variable-	Lp(a)-Erhöhung (≥ 560 mg/l) (HR = 2,59; 95 % Konfidenzintervall 1,53-4,39, $p < 0,001$), männliches Geschlecht (HR = 3,19; 95 % Konfidenzintervall 1,79-5,69, $p < 0,001$) und TC/HDL-Verhältnis als unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie	Die Studie beschränkt sich nur auf Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die ohnehin schon ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben Fazit: Die Studie ist nicht geeignet, „isoliert“ einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nachzuweisen Der Einfluss vorab definierten Confoundern wurde durch eine multiple Regression kontrolliert und ein Zusammenhang unab-

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
			<p>hoch (≥ 800 Einheiten/l) ja/nein</p> <p>weiterhin klinische (BMI, Rauchen, Hypertonie) und biochemische (u. a. Gesamtcholesterin/HDL-Verhältnis = TC/HDL-Verhältnis) Parameter</p> <p>Endpunkt: kardiovaskuläre Erkrankungen (u. a. Myokardinfarkt, Angioplastie, Bypass-OP)</p> <p>multiple Regression zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Exposition und Endpunkt</p> <p>Lp(a) in Einheiten/L als Median (Interquartilabstand): 399,0 (168,3-915,0)</p>		hängig von diesen Confoundern nachgewiesen.
<p>Marcucci R, Sofi F, Fedi S, Lari B, Sestini I, Cellai AP, Pulli R, Pratesi G, Pratesi C, Gensini GF, Abbate R. Thrombophilic risk factors in patients with severe carotid atherosclerosis. J Thromb Haemost 2005; 3 (3): 502-7.</p>	<p>Fall-Kontrollstudie; n (Kontrolle) = 615 und n (Fall) = 615; wahrscheinlich retrospektiv</p> <p>Querschnittserhebung Studiendesign nicht eindeutig zuordbar</p>	<p>Bestimmung des Risikoprofils hinsichtlich Thrombose bei Patienten mit schwerer ($>70\%$) Karotisstenose</p>	<p>Studienpopulation Fallgruppe 615 Patienten (410 Männer und 205 Frauen), die im Zeitraum 1999-2003 wegen einer Karotisstenose ($>70\%$) und einer deshalb ev. notwendigen chirurgischen Intervention an die Uni Florenz überwiesen wurden</p>	<p>Mittels logistischer Regression wurde u. a. eine Lp(a)-Erhöhung (>300 mg/l) (OR 2,9 bei 95 % Konfidenzintervall 2,1-3,9) und eine Homozysteinämie (definiert als Homozysteinlevel $> 95\%$-Perzentile der Kontrollgruppe) (OR 7,6 bei 95 % Konfidenzintervall</p>	<p>Der Studie lässt sich nicht entnehmen, ob sie prospektiv oder retrospektiv angelegt ist. Auffällig ist, dass Fall- und Kontrollgruppe beide gleich groß sind (jeweils 615 Patienten) und zusätzlich die Verteilung zwischen Männern und</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
	Evidenzstufe III		<p>Kontrollgruppe: 615 Patienten (410 Männer und 205 Frauen) scheinbar gesunde, Blutspender aus verschiedenen Einrichtungen im selben Zeitraum</p> <p>Evaluierung von genetischen und metabolischen Risikofaktoren (u. a. Lp(a)-Erhöhung, Faktor V Leiden,)</p> <p>Exposition: Lp(a) als binäre Variable - hoch (> 300 mg/l) ja/nein weiterhin metabolische (Lipidprofil) und genetische RF (Faktor V Leiden)</p> <p>Endpunkt: schwere Karotisstenose (>70 % Stenose)</p> <p>logistische Regression zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Exposition und Endpunkt (Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes als unabhängige Variablen)</p>	4,8-11,8) als unabhängige Risikofaktoren für eine schwere Karotisstenose identifiziert	<p>Frauen auf den Punkt genau gleich ist (jeweils 410 Männer und 205 Frauen). In der Studie wird keine Nachzeitigkeit von Exposition (u. a. Lp(a)-Erhöhung) und Erkrankung (Karotisstenose) beschrieben, sondern nur eine Gleichzeitigkeit.</p> <p>Das Studiendesign (retrospektive oder Querschnittsanalyse) wurde nicht ausreichend beschrieben.</p> <p>Fazit: Die Studie ist nicht geeignet, einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nachzuweisen</p>
<p>Moller CS, Byberg L, Sundstrom J, Lind L. T wave abnormalities, high</p>	<p>Prospektive Kohortenstudie (Vergleich mit Daten)</p>	<p>Ermitteln der prädiktiven Faktoren bei 70</p>	<p>Studienpopulation: gesunde Männer im Alter von 70 Jahren</p>	<p>Pathologische T Wellen, hohe Lp(a) Werte, hoher BMI und Rauchen wur-</p>	<p>Es wird eine Assoziation zwischen Laborwerten (Lp(a)-Erhöhung),</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
<p>body mass index, current smoking and high lipoprotein (a) levels predict the development of major anormal Q/QS patterns 20 years later. A population study. BMC Cardiovascular Disorders 2006; 6 25p.</p>	<p>der gleichen Kohorte vor 20 Jahren) Fallzahl 1131 Evidenzstufe: IIb</p>	<p>jährigen Männern (rekrutiert aus Teilnehmern einer 20 Jahre zuvor durchgeführten Studie), die zu pathologischen EKG Werten führen, unabhängig vom klinischen Outcome.</p>	<p>Exposition: Anthropometrische Werte (BMI), metabolische Faktoren, auch Lp(a), EKG Auffälligkeiten</p> <p>Endpunkte: Pathologische Q/QS Komplexe, St- Senkung als Indikatoren für Myokardinfarkt (MI)</p> <p>schrittweise logistische Regression zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Exposition und Endpunkt</p>	<p>den als unabhängige, signifikante Prädiktoren zu Entwicklung eines path. Q/QS Komplexes angesehen</p> <p>Fazit der Autoren: Prädiktoren die zu einer Veränderung des Q/QS Komplexes führen, sind nicht zwangsläufig die gleichen, die zu einer KHK führen. Die Autoren verweisen auf die mangelnde Spezifität von Q/QS-Komplex als Indikator für symptomatischen MI Hohe Lp(a) Werte könnten einen größeren Prädiktor für stumme, als für diagnostizierte (klin. symptomatische?) MI darstellen.</p>	<p>damit korrelierenden EKG-Veränderungen und kardiovaskulären Ereignissen vermutet, die letztendlich bei den Studien Ergebnissen spekulativ bleibt Verbindung zum klinischen Endpunkt KHK nicht belegt.</p> <p>Fazit: Die Studie ist nicht geeignet, einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nachzuweisen</p>
<p>Pang RW, Tam S, Janus ED, Siu ST, Ma OC, Lam TH, Lam KS Plasma lipid, lipoprotein and apolipoprotein levels in a random population sample of 2875 Honk Kong Chinese adults and their implications (NCEP ATP-III, 2001 guidelines) on cardiovascular risk</p>	<p>Querschnittserhebung von Blutwerten (zufällige Auswahl der Population) keine Kontrollgruppe für Lp(a) entsprechend der Fragestellung der TG (Vergleich der Werte zwischen Männern</p>	<p>Haben Plasmalipide, Lipo-, und Apolipoproteine einen Alters und geschlechtsbezogenen Einfluss auf die Entstehung einer KHK</p>	<p>Studienpopulation gesunde Probanden n = 1478 Frauen, 1397 Männer zwischen 25-74 Jahren aus Hongkong</p> <p>Exposition Lp(a) als metrische Variable Bestimmung der Blutwerte und Vergleich dieser mit Werten aus kaukasischen Popula-</p>	<p>Lp(a) waren insgesamt bei Frauen höher als bei Männern (geometrischer Mittelwert 152 vs. 102 mg/dl, p< 0,05)</p> <p>weiteres Gesamt Cholesterin, LDL, Triglyzeride erhöhten sich bei beiden Geschlechtern im zunehmenden Alter,</p>	<p>Aufgrund der hohen Werte wird angenommen, dass die Hongkong Bevölkerung das gleiche kardiovaskuläre Risiko trägt, wie die Kaukasische Population mit bekannt hohem Risiko, deshalb werden Präventionsmaßnahmen gefordert.</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
assessment. Atherosclerosis 2006; 184 (2): 438-45	und Frauen; Vergleich Prävalenz mit der einer nicht in dieser Studie untersuchten Population) N= 2875 Evidenzstufe: IV		tionen mit hohem KHK Risiko (Grenzwerte der NCEP ATP-III 2001) Keine Operationalisierung von Endpunkten	wobei Frauen in der Postmenopause schlechtere Werte (HDL, Triglyceride) aufwiesen. Insgesamt hatten 39 % der Frauen und 29 % der Männer erhöhte HDL (> 4,2 mmol/l) LDL, Apoprotein A-I und B	Fazit: Es werden lediglich Blutwerte bestimmt ohne eine Korrelation zu einer tatsächlich vorhanden KHK in der Hongkong Bevölkerung zu bestimmen. (im Text zumindest nicht beschrieben) Für unsere Fragestellung irrelevant.
Pernod G, Bossen JL, Golshayen D, Barro C, Fomeris G, martina G, Bonfant G, hurrot JM, Turc –BaronC, Jouet C, Theytaz J, Jeantet A, Wauters JP, Cordonnier D, Phenotypic and genotypic risk factors for cardiovascular events in an incident dialysis cohort Kidney Int 2006; 69 (8): 1424-30	Prospektive Kohortenstudie Evidenzstufe:IIb	Welche biologischen (phäno- und genotypischen) und klinischen Risikofaktoren korrelieren mit dem Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.	Studienpopulation: Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. N=279 über 2 Jahre beobachtet Exposition: Lp(a) als binäre Variable (< 300 mg/l) ja/nein weitere biologische (MTHFR TT, Homozystein) und klinische RF (u. a. Diabetes; Hyperparathyreoidismus, Dyslipidämie) Endpunkte: Kardiovaskuläre Ereignisse (MI; Angina Pectoris, ischämischer Insult, pAVK, Tod kardialer Ursache)	82 kardiologische Ereignisse 26 Sterbefälle aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse 28 Todesfälle aufgrund anderer Erkrankungen In der multivariaten Regression erwies sich Lp(a) und Homozystein > 30 mmol/l und vorangegangene kardiovaskuläre Ereignisse sind als unabhängiger Prädiktoren für weitere kardiovaskuläre Ereignisse und Tod HR= 1,67(95 %CI[1,04-2,63]) Weiteres:	Lp(a), Homozystein und MTHFR haben einen Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse. Die interne Validität der Studie wird durch die intransparente bzw. fehlende Darstellung der statistischen Analysen beeinträchtigt. Fazit: Diese Studie wurde jedoch nur bei Patienten mit terminaler NI durchgeführt und ist somit nicht übertragbar.

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
				<p>Homozystein >30mmol/l und vorangegangene kardiovaskuläre Ereignisse sind weitere unabhängige Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse Für Patienten mit Homocystein < 30mmol/l war die Aktivität der MTHFR der einzige unabhängige prädiktive Faktor für kardiovaskuläre Ereignisse.</p>	
<p>Preston E, Ellis MR, Kulinskaya E, Davies AH, Brown EA Association between carotid artery intima media thickness and cardiovascular risk factors in CKD. Am J Kidney Dis 2005; 46 (5): 856-62</p>	<p>Querschnittserhebung Es erfolgte ein Vergleich mit einer nicht näher erläuterten Kontrollgruppe. Das Studiendesign und Evidenzstufe sind nicht eindeutig zu zuordnen.</p> <p>Evidenzstufe: IV</p>	<p>Fragestellung. Ist die Verdickung der Intima Media der Karotisarterie ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und ein Prädiktor für kardiovaskuläre Morbidität bei chronischen Nierenerkrankungen.</p> <p>Zusätzlich soll der Zusammenhang zwischen einer Verdickung der</p>	<p>Messung der Intima Stärke mit einem hochauflösenden Ultraschall (B mode) bei 114 Patienten</p> <p>Unabhängige Risikofaktoren: Homocystein, Lp(a), Blutdruck, Rauchen und Cholesterin</p> <p>Studienpopulation: Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen</p> <p>Exposition: Lp(a) als metrische Variable weiterhin Lipidprofil, CRP, Homozystein, Glomerulärer Filtrationsrate (GFR), Vorerkrankungen</p> <p>Endpunkt:</p>	<p>Die Intima Media Dicke war bei der Gruppe mit Nierenerkrankungen signifikant höher als in der Kontrollgruppe und stieg mit dem Alter und den LDL Werten. Sie fiel mit zunehmenden HDL Werten. Die Hautfarbe spielt auch eine Rolle, die weißen Studienteilnehmer hatten eine geringere Intim Media Dicke.</p> <p>In einer linearen Regression erwiesen sich Alter niedriges LDL und GFR als Prädiktoren für eine geringere Dicke Intima Media.</p>	<p>Die Autoren vermuten, dass eine arterielle Veränderung bereits frühzeitig bei chronischen Nierenerkrankten auftritt und mit einer Dyslipidämie zusammenhängt.</p> <p>Die Fragestellung, ob Lp(a) einen Zusammenhang mit der Gefäßdicke hat, wird in der Studie nicht explizit beantwortet.</p> <p>Die interne Validität der Studie wird beeinträchtigt durch Mängel in der Darstellung des Studiendesigns (Zusammensetzung der Kon-</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
		<p>Intima Media bei Patienten mit moderater Nierenerkrankung und kardiovaskulären RF sowie Ursachen renaler Erkrankungen untersucht werden.</p> <p>Hintergrund: Verdickung der Intima Media als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität</p>	<p>Stärke der Intima Media ; Messung mit einem hochauflösenden Ultraschall (B mode) bei 114 Patienten</p> <p>lineare Regression zur Untersuchung des Zusammenhang zwischen Exposition und Endpunkt</p> <p>Lp(a) in mg/dl als Range: 195 mg/dl (62-484)</p>		<p>trollgruppe nicht erläutert) und der Ergebnisse (keine Angaben zu Lp(a), obwohl dieser Parameter erhoben wurde).</p> <p>Fazit: Die Studie untersucht nicht die Fragestellung der Themengruppe und ist daher thematisch nicht relevant.</p>
<p>Tornvall P, Hamsten A, Hansson LO, O`Konor ML, Ericsson CG, Strandberg LE, Boavida A, Bergstrand L. Plasm C-Reactive Protein and Lipoprotein Levels, and Progression of Coronary Artery Disease after Myocardial Infarction Treated with Thrombolysis Cardiology 2005, 104;65-71</p>	<p>prospektive Kohortenstudie 72 Patienten</p> <p>Evidenzstufe IIb</p>	<p>Haben CRP und Lipoproteine bei Patienten nach Myokardinfarkt und Thrombolysebehandlung einen Einfluss auf die Progression der Erkrankung der Koronararterien?</p>	<p>Studienpopulation: Patienten nach Myokardinfarkt</p> <p>Exposition Lp(a) als metrische Variable weiterhin CRP Bestimmung der Parameter zu den Zeitpunkten: bei Aufnahme, 2 Tage vor der Entlassung sowie. 3 und 6 Monate nach Intervention wegen Myokardinfarkt.</p>	<p>Es konnte keine Assoziation zwischen CRP und Lp(a)-Spiegel und Veränderungen des MLD (minimum lumen diameter) dargestellt werden, bis auf eine Untergruppe („culprit vessels“) mit Rückgang des MLD. Für diese wurde ein signifikant höherer Lp(a)-Wert festgestellt im Vergleich zur Gruppe ohne Veränderung des MLD</p>	<p>Studie mit sehr kleiner Patientenzahl und ungenügender Angaben zur Rekrutierung aus ursprünglich 222 Patienten. Hinweise für einen Zusammenhang von Lp(a) und Progression koronarer Engstellen zeigten sich nicht. Aus der Studie sind lediglich Aussagen hinsichtlich Lp(a) als</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
			<p>Endpunkt. Veränderung des minimalen Gefäßdurchmessers (minimum lumen diameter = MLD) als Indikator für eine Progression der Erkrankung Koronarangiographische Bestimmung der Anzahl der Stenosen mit mindestens 20 % Lumeneinengung während der KH-Behandlung und nach 6 Monaten Analyse der Koronarangiographien mittels QCA</p> <p>Range der Lp(a)-Werte: 0,26 mg/l (0,1-2,2)</p>		<p>RF für die Progression einer Erkrankung der Koronararterien ableitbar. Es sind keine Aussagen hinsichtlich Lp(a) als RF für das Entstehen der Erkrankung ableitbar.</p> <p>Fazit: die Studie ist nicht geeignet, einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nachzuweisen</p>
<p>Wakabayashi I, Masuda H. Lipoprotein (a) as a determinant of arterial stiffness in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Chim Acta 2006; 373 (1-2): 127-31.</p>	<p>Querschnittstudie mit n=97</p> <p>Evidenzstufe III</p>	<p>Welche Assoziation besteht zwischen den Risikofaktoren für Arteriosklerose, einschl. Lp(a) und der Steifheit der Aorta bei 65 - 84-jährigen Patienten mit Typ-II-Diabetes</p>	<p>Studienpopulation: Patienten mit Diabetes zwischen 65 - 84 Jahren in Japan</p> <p>Exposition: Lp(a) als metrische und kategoriale Variable weitere RF für Arteriosklerose (u. a. Alter Blutdruck, HbA1c, Fibrinogen, Sialsäure, diabetische Nephropathie))</p> <p>Endpunkt Geschwindigkeit der aortalen Pulswelle als Indikator für Steifheit der Aorta</p>	<p>Lp(a) zeigte in der Regressionsanalyse eine signifikant positive Korrelation mit Fibrinogen, "sialic acid", Gesamtcholesterin u. Apolipoprotein B</p> <p>Lp(a) korreliert positiv mit der Geschwindigkeit der aortalen Pulswelle</p> <ul style="list-style-type: none"> Zusammenhang unabhängig von Alter, Geschlecht, HbA1c, Harnsäure, Fibrinogen, diabetische Nephropathie und 	<p>Es handelt sich um japanische ältere Patienten mit Diabetes mellitus. Durch die fehlende Kontrollgruppe ist eine klinische Objektivierung des Outcome-Parameters (Aortale Pulswelle) nicht möglich. Die Studie untersucht die arterielle Steifheit als Surrogatparameter für kardiovaskuläre Erkrankungen. Der Zusammenhang zu klinischen Endpunkten</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
			multiple Regression zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen RF und Endpunkt Lp(a) in mg/dl als Median (Range): 16,5 mg/dl (3,0-114,4)	Therapie zur Lipidsenkung	wurde nicht nachgewiesen. Fazit: Die Studie ist nicht geeignet, einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nachzuweisen
Yilmaz FM, Yilmaz G, Duranay M, Parpucu H, Senes M, Tekeli N, Yucel D. Cardiovascular risk factors in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Scand J Clin Lab Invest 2005; 65 (8): 739-45	Fall-Kontroll-Studie mit 90 Pat. Evidenzstufe III	Welche Bedeutung haben kardiovaskuläre Risikofaktoren und ihre Korrelation zu kardiovaskulären Erkrankungen bei Hämodialysepatienten (HD) und Peritonealdialysepatienten (CAPD) Nebenfragestellung: Zusammenhang zwischen traditionellen und nichttraditionellen RF	Deskription verschiedener Laborwerte in den Gruppen HD und CAPD sowie einer Kontrollgruppe (gematcht nach Alter und Geschlecht) Exposition: Lp(a) als metrische Variable weitere biochemische Parameter (Lipidprofil, Vitamin B12; Folsäure, CRP, Homozystein), und klinische Parameter (BMI, Hypertonie, Diabetes) Endpunkt: kardiovaskuläre Erkrankung (CVD)	Lp(a)-Spiegel waren in der HD u. CAPD-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe HD-Gruppe 32,5mg/dl CAPD-Grp. 43,1mg/dl Kontrolle 13,0mg/dl kein signifikanter Zusammenhang zwischen Lp(a) und CVD	Es handelt sich um eine Studie, die Laboruntersuchungen nur bei Dialysepatienten (Hochrisikopopulation) mit einer Kontrollgruppe vergleicht. Die Fallzahl ist gering. Der Einfluss von anderen Risikofaktoren wurde nicht kontrolliert (keine Regression oder keine Anpassung für multiples Testen) Fazit: Die Studie ist nicht geeignet, einen kausalen Zusammenhang unabhängig vom Einfluss anderer RF zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
					Erkrankung nachzuweisen
<p>Yilmaz M, Biri A, Bukan N, Karakoc A, Sancak B, Toruner F, Pasaoglu H. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 2005; 20 (5): 258-63.</p>	<p>Fall-Kontroll-Studie Evidenzstufe III</p>	<p>Welcher Zusammenhang besteht zwischen Homocystein-, Lipoproteinspiegeln (-Werten) und Insulinresistenz bei übergewichtigen und nicht übergewichtigen Patienten mit polyzystischem Ovar Syndrom (PCOS).</p>	<p>85 PCOS-Patienten werden mit 50 gesunden Probanden verglichen. Der Vergleich bezieht sich auf biometrischen Kenngrößen und Laborparametern.</p> <p>Exposition. Lp(a) als metrische Variable weitere biochemische Parameter</p> <p>Endpunkt polyzystischem Ovar Syndrom (PCOS). differenzierte Analyse nach Übergewicht bzw. Übergewicht Es wurden keine klinischen Endpunkte für kardiovaskuläre Ereignisse untersucht.</p>	<p>Die Lp(a) Werte bei PCOS-Patienten waren signifikant höher als in der Kontrollgruppe. weiteres (Schlussfolgerung der Autoren) Dyslipidämie kann zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei PCOS-Patienten beitragen. Sowohl erhöhte Insulinresistenz und Homocysteine-Plasmaspiegel, als auch Änderungen der Serumlipidzusammensetzung sind mögliche Risikofaktoren für Herzerkrankungen und haben eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung von Koronaren Herzerkrankungen bei übergewichtigen und nicht übergewichtigen Patienten mit PCOS.</p>	<p>Die Studie vergleicht lediglich biometrische Kenngrößen und Laborparameter bei PCOS-Patienten ohne Berücksichtigung von klinischen Endpunkten.</p> <p>Fazit: Die Studie kann daher den kausalen Zusammenhang von Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung weder beantworten noch bestätigen.</p>
<p>Wattanakit K, Folsom AR, Chambless LE, Nieto FJ. Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)</p>	<p>Prospektive Kohortenstudie Mit 766 Pat. Beobachtungszeitraum im Mittel von</p>	<p>Inwieweit können etablierte Risikofaktoren, neue Blutmarker, Sonographie der Caro-</p>	<p>Studienpopulation Patienten mit bereits stattgefundenen kardiovaskulären Ereignissen Beobachtungszeitraum im Mittel von 8,7 Jahren.</p>	<p>Von den 766 Pat. erlitten 313 im Beobachtungszeitraum ein erneutes Ereignis. Tab. 2; S. 608 RR adjus-</p>	<p>In der Studie zeigt sich eine Korrelation u. a. von Lp(a) zu wiederholten kardialen Ereignissen aber keine Korrelation zu Schlaganfällen.</p>

Literaturangaben	Studientyp & Evidenzstufe	Fragestellung	Operationalisierung von Exposition und Endpunkt	Ergebnisse	Abschließende Bewertung und Validität der Studie
<p>study. Am Heart J 2005; 149 (4): 606-12.</p>	<p>8,7 Jahren. Evidenzstufe IIb</p>	<p>tiden oder der anke-brachial Index die Wahrscheinlichkeit wiederholter cardio-vasculäre Ereignisse vor-aussagen</p>	<p>Exposition Lp(a) als kategorielle Variable (Quartile) Weiterhin Bestimmung klinischer RF (Rauchen, Diabetes, Hypertonie) und Laborwerte (Lipidprofil, Kreatinin) zu Beginn des Beobachtungszeitraumes</p> <p>Endpunkt: Anzahl der neu aufgetretenen Herzinfarkte, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse u. Schlaganfälle</p> <p>multiple Regression zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen RF und Endpunkt</p> <p>Lp(a)-Werte: 1. Quartil <26 µg/dl; 4. Quartil: ≥181 µg/dl</p>	<p>tiert für Alter, Geschlecht Lp(a) µg/ml RR 95 %CI 26-71 vs. <26 1,0 0,7-1,4 72-180 vs. <26 0,82 0,6-1,1 ≥181 vs. <26 1,47 1,1-2,0</p> <p>Eine Angabe des Signifikanzniveaus zu den gefundenen Aussagen in Form von p-Werten findet sich nicht.</p> <p>Tab. 3, S. 609, RR multivariate Adjustierung Lp(a) µg/ml RR 95 %CI 26-71 vs. <26 1,02 0,7-1,5 72-180 vs. <26 0,81 0,6-1,2 ≥181 vs. <26 1,41 1,1-2,1</p>	<p>Die Korrelation zeigte sich beim Vergleich zwischen den niedrigsten und den höchsten Lp(a)-Werten.</p> <p>Dabei handelte es sich um bereits vorerkrankte Patienten. Ein Bezug zu anderen Lipoproteinen, insbesondere zu LDL wird nicht angegeben.</p> <p>Fazit: Die Studie ist nicht geeignet, einen kausalen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und kardiovaskulärer Erkrankung nachzuweisen.</p>

9.9 Seltenheit einer Erkrankung und Implikationen für eine wissenschaftliche Betrachtung einer isolierten Lp(a)-Erhöhung

Stellungnahme der Abteilung Fachberatung Medizin vom 19.09.2007

Sachverhalt

Im Rahmen der Beratung zur Lp(a)-Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung wird von der Themen-Gruppe die Seltenheit einer Erkrankung sowohl aus juristischen als auch aus methodischer Perspektive untersucht. Hintergrund ist die Frage der systematischen Bewertbarkeit der Apheresebehandlung bei einer isolierten Lp(a)-Erhöhung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Aus den zu diesem Thema eingegangenen Stellungnahmen und aus einer Erhebung der KV gibt es Hinweise darauf, dass es sich bei einer isolierten Lp(a)-Erhöhung um eine seltene Erkrankung handelt. Die Abteilung Fachberatung Medizin wurde beauftragt, die Frage der Seltenheit unter wissenschaftlich methodischen Gesichtspunkten zu erörtern. Neben einer Definition für seltene Erkrankungen sollte der Frage nachgegangen werden, „welche Häufigkeiten für eine sinnvolle wissenschaftliche Betrachtung mindestens vorliegen müssten“. (Auftrag vom 05.09.2007). Weiterhin soll eine Bewertung der Seltenheit bzw. Häufigkeit einer isolierten Lp(a)-Erhöhung sowie eine Abgrenzung zwischen primärer und sekundärer Lp(a)-Erhöhung erfolgen (E-Mail vom 07.06.2007).

Methodik

Zur Bearbeitung wurde das Thema in folgende Teilfragen untergliedert:

- 1) Wie ist eine seltene Erkrankung definiert?
- 2) Wie ist die Prävalenz bzw. Inzidenz der isolierten Lp(a)-Erhöhung?
- 3) Wie häufig sind verschiedene Konstellationen isolierter Lp(a)-Erhöhung?
- 4) Welche Stichprobengröße ist erforderlich, um die Wirksamkeit bzw. den Nutzen einer Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung mit ausreichender Sicherheit nachzuweisen?

Zur Beantwortung der Fragestellungen wurde eine systematische Literaturrecherche nach wissenschaftlicher Literatur zur Inzidenz oder Prävalenz einer isolierten Lp(a)-Erhöhung in den Datenbanken DIMDI, Cochrane und Pubmed durchgeführt. Suchstrategie und Trefferzahlen sind im Anhang (Anhang 1) aufgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Handsuche. Studien aus den Stellungnahmen und Studien, die zur Frage der kausalen Beziehung einer Lp(a)-Erhöhung und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ausgewertet worden sind, wurden auf Angaben zu Prävalenz oder Inzidenz geprüft.

Zur Beantwortung der Frage 4 erfolgte eine exemplarische Fallzahlkalkulation für eine Therapiestudie, welche

- die Wirksamkeit der Apheresebehandlung bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung bezo-

gen auf den Surrogatparameter Senkung der Lp(a)-Werte unter einen Grenzwert) nachweisen könnte oder

- den Nutzen einer Apheresebehandlung bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung auf den patientenrelevanten Endpunkt Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse nachweisen könnte.

Die Berechnung einer Fallzahl erfordert die Festlegung der Wahrscheinlichkeit, einen vorhandenen Unterschied zu entdecken (Power, $1-\beta$) und der Wahrscheinlichkeit, dass ein beobachteter Unterschied auf Zufallsschwankungen beruht (Signifikanzniveau, α). Weiterhin sind Annahmen zu der zu erwartenden Effektgröße notwendig. Bei kontinuierlichen Ereignissen sind die zu erwartende Mittelwertsdifferenz sowie die Streuung der Werte festzulegen. Bei binären Zielereignissen sind Annahmen zum Relativen Risiko (RR) sowie zur erwarteten Ereignisrate der Kontrollgruppe erforderlich. Die für die Fallzahlberechnung verwendeten Werte und ihre Quellen werden für die Berechnungen angegeben.

Ergebnisse

1) Definition seltene Erkrankung

Entsprechend der VerfO liegt eine seltene Erkrankung vor, bei einer Prävalenz von weniger als fünf von 10.000 Personen (§ 27, Absatz 2). International wird eine Krankheit als selten klassifiziert, wenn sie höchstens eine von 2000 Personen (bzw. fünf von 10.000 Personen) betrifft (Achse 2007, Europäische Kommission 2007, Orphan net 2007, Rare Disease Task Force 2007, Rare Diseases Act 2002 des National Health Institute). In Deutschland mit einer Einwohnerzahl 2006 von mehr als 82 Millionen (Statistisches Bundesamt 2007) wären somit nicht mehr als ca. 41.200 Personen von einer solchen seltenen Erkrankung betroffen.

2) Häufigkeit einer isolierten Lp(a)-Erhöhung

In den Stellungnahmen wird unter dem Begriff einer isolierten Lp(a)-Erhöhung das Vorliegen erhöhter Lp(a)-Werte über einem Grenzwert von > 30 mg/dl bei nicht erhöhten LDL-Cholesterin-Werten verstanden.

Eine Apheresebehandlung ist indiziert bei

- einer isolierten Lp(a)-Erhöhung über dem doppelten Normwert (> 60 mg/dl),
- einem LDL-Cholesterin-Wert im Zielbereich (< 100 mg/dl),
- einer klinisch symptomatischer progressiver koronarer Herzerkrankung (KHK) und
- angemessener Behandlung begleitender kardiovaskulärer Risikofaktoren (Schettler 2002).

Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche:

Durch die systematische Literaturrecherche konnte nach Sichtung der Volltexte keine Studie identifiziert werden mit Angaben zur Prävalenz oder Inzidenz einer isolierten Lp(a)-Erhöhung.

Ergebnisse der Handsuche:

Zur Fragestellung der kausalen Beziehung einer Lp(a)-Erhöhung und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wurden von der Themengruppe insgesamt 23 Studien der Updaterecherche sowie die Literatur aus den Stellungnahmen ausgewertet.

In der Tabelle 1 im Anhang sind Angaben zur Häufigkeit erhöhter Lp(a)-Werte aus den Studien dargestellt (Anhang 2, Tabelle 1).

In einer gesunden Population lag der Anteil von Lp(a)-Werten > 30 mg/dl zwischen 7,7 % (Ohira et al. 2006 _Ref ID 538) und 23 % (Geethanjali et al. 2002, Schaefer et al. 1994). Bei ca. 8 % (Pischon et al. 2005) bis 10 % (Suk et al. 2006) der gesunden Personen wurde eine Lp(a)-Erhöhung > 60 mg/dl festgestellt. Bei Patienten mit KHK lag die Prävalenz einer Lp(a)-Erhöhung > 30 mg/dl zwischen 10 % (Isser et al. 2001) und 55 % (Adlouni et al. 1997). Diese Angaben beziehen sich ausschließlich auf den Anteil aller Personen mit einer Lp(a)-Erhöhung über dem Grenzwert unabhängig von der Höhe des Cholesterinspiegels. Aussagen zur Häufigkeit einer isolierten Lp(a)-Erhöhung können daraus nicht abgeleitet werden.

In einer Studie von Suk et al. 2006 wurde unter anderem die Interaktion von erhöhten Lp(a) und LDL-Cholesterin-Werten hinsichtlich des Auftretens von schweren kardiovaskulären Erstereignissen untersucht. In diesem Zusammenhang werden

Angaben zur Verteilung verschiedener Konstellationen von Lp(a)- und LDL-Cholesterin-Werten in einer Kohorte von 27.791 Frauen in Nordamerika mit einem Alter von > 45 Jahren gemacht. Bei 3,23 % der Frauen wurde eine starke Lp(a)-Erhöhung > 65,5 mg/dl und ein LDL-Cholesterin-Wert von < 121 mg/dl beobachtet. Eine Aussage bezüglich der Häufigkeit einer isolierten Lp(a)-Erhöhung können aus diesen Angaben nicht abgeleitet werden.

In den zum Thema eingegangenen Stellungnahmen wurde betont, dass es sich bei einer isolierten Lp(a)-Erhöhung um eine seltene Erkrankung handelt. Die angegebenen Zahlen von 72 bis 200 Patienten beziehen sich auf die Gesamtanzahl von Patienten in Deutschland, bei denen eine Apheresebehandlung indiziert ist. Inwieweit es sich bei den angegebenen Zahlen um Prävalenzen oder Inzidenzen handelt, kann nicht eindeutig abgegrenzt werden. Die Stellungnehmenden betonen, dass epidemiologische Daten fehlen und daher auf Schätzungen zurückgegriffen werden muss. Die Angaben beruhen auf Expertenmeinungen, auf unsystematischen Übersichtsarbeiten, auf nicht publizierten Daten eines Apherese-Registers oder auf den beobachteten Häufigkeiten einer selektiven Studienpopulation in Therapiestudien zur Apheresebehandlung.

In einer narrativen Übersichtsarbeit von Kassner et al. 2000 wird für Deutschland von 80 bis 100 behandlungsbedürftigen Patienten mit einer isolierten Lp(a)-Erhöhung ausgegangen.

Bei LDL-Apheresepatienten mit einer behandlungsbedürftigen Fettstoffwechselstörung, die im Rahmen des HELP-Aphereseregisters in einem Zeitraum von 5 Jahren erfasst wurden, lag die Inzi-

denz von Patienten mit einer isolierten Lp(a)-Erhöhung bei 1,8 % (11 von 598). Es handelt sich hierbei um unveröffentlichte Registerdaten für ein spezifisches Aphereseverfahren, die Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (HELP).

In einer Studie von Bosch et al. 2006 zur Effektivität der DALI-LDL-Apherese bei 158 Patienten mit Hypercholesterinämie wurde bei 2 Patienten (2,2 %) eine isolierte Lp(a)-Erhöhung diagnostiziert. Diese Angaben ermöglichen lediglich Aussagen für eine spezifische Population, für Patienten mit Hypercholesterinämie bei denen eine Apheresebehandlung indiziert ist.

In der Dissertation von Kassner et al. 2007 (Ergebnis der Handsuche) wurden innerhalb des Präventionsprojektes „Med Ped“ Familien mit Hypercholesterinämie und Familien einer Lp(a)-Erhöhung erfasst. Bei Patienten (528) mit Verdacht auf eine familiäre Genese einer Fettstoffwechselstörung lag die Prävalenz einer isolierten Lp(a)-Erhöhung >30 mg/dl bei 22,2 % (117 Patienten). Der hier festgelegte Schwellenwert für eine isolierte Lp(a)-Erhöhung von > 30 mg/dl liegt deutlich unter dem Wert von > 60 mg/dl ab dem eine Apheresebehandlung indiziert ist. Die Angaben der Studie können daher nicht auf die hier untersuchte Fragestellung übertragen werden.

Eine Umfrage der KV bei den KV-Kommissionen ergab, dass in den letzten 12 Monaten insgesamt 50 Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung zur Entscheidung beantragt wurden. Diese Angaben ermöglichen keine Aussage zu Prävalenz oder Inzidenz einer isolierten Lp(a) Erhöhung.

3) Abgrenzung verschiedener Konstellationen isolierter Lp(a)-Erhöhung

Zusätzlich wird in den Stellungnahmen unterschieden zwischen

- Patienten mit einer isolierten Lp(a)-Erhöhung und ansonsten normalen Blutfettwerten oder
- Patienten bei denen eine neben der Lp(a) –Erhöhung vorliegenden Fettstoffwechselstörung ansonsten erfolgreich therapiert wurde.

Es wurde keine wissenschaftliche Literatur zu diesem Thema zitiert oder eingereicht. Weder in der systematischen Literaturrecherche noch in der Handsuche konnte wissenschaftliche Literatur zu diesem Thema identifiziert werden.

4) Fallzahlberechnung

Bei der Berechnung der Fallzahl muss unterschieden werden zwischen:

- Surrogatparametern wie der Senkung der Lp(a)-Werte unter einen bestimmten Grenzwert und
- patientenrelevanten Endpunkten wie die Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse.

Die Wirksamkeit der Apheresebehandlung bezogen auf den Surrogatparameter Senkung der Lp(a)-Werte ist bereits belegt. In nicht vergleichende Kohortenstudien und in Fallserien konnte bei einer Apheresebehandlung eine durchschnittliche Reduzierung der Lp(a)-Werte um 50 – 60 % mit kleiner Varianz der Werte nachgewiesen werden (Bosch et al. 2002, Bosch et al. 2006, Ullrich 1996). Wollte man die Wirksamkeit zusätzlich im Vergleich zu „Nichtstun“ statistisch signifikant nachweisen, wären

nur wenige Patienten (5 pro Gruppe – zur Durchführung eines Signifikanztests sind mindestens 5 Patienten pro Gruppe notwendig) notwendig.

In den Stellungnahmen wird alternativ die Behandlung mit Nikotinsäure bei einer isolierten Lp(a)-Erhöhung genannt.

Ausgehend von einem Unterschied der Lp(a)-Werte (Mittelwertsdifferenz) zwischen beiden Behandlungsgruppen von 30 % (Carlsson et al. 1989, Bosch et al. 2006) ist eine Fallzahl von 20 Patienten (10 pro Gruppe) notwendig, um die Wirksamkeit der Apheresebehandlung im Vergleich zur Behandlung mit Nikotinsäure bezogen auf die Reduzierung der Lp(a)-Werte mit ausreichender Sicherheit nachzuweisen.

Folgende Annahmen liegen der berechneten Fallzahl zugrunde:

- $\Delta = 30 \%$ (Differenz der Mittelwerte: $\mu_1 - \mu_2$)
 - $\mu_1 = 62 \%$ (Mittelwert Reduzierung Lp(a) bei Apheresebehandlung nach Bosch et al. 2006)
 - $\mu_2 = 32 \%$ (Mittelwert Reduzierung Lp(a) bei Nikotinsäure nach Carlsson et al. 1989)
- $\delta_1 = 24 \%$ (Standardabweichung Apheresebehandlung nach Boston et al. 2006)
- $\delta_2 = 17 \%$ (Standardabweichung Nikotinsäure nach Carlsson et al. 1989))
- $\alpha = 5 \%$ (Signifikanzniveau); $1-\beta = 80 \%$ (Power); $k = 1$; $z_{1-\alpha/2} = 1,96$; $z_{1-\beta} = 0,84$
- Formel:

$$n_1 = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2 / k) * (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2}$$

Formel 1: Fallzahlberechnung für den Vergleich von Mittelwerten (Rosner 2006)

- **$n_1 = 10$**

Der Beleg des Nutzens der Apheresebehandlung bezogen auf patientenrelevante Endpunkte erfordert wesentlich mehr Patienten. Um den Nutzen der Apheresebehandlung bezogen auf die Reduzierung von kardiovaskulären Erstereignissen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung ohne KHK mit ausreichender Sicherheit nachzuweisen, müssten 7308 Patienten (3654 je Gruppe) in eine Studie über einen Zeitraum von 5 Jahren eingeschlossen werden (Primärprävention KHK). Da eine Population ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung ein geringes Grundrisiko (0,024) aufweist, ist eine sehr große Fallzahl notwendig, um den Nutzen in der Primärprävention zu belegen.

Folgende Annahmen liegen der berechneten Fallzahl zugrunde

- $p_2 = 0,024$ (Risiko Kontrollgruppe 1. Lp(a) Quintil [Median 1,90 mg/dl] nach Suk et al. 2006)

- RR = 1,47 (Relatives Risiko 5. Quintil [Median 65,5 mg/dl] vs. 1. Quintil [Median 1,90 mg/dl] nach Suk et al. 2006)
- $\alpha = 5 \%$; $1-\beta = 80 \%$
- Formel

$$n_1 = \frac{7,85[(RR + 1) - p_2(RR^2 + 1)]}{p_2(1 - RR^2)}$$

Formel 2: Fallzahlberechnung für binäre Zielparameter (Grimes D.A., Schulz K. 2005)

- **$n_1 = 3654$**

Die Stellungnehmenden verweisen darauf, dass eine Apheresebehandlung bei Patienten mit einer isolierten Lp(a)-Erhöhung und einer symptomatischen KHK zur Reduzierung von kardiovaskulären Folgeereignissen indiziert ist. Um den Nutzen einer Apheresebehandlung bezogen auf die Reduzierung kardiovaskulärer Folgeereignisse im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung und KHK mit ausreichender Sicherheit nachzuweisen, müssten 678 Patienten (339 pro Gruppe) über 5 Jahre eingeschlossen werden (Sekundärprävention KHK). Da bei einer bereits vorerkrankten Population von einem höheren Grundrisiko ausgegangen werden muss, ist im Vergleich zur Primärprävention eine geringere Fallzahl notwendig, um den Nutzen in der Sekundärprävention zu belegen.

Folgende Annahmen liegen der berechneten Fallzahl zugrunde:

- $p_2 = 0,235$ (Risiko Kontrollgruppe 1. Lp(a) Quartil [$< 26 \mu\text{g/ml}$] nach Wattanakit et al. 2005)
- RR = 1,41 (Relatives Risiko 4. Quartil [$\geq 181 \mu\text{g/ml}$] vs. 1. Quartil [$< 26 \mu\text{g/ml}$] nach Wattanakit et al. 2005)
- $\alpha = 5 \%$; $1-\beta = 80 \%$
- Formel (nach Grimes D.A., Schulz K. 2005, siehe oben)
- **$n_1 = 339$**

In den Stellungnahmen wird für Deutschland die Gesamtzahl von Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung, bei denen eine Apheresebehandlung indiziert ist, auf 200 geschätzt. Wenn von dieser Fallzahl ausgegangen wird und alle Patienten 5 Jahre in eine Studie eingeschlossen werden könnten, müsste die Apheresebehandlung in der Lage sein, das Risiko für kardiovaskuläre Folgeereignisse mindestens um den Faktor 1,77 zu reduzieren.

Folgende Annahmen liegen der berechneten Fallzahl zugrunde:

- $p_2 = 0,235$ (Risiko Kontrollgruppe 1. Lp(a) Quartil [$< 26 \mu\text{g/ml}$] nach Wattanakit et al. 2005)

- $\alpha = 5 \%$; $1-\beta = 80 \%$
- $n_1 = 101$
- Formel (nach Grimes D.A., Schulz K. 2005, siehe oben)
- **RR = 1,77 (berechnet durch iteratives Einsetzen in die Formel zur Fallzahlkalkulation)**

Fazit

1) Definition seltene Erkrankung

Von internationalen Institutionen (u. a. EU-Kommission, National Health Institute) und in der Verfahrensordnung des G-BA (§ 27, Absatz 2) wird eine Erkrankung einheitlich als selten definiert, wenn weniger als fünf von 10.000 Personen (bzw. eine von 2.000 betroffen sind).

2) Häufigkeit einer isolierten Lp(a)-Erhöhung

Aufgrund fehlender Studien sind keine validen Aussagen zur Prävalenz und Inzidenz einer isolierten Lp(a)-Erhöhung möglich. Die Angaben aus den Stellungnahmen ermöglichen eine grobe Abschätzung auf der Grundlage von Expertenmeinung, danach ist von ca. 200 Apheresepatienten in Deutschland auszugehen.

3) Abgrenzung verschiedener Konstellationen isolierter Lp(a)-Erhöhung

Eine Abgrenzung zwischen der Häufigkeit einer isolierter Lp(a)-Erhöhung bei Patienten mit ansonsten normalen Blutfettwerten oder einer Lp(a)-erhöhung bei der neben der Lp(a)-Erhöhung vorliegende Fettstoffwechselstörungen ansonsten erfolgreich therapiert wurden ist auf Grundlage von wissenschaftlichen Arbeiten nicht möglich.

4) Fallzahlberechnung

Eine statistisch signifikanter Nachweis der Wirksamkeit der Apheresebehandlung bezogen auf Surrogatparameter wie die Absenkung der Lp(a)-Werte im Vergleich zu zur Behandlung mit Nikotinsäure kann in Therapiestudien mit einer kleinen Fallzahl von 20 Patienten erfolgen.

Der statistisch signifikante Nachweis des Nutzens der Apheresebehandlung bezogen auf patientenrelevante Zielparameter wie die Primär- oder Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen erfordert wesentlich größere Fallzahlen von 7308 bzw. 678 Patienten. Wenn für Deutschland von insgesamt 200 Patienten ausgegangen wird, müsste die Apheresebehandlung in der Lage sein das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen um mindestens 77 % zu reduzieren, um den Nutzen mit ausreichender Sicherheit zu belegen.

Anhang 1 - Recherchestrategie zu „isolierter Lp(a)-Erhöhung“ im September 2007

Recherche bei Pubmed

Suchschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	"lipoprotein a"[MeSH Terms] OR (lipoprotein a) OR (lp a)	6118
#2	isolated OR elevated OR selective OR secondary OR primary	1886177
#3	(#1) AND (#2)	1714
#4	"incidence"[MeSH Terms] OR "prevalence"[MeSH Terms]	199680
#5	(#3) AND (#4)	79
#6	(#3) AND (#4) Limits: Humans, English, German	76
#7	"isolated lipoprotein a" OR "isolated lp (a)"	276
#8	(#4) AND (#7)	4
#9	"elevated lipoprotein a" OR "elevated lp a"	1043
#10	(#4) AND (#9)	61
#11	aphaeresis OR apheresis	14336
#13	(#1) AND (#11)	192
#14	(#3) AND (#11)	74
#15	(#4) AND (#14)	0
#16	((#14)Limits: Humans, English, German	68

Recherche bei Cochrane

Suchschritt	Suchbegriff	Treffer
#1	"lipoprotein a"[MeSH Terms] OR (lipoprotein a) OR (lp a)	5605
#2	isolated OR elevated OR selective OR secondary OR primary	63775
#3	(#1) AND (#2)	1556
#4	"incidence" OR "prevalence"	37548
#5	(#3) AND (#4)	175
#6	"aphaeresis" OR "apheresis"	335
#7	(#5) AND (#6)	1
#8	"elevated lipoprotein a" OR elevated lp a OR "elevated Lp(a) OR "elevated lipoprotein (a)"	0
#9	#5 Limits: 2000-2007	84

Recherche bei DIMDI

#1	AZ72 CC00 CDAR94 DAHTA EM00 EM74 INAHTA IS00 IS74 NHSEED	39899018
#2	"lipoprotein a" OR "lp a" OR "Lpa"	17919
#3	isolated OR elevated OR selective OR primary OR secondary	3514664
#4	2 AND 3	4437
#5	"incidence" OR "prevalence"	1082825
#6	4 AND 5	527
#7	6 AND PY=2000 to 2007 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) AND (PPS=Human)	228
#8	"isolated lpa" OR "isolated Lp a"	33
#9	5 AND 8	2
#10	"elevated lipoprotein a" OR "elevated lp a"	695
#11	5 AND 10	117
#12	11 AND PY=2000 to 2007 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) AND (PPS=Human)	53

Außerdem Handsuche:

- Homepage der *National Heart, Lung and Blood Institute*
- Zeitschrift *Circulation*
- Homepage der „Lipid Liga“

Anhang 2 - Angaben zur Häufigkeit einer Lp(a)-Erhöhung

Tabelle 1: Epidemiologische Studien mit Angaben zur Prävalenz der Lp(a)-Erhöhung

Quelle	Prävalenz	Studiengröße	Lp(a) in mg/dl	Population
Update-Recherche (kausale Beziehung Lp (a) und kardiovaskuläre Ereignisse)				
Aasvee et al. 2006	45,1 % (Fälle) 24,7 % (Kontrollen)	N = 156 Fälle = 71 Kontrollen = 85	> 30,0	Patienten nach Myokardinfarkt (Fälle) und gesunde Kontrollen
Marucci et al. 2005	36,42 % (Fälle) 14,5 % (Kontrollen)	N = 1230 Fälle = 615 Kontrollen = 615	> 30,00	Patienten einer Gefäßklinik mit Karotisstenose >70 % (Fälle) und gesunde Kontrollen

Ohira et al. 2006_Ref ID 538	7,7 %	N = 14221	≥ 30,0	gesunde Population aus Nordamerika (3647 Afroamerikaner, 10574 Kaukasier)
Pischon et al. 2005	7,58 %	N = 739	Median 67,35	gesunde Mitarbeiter des Gesundheitswesens zwischen 40-75 Jahre
Suk et al. 2006	26,4 % 10 %	N = 27791	> 30 > 65,5	gesunde Frauen > 45 Jahre
Stellungnahmen				
Adlouni et al. 1997	55 % (Fälle) 15 % (Kontrollen)	N = 92 Fälle = 40 Kontrollen = 52	> 30	Patienten nach Myokardinfarkt (< 50 Jahren) und gesunde Kontrollen
Aras et al. 2006	41,67 %	N = 60	≥ 30	Patienten mit stabiler Angina Pectoris und angiografisch nachweisbarem Verschluss eines Koronar-Kollateral-Gefäßes
Armstrong et al. 1986	28,3 % (Fällen) 14,78 (Kontrollen)	N = 570 Fälle = 428 Kontrollen = 142	≥ 30	Patienten, die eine Koronarangiographie erhielten getrennt nach Fällen mit > 50 % Stenose und Kontrollen < 50 % Stenose
Beisiegel et al. 1990	45 % (Fälle) 27 % (Kontrollen)	N = 535 Fälle = 235 Kontrollen = 300	≥ 25	Patienten vor einer Bypassoperation (Fälle) und gesunde Kontrollen
Boston et al. 1996	11,40 %	N = 2191	≥30,0	gesunde Männer zwischen 20-54 Jahre (Framingham Studie)
Cheng et al. 1997	53 % (Fälle) 36 % Kontrollen	N = 400 Fälle = 200 Kontrollen = 200	≥ 24	Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit(Fälle) und gesunde Kontrollgruppe
Cobbaert et al. 1997	38,00 %	N = 704	≥430 Einheiten/l	Männliche Patienten mit symptomatischer KHK und moderaten Cholesterin (4-8 mmol/l) u. Triglyceriden (< 4 mmol/l)
Dahlen et al. 1998	53 % (Fällen) 11 % (Kontrollen)	N = 47	> 50	Patienten > 65 Jahre oder symptomatische KHK (Fälle) nach Alter und Ethnie gematchte Kontrollgruppe ohne KHK
Genest et al. 1991	16,67 %	N = 180	≥35	Patienten nach elektiver Koronarangiographie
von Eckardstein et al. 2001	18,65 %	N = 788	> 170,0	Patienten mit (Fälle) und ohne Myokardinfarkt (Kontrollen)

Geethanjali et al. 2002	39,4 % (Fälle) 23 % (Kontrollen)	N = 208 Fälle = 104 Kontrollen = 104	>30	Patienten mit angiografisch gesicherter KHK (Fälle) und Kontrollgruppe ohne etablierte Risikofaktoren
Glader et al. 2002	30,00 %	N = 1216	>30	Patienten nach Koronarangiographie
Hoefler et al. 1988	32 % (Fälle) 13,4 % (Kontrollen)	N = 1486 Fälle = 52 Kontrollen = 1434	> 25	18-jährige Männer mit (Fälle) und ohne (Kontrollen) Myokardinfarkt der Eltern
Isser et al. 2001	10 % (Fälle) 2,67 % (Verwandte) 0 % (Kontrollen)	N = 225 Fälle = 50 Verwandte = 125 Kontrollen = 50	> 30	Junge Amerikaner indianischer Herkunft nach Myokardinfarkt (Fälle), Verwandte 1. Grades sowie gesunde nach Alter und Geschlecht gematchte Kontrollgruppe
Ridker et al. 1993	22,3 % (Fälle) 19,9 % (Kontrollen)	N = 592 Fälle = 296 Kontrollen = 296	28-116,5	Männer mit Myokardinfarkt (Fällen) und gesunde Kontrollen
Schaefer et al. 1994	34 % (Fälle) 23 % (Kontrollen)	N = 623 Fälle = 233 Kontrollen = 390	> 30	Männer mit KHK (Fälle) und gesunde Kontrollen
Shintani et al. 1993	22,2 % (Fälle) 6,2 % (Kontrollen)	N = 135 Fälle = 54 Kontrollen = 81	≥ 42,6	Patienten nach Cerebralinfarkt < 65 Jahre (Fälle) und gesunde Kontrollen

Literatur

Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) 2007 <http://www.achse-online.de/> (Zugriff am 10.09.2007)

Bosch T, Lennertz A, Schenzle D, Drager J. Direct adsorption of low-density lipoprotein and lipoprotein(a) from whole blood: results of the first clinical long-term multicenter study using DALI apheresis.

J Clin Apheresis 2002; 17 (4): 161-9.

Bosch T, Gahr S, Belschner U, Schaefer C, Lennertz A, Rammo J. Direct adsorption of low-density lipoprotein by DALI-LDL-apheresis: results of a prospective long-term multicenter follow-up covering 12,291 sessions. Ther Apher Dial 2006; 10 (3): 210-8.

Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. J Intern Med 1989; 226 (4): 271-6.

Europäische Union. GD Gesundheit und Verbraucherschutz. Definition seltene Erkrankung. http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_diseases_de.htm, Zugriff am 10.09.2007.

Grimes D.A., Schulz K. Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical. Lancet 2005;

365: 1348-53.

Kassner U, Thomas HP, Steinhagen-Thiessen E. [Lipoprotein(a): epidemiology and therapeutic approaches]Lipoprotein(a): Epidemiologie und therapeutische Ansätze. Dtsch Med Wochenschr 2000; 125 (44): 1337-43.

Kassner U. Prävention der koronaren Herzkrankheit durch Lipidscreening bei familiären Lipidstoffwechselstörungen: Vergleich zwischen Patienten mit Hypercholesterinämie und Hyperlipoproteinämie(a)Prevention of Coronary Artery Disease by Lipidscreening in Families with Hereditary with Lipid Disorders: A Comparison between Patients with Hypercholesterolemia and Patients with Hyperlipoproteinaemia(a) <http://www.diss.fu-berlin.de/2007/170/> (Zugriff am 10.09.2007)

Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD, Chambless LE, Rosamond WD, Folsom AR. Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Stroke 2006; 37 (6): 1407-12.

Rare Diseases Task Force. About the Rare Diseases Task Force. <http://www.rdtf.org/testor/cgi-bin/OTmain.php>, Zugriff am 10.09.2007.

Orphan net: Definition seltene Krankheiten. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/>, Zugriff am 10.09.2007.

Rare Diseases Act: Rare Diseases Act of 2002. http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=107_cong_public_laws&docid=f:publ280.107, Zugriff am 10.09.2007

Rosner B. Hypothesis Testing: Two sample Inferences. In: Rosner B. Fundamentals of Biostatistics. Duxbury: Thomson Brooks/Cole, 2006. S. 332.

Schettler V, Wieland E, Armstrong VW, Kleinoeder T, Grunewald RW, Muller GA. First steps toward the establishment of a German low-density lipoprotein-apheresis registry: recommendations for the indication and for quality management. Ther Apher 2002; 6 (5): 381-3.

Statistisches Bundesamt 2007

<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigati-on/Statistiken/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsstand.psm1> (Zugriff am 10.09.2007)

Suk DJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. JAMA 2006; 296 (11): 1363-70.

Ullrich H, Lackner K, Schmitz G. Lipoprotein(a)-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. Transfus Sci 1996; 17 (4): 511-7.

Wattanakit K, Folsom AR, Chambless LE, Nieto FJ. Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am Heart J 2005; 149 (4): 606-12.

C ABWÄGUNGSPROZESS FÜR DEN VERTRAGSÄRZTLICHEN SEKTOR

INHALTSVERZEICHNIS

1	Beschreibung des Verfahrens	1
2	Nutzen und Notwendigkeit der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung	3
3	Wirtschaftlichkeit der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung	4
4	Gesamtbewertung der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung (Abwägung)	4
5	Anhang	6
5.1	Nachrecherche zum Nutzen der Lp(a)-Apherese	6
5.2	Literaturerfassung zur Sicherheit der Lp(a)-Apherese	7
5.3	Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas	7
5.4	Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas	10
5.5	Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 8a SGB V	11

1 Beschreibung des Verfahrens

Entsprechend § 14 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist im Anschluss an die sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit durch eine Themengruppe die Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Versorgungskontext des vertragsärztlichen Sektors durchzuführen. Diese Aufgabe wurde durch den Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ nach Vorbereitung durch eine entsprechende Arbeitsgruppe bearbeitet.

Die Überprüfung der Wirtschaftlichkeit einer Methode erfolgt gemäß § 17 Abs. 2 VerfO insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur

- Kostenschätzung zur Anwendung beim einzelnen Patienten oder Versicherten,
- Kosten-Nutzen-Abwägung in Bezug auf den einzelnen Patienten oder Versicherten,
- Kosten-Nutzen-Abwägung in Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten, auch Folgekosten-Abschätzung und
- Kosten-Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Methoden.

Die Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext stützt sich im Wesentlichen auf die Expertise der am Bewertungsprozess beteiligten Experten in den vorbereitenden Gremien und in den Beschlussgremien des G-BA sowie auf die Ergebnisse aus den eingeholten Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Bewertungsverfahrens. Die Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext geht über die Beurteilung der medizinischen Notwendigkeit, die durch die Themengruppe festgestellt wurde, insofern hinaus, als hier zu prüfen ist, ob im jeweiligen Versorgungssektor bereits diagnostische oder therapeutische Alternativen etabliert sind. Maßstab ist dabei auch die durch die Anwendung der Methode erzielte oder erhoffte Verbesserung der Versorgungsqualität in der Gesetzlichen Krankenversicherung.

Der Prozess der Entscheidungsfindung ist in den §§ 19 und 20 VerfO geregelt.

Nach § 19 VerfO setzt die Anerkennung einer Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nach § 135 Abs. 1 SGB V voraus, dass die gesetzlich vorgegebenen Kriterien vom G-BA als erfüllt angesehen werden. Nach § 12 SGB V müssen die Leistungen der GKV ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Versicherte haben Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern (§ 27 SGB V). In § 70 SGB V wird konkretisiert, dass eine bedarfsgerechte und gleichmäßige, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Versorgung der Versicherten zu gewährleisten ist. Nach § 92 Abs. 2 Satz 1 kann der G-BA die Erbringung und Verordnung von Leistungen oder Maßnahmen einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind.

Nach § 20 VerfO erfolgt die Gesamtbewertung einer Methode im Versorgungskontext in einem umfassenden Abwägungsprozess unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Erkenntnisse, insbesondere der nach Evidenzkriterien ausgewerteten Unterlagen. Der Nutzen einer Methode ist durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene

Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch – auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit – zum Schutz der Patienten umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird. Dafür ist der potenzielle Nutzen einer Methode insbesondere gegen die Risiken der Anwendung beim Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen.

Die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit erfolgt im Versorgungskontext unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik, des Verlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung und insbesondere der bereits in der GKV-Versorgung etablierten diagnostischen und therapeutischen Alternativen. Der mit der Erkrankung verbundenen Einschränkung der Lebensqualität und den besonderen Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen ist unter Berücksichtigung der Versorgungsaspekte von Alter, biologischem und sozialem Geschlecht sowie der lebenslagenspezifischen Besonderheiten Rechnung zu tragen.

Nach § 34 VerfO ist bei Beschlüssen zur Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung den Arbeitsgemeinschaften der Kammern für Heilberufe Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben, wenn deren Gegenstand die Berufsausübung der Ärzte, Psychotherapeuten oder Zahnärzte berühren. Den Arbeitsgemeinschaften wird vom zuständigen Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ unter Übersendung der Beschlussvorlage Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme innerhalb einer angemessenen Frist eingeräumt; die fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen sind auszuwerten.

2 Nutzen und Notwendigkeit der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung

Der Unterausschuss Ärztliche Behandlung nimmt das Ergebnis der Nutzenbewertung der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung durch die Themengruppe zur Kenntnis (s. Abschnitt B).

Aussage zur Vollständigkeit der Erfassung von Studien zum Nutzen der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Apherese:

Zwar konnte in großen epidemiologischen Studien gezeigt werden, dass eine Lp(a)-Erhöhung in Kombination mit gleichzeitiger LDL-Cholesterin-Erhöhung ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist. Es liegen jedoch keine validen Studien vor, die eine solche Risikoerhöhung durch eine *isolierte* Lp(a)-Erhöhung, d. h. ohne eine gleichzeitig vorliegende Erhöhung des LDL-Cholesterins belegen könnten.

Eine aktuelle, orientierende Recherche des G-BA Ende Mai 2008 (s. Kapitel 5.1: Orientierende Nachrecherche zum Nutzen der Lp(a)-Apherese) ergab keinen Hinweis auf bisher nicht berücksichtigte Studien.

Eine Aussage über einen Zusammenhang zwischen der *isolierten* Lp(a)-Erhöhung und dem kardiovaskulären Risiko lässt sich somit nur aus einer Übertragung der Studienergebnisse zur *nicht-isolierten* Lp(a)-Erhöhung ableiten. Darüber hinaus liegen auch keine Studien vor, in denen nachgewiesen werden konnte, dass die Apheresebehandlung einer isolierten Lp(a)-Erhöhung zu einer Senkung von kardiovaskulären Endpunkten führt. Die schlechte Studienlage ergibt sich im Wesentlichen daraus, dass die isolierte Lp(a)-Erhöhung sehr selten auftritt.

Der Nutzenbeleg der Apherese bei isolierter Erhöhung der Lp(a) kann somit nur auf Grundlage eines Kausalschlusses geführt werden, der sich aus wissenschaftlichen Publikationen niedrigerer Evidenzstufen und den Hinweisen aus den Stellungnahmen (Evidenzniveau: Expertenmeinungen), die anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingeholt wurden, ableiten lässt. Dieses Vorgehen erfolgt in Übereinstimmung mit den Vorgaben von § 20 VerfO, wonach es bei der Nutzenbewertung bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen unmöglich oder unangemessen sein kann, Studien der höchsten Evidenzstufen durchzuführen oder zu fordern.

Nach Auffassung des Unterausschuss Ärztliche Behandlung kann eine starke Erhöhung des Lp(a)-Blutspiegels in Verbindung mit einer progredienten kardiovaskulären Erkrankung (KHK, pAVK, zerebrovaskuläre Erkrankung) den Charakter einer lebensbedrohlichen Erkrankung haben. Wegen dieser Lebensbedrohlichkeit ist eine Absenkung des Evidenzniveaus für die Nutzenbewertung der Apherese der isolierten Lp(a)-Erhöhung gerechtfertigt. Auch unter Berücksichtigung des Beschlusses des Bundesverfassungsgerichts vom 6. Dezember 2005 stellt die Lp(a)-Apherese bei den vorgenannten Indikationen ein plausibles Verfahren dar, da für diese lebensbedrohlichen Erkrankungen keine anderen gesicherten Behandlungsalternativen existieren.

Basierend auf Hinweisen aus den Stellungnahmen und der von der Themengruppe ausgewerteten wissenschaftlichen Literatur geht der Unterausschuss Ärztliche Behandlung davon aus, dass stark erhöhte Lp(a)-Werte ab 60 mg/dl bei Frauen und Männern als Schwellenwert für eine Behandlungsbedürftigkeit mit LDL-Apherese zur Verhinderung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse angenommen werden kann.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Themengruppe und des Berichtes des Unterausschusses der Ärzte und Krankenkassen vom 25.07.2003 (abrufbar unter: www.g-ba.de)

besteht nach Auffassung des Unterausschuss Ärztliche Behandlung kein Zweifel daran, dass die Apheresebehandlung technisch geeignet ist, eine Senkung der erhöhten Lipoproteine im Blut, zu denen auch das Lp(a) gehört, herbeizuführen.

Der Unterausschuss Ärztliche Behandlung kann daher den Kausalschluss der Themengruppe nachvollziehen, dass die Lp(a)-Apherese zu einer Verminderung der Morbidität und der Mortalität bei isolierter Erhöhung des Lp(a) und progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung) führen kann.

3 Wirtschaftlichkeit der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der Lp(a)-Apherese ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne Lp(a)-Apherese sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der Lp(a)-Apherese für die Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der Apheresebehandlung isolierter Lp(a)-Erhöhung nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden. Die in den Stellungnahmen vorgetragenen ökonomischen Aspekte zur Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung beruhen auf Annahmen. Valide und repräsentative Aussagen lassen sich aus diesen Annahmen jedoch nicht ableiten.

4 Gesamtbewertung der Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung (Abwägung)

In seinem Abschlussbericht kam der Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen 2003 zu dem Fazit: „Derzeit ist nicht zuverlässig belegt, dass eine kausale Beziehung zwischen der Lp(a)-Erhöhung und der Koronaren Herzkrankheit besteht und dass Lp(a) einen unabhängigen Risikofaktor darstellt. Die therapeutische Hämapherese muss als experimentelle Therapie bei einer schweren isolierten Lp(a)-Erhöhung betrachtet werden.“ Eine Aufnahme dieser Indikation in den Leistungskatalog der GKV wurde daher abgelehnt. Lediglich für Erhöhungen der LDL-Werte lag ein Kausalitätsbeleg vor, so dass entschieden wurde, die Apherese-Behandlung von bestimmten LDL-Fettstoffwechselstörungen als ultima ratio bei therapieresistenten Verläufen in der vertragsärztlichen Versorgung zu ermöglichen.

Mit dem vorgelegten Themengruppenbericht liegen nun auch Hinweise für den Nutzen der Apherese bei schwerer isolierter Erhöhung des Lp(a) in Verbindung mit einer gleichzeitig bestehenden, progredienten kardiovaskulären Erkrankung (KHK, pAVK, zerebrovaskuläre Erkrankung) vor. Die Seltenheit und Schwere der Erkrankung lässt den Nutzenbeleg auf dem Evidenzniveau von Expertenmeinungen gerechtfertigt erscheinen.

Wegen der Seltenheit der isolierten Lp(a)-Erhöhung werden auch künftig keine Studien mit ausreichend großen Patientenkollektiven aufgelegt werden können, mit denen sich valide Nutzenbelege generieren ließen.

Die Notwendigkeit eine Apheresebehandlung bei isolierter Erhöhung des Lp(a) und progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (KHK, pAVK, zerebrovaskuläre Erkrankung) vorzuneh-

men, ergibt sich aus der Tatsache, dass derzeit keine andere angemessene Therapiealternative zur Verfügung steht, mit der eine relevante Absenkung des Lp(a)-Wertes erreicht werden kann.

Die Lp(a)-Apherese-Behandlung ist ambulant durchführbar.

Da die Höhe des Lp(a)-Blutspiegels mit kardiovaskulären Ereignisraten korreliert, ist die Festlegung eines Schwellenwerts erforderlich. Basierend auf den ausgewerteten epidemiologischen Studien und den Angaben der Experten aus dem Stellungnahmeverfahren anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas wird der Schwellenwert auf 60 mg/dl festgelegt.

Die Höhe des Lp(a)-Blutspiegels allein reicht nicht aus, um die Indikation zur Lp(a)-Apherese stellen zu können, da er keinen sicheren Krankheitswert besitzt. Dies lässt sich im Wesentlichen auf die verschiedenen Isoformen des Lp(a), die nach Auffassung von Experten nicht alle in gleichem Maße krankheitsauslösend sind, zurückführen. Deshalb muss neben dem Überschreiten des definierten Schwellenwerts gleichzeitig die Progredienz einer kardiovaskulären Erkrankung gefordert werden.

In Abwägung aller vorliegenden Erkenntnisse kann nach Auffassung des Unterausschusses Ärztliche Behandlung die Lp(a)-Apherese unter bestimmten Voraussetzungen in die vertragsärztliche Versorgung der GKV aufgenommen werden.

Zur Sicherung der Indikationsqualität sollen Einzelfallentscheidungen im Rahmen des etablierten KV-Kommissionsverfahren getroffen werden, wie sie bereits für die in der vertragsärztlichen Versorgung erbringungsfähigen LDL-Apheresen angewandt werden. Dieses Vorgehen ist einerseits notwendig, da die Lp(a)-Apherese eine eingreifende und den Patienten kontinuierlich belastende Intervention ist und andererseits eine relative Unsicherheit hinsichtlich des Nutzens der Lp(a)-Apherese besteht. Daher ist die Indikation zusätzlich an Hand der Progredienz der begleitenden kardiovaskulären Erkrankungen im Rahmen der Abwägung des Gesamtrisikoprofils für jeden Patienten individuell durch die KV-Kommissionen zu prüfen.

In Ergänzung zu den in Anlage I Nr. 1 § 3 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung festgelegten Maßnahmen zur Dokumentation der Indikationsstellung und des Behandlungsverlaufes sollen im Sinne von § 135 Abs. 1 SGB V auch die Anzahl der durch die beratenden KV-Kommissionen geprüften Anträge indikationsbezogen erfasst und an den G-BA weitergegeben werden.

5 Anhang

5.1 Orientierende Nachrecherche zum Nutzen der Lp(a)-Apherese

Am 26.05.2008 wurde eine indikationsübergreifende orientierende Literaturrecherche in Medline über Pubmed zum Nutzen der Apheresebehandlung bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung durchgeführt (ohne Restriktionen bzgl. des Recherchezeitraums).

Suchschritt	Suchtext
#1	"lipoprotein a"[MeSH Terms]
#2	(lipoprotein a) OR (lp a)
#3	#1 OR #2
#4	isolate* OR elevate* OR selective* OR secondary OR primary
#5	#3 AND #4
#6	"lipoprotein a/isolation and purification"[MeSH Terms]
#7	#5 OR #6
#8	aphereses OR apheresis
#9	#5 AND #8
#10	#7 AND #8
#11	#9 OR #10 Limits: Humans

Ergebnis: 93 Treffer.

Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien

- I. bereits im Rahmen des Apherese-Berichts des Bundesausschusses von 2003 berücksichtigt,
- II. keine Apheresebehandlung,
- III. narrative Reviews sowie
- IV. keine isolierte bzw. exzessive Lp(a)-Erhöhung

wurden folgende aktuelle Publikationen ermittelt:

- Bambauer R, Schiel R, Latza R. Low-density lipoprotein apheresis: an overview. Ther Apher Dial 2003; 7 (4): 382-90.
- Bosch T. Low-density lipoprotein hemoperfusion using a modified polyacrylate adsorber: in vitro, ex vivo, and first clinical results. Artif Organs 1996; 20 (4): 344-5.
- Keller C. Indication of low-density lipoprotein apheresis in severe hypercholesterolemia and its atherosclerotic vascular complications: dextran sulfate cellulose low-density lipoprotein apheresis. Ther Apher Dial 2003; 7 (3): 345-9.
- Keller C. Apheresis in coronary heart disease with elevated Lp (a): a review of Lp (a) as a risk factor and its management. Ther Apher Dial 2007; 11 (1): 2-8.

Die Publikation Bosch 2006 wurde bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereicht. Bei den anderen drei Publikationen (Bambauer 2003, Keller 2003 und Keller 2007) handelt es sich um aktuelle narrative Reviews. Alle im Review von Keller (2007) ausgewerteten Studien wurden einerseits mit dem Pool der dem G-BA bekannten Quellen abgeglichen

und darüber hinaus dahingehend geprüft, ob sie zum Nutzen der Apheresebehandlung von Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung enthalten.

5.2 Orientierende Literaturrecherche zur Sicherheit der Lp(a)-Apherese

Am 20.05.2008 wurde eine orientierende Literaturrecherche in Medline über Pubmed zu den Aspekten der Sicherheit der Apheresebehandlung von erhöhten Lp(a)-Werten durchgeführt:

#1: Search "immunoabsorption"[All Fields] OR "immune adsorption"[All Fields] OR "immun*" [All Fields] OR "adsorption"[All Fields]

#2: Search "adverse effects"[All Fields] OR "risk"[All Fields] OR "mortality"[All Fields] OR "lethal"[All Fields] OR "letality"[All Fields]

#3: Search #1 AND #2; Limits: published in the last 10 years, Humans, All Adult: 19+ years

Ergebnis: 223 Treffer.

5.3 Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkataloges zur Überprüfung der „Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung“.

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft ärztliche Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V in Bezug auf ihren Nutzen, ihre medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit. Zur Strukturierung der Stellungnahmen hat der Ausschuss den beigefügten Fragenkatalog verabschiedet, der deshalb Ihrer Beantwortung zugrunde zu legen ist.

Die Apheresebehandlung wird bei unterschiedlichen Indikationen angewendet, die bereits durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen umfassend beraten wurden. Die „**Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung**“ stellt hiervon nur einen Ausschnitt dar.

Da die Beratungen methoden- und indikationsbezogen erfolgen, ist es erforderlich, dass Sie Ihre Stellungnahme nur für die oben angegebene Indikation abgeben und diese konkret benennen, sodass für den Gemeinsamen Bundesausschuss ein eindeutiger Bezug Ihrer Aussage zur Indikation ersichtlich ist. Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der „Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung“ in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir Sie diese zusätzlich zu erläutern.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme indem Sie Ihre Antworten auf unserer Fragen durch Angabe von Quellen (z.B. wiss. Literatur, Studien, Konsensusergebnisse, Leitlinien) belegen.

Diese maßgebliche Literatur fügen Sie bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z.B. Word- oder

PDF-Dokumente) per E-Mail (E-Mail-Adresse: **LpA@g-ba.de**) zu übersenden.

Selbstverständlich ist auch weiterhin eine Stellungnahme in Papierform möglich.

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Abschlussbericht wiedergegeben wird, der mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss zu jedem Thema erstellt wird und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich ist.

Fragenkatalog zur „Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung“

Fragen zur Konkretisierung der Methode

32. Auf welches technische Verfahren bezieht sich Ihre Stellungnahme?

Fragen zur Konkretisierung der Indikation „isolierte Lp(a) Erhöhung“

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z.B. Studien, wiss. Literatur)

33. Wie ist die „isolierte Lp(a) Erhöhung“ definiert?

34. Gibt es wissenschaftlich belegte Grenzwerte zur Definition einer „isolierten Lp(a)-Erhöhung“?

35. Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz der „isolierten Lp(a) Erhöhung“ in Deutschland unter Berücksichtigung der Antwort aus Frage 3?

36. Für welche Erkrankungen ist die „isolierte Lp(a) Erhöhung“ als Risikofaktor wissenschaftlich belegt? Gibt es ggf. Schwellenwerte, ab wann ein Risikofaktor für eine Erkrankung vorliegt?

37. Ist die „isolierte Lp(a)-Erhöhung“ als eigenständiger Risikofaktor für die Arteriosklerose wissenschaftlich belegt?

38. Gibt es gemessen an den international festgesetzten Zielwerten eine „isolierte Lp(a)-Erhöhung“ ohne gleichzeitige Cholesterin-Erhöhung?

39. Ist die Erhöhung eines „isolierten Lp(a)-Wertes“ auch dann ein eigenständiger Risikofaktor, wenn durch die Therapie einer Fettstoffwechselstörung die übrigen international festgesetzten Zielwerte erreicht wurden?

Fragen zum therapeutischen Nutzen

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z.B. Studien, wiss. Literatur)

40. Gibt es Grenzwerte, ab wann eine Lp(a)-Erhöhung behandelt werden muss?

41. Anhand welcher Methoden wird die „isolierte Lp(a) Erhöhung“ diagnostiziert und ggf. die Stadien bestimmt?

42. Welche Ziele gelten für die Behandlung der „isolierten Lp(a) Erhöhung“?

43. Wann wird die Apheresebehandlung bei der „isolierten Lp(a)-Erhöhung“ eingesetzt?

44. Ist die Behandlung mit der Apherese alternativ oder additiv anzuwenden?

45. Wie ist der Spontanverlauf der „isolierten Lp(a) Erhöhung“? Ist durch eine Apherese-

Behandlung ein dadurch eventuell erhöhtes Risiko zu senken?

46. Welche Ein-/Ausschlusskriterien gelten für die Apherese bei „isolierter Lp(a) Erhöhung“?
47. Wie ist die Wirksamkeit der Apherese im Hinblick auf die in Frage 11 genannten Ziele belegt? Wie häufig muss die Apherese angewendet (ggf. in welchen Abständen wiederholt) werden, um diese Wirksamkeit zu erreichen?
48. Welche patientenrelevanten Outcomes werden durch die Apherese bei „isolierter Lp(a) Erhöhung“ erreicht?
49. Mit welcher Diagnostik (z.B. Untersuchungstechniken, Apparaten, Gesundheitsskalen) werden die therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) beurteilt?
50. Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der in Frage 10 genannten Diagnostik belegt?
51. Welche Risiken sind mit der Apherese-Behandlung verbunden?

Ergänzende Fragen zur Anwendung

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z.B. Studien, wiss. Literatur)

52. Bitte beschreiben Sie kurz den Ablauf und die technische Charakteristik des Verfahrens.
53. Gibt es verschiedene Verfahren der Apherese bei „isolierter Lp(a)-Erhöhung“, wie werden sie bezeichnet, worin bestehen die Unterschiede und welches ist als optimal anzusehen?
54. Welche diagnostischen und therapeutischen Schritte sind notwendigerweise unmittelbar mit der Durchführung der Apherese bei „isolierter Lp(a)-Erhöhung“ verbunden?
55. Sind die Patienten zur Durchführung der Therapie stationär aufzunehmen (wie lange?) oder kann diese ebenso gut ambulant erbracht werden (unter welchen Bedingungen?)?
56. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z.B. Studien, wiss. Literatur)

57. Welche anderen Methoden stehen zur Behandlung der „isolierten Lp(a) Erhöhung“ grundsätzlich zur Verfügung und nach welchen Kriterien erfolgt die Zuordnung der Patienten zu diesen Verfahren?
58. Wie ist die Wirksamkeit der Apherese bei „isolierter Lp(a) Erhöhung“ im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungsmethoden und/oder im Vergleich zum Spontanverlauf der Erkrankung belegt? Bietet die Apherese Vorteile und wie sind diese belegt?
59. Werden durch den Einsatz der Apherese bei „isolierter Lp(a) Erhöhung“ andere Verfahren obsolet (ggf. teilweise)?

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen (z.B. Studien, wiss. Literatur)

60. Wie hoch sind die unmittelbaren und die beim Behandelnden entstehenden betriebswirtschaftlichen Kosten (Arztkosten, Kosten medizinisches Hilfspersonal, Sachkosten) der Behandlung eines Patienten mit der Apherese bei „isolierter Lp(a) Erhöhung“?
61. Liegen Ihnen Daten oder Studien zu den Gesamtbehandlungskosten oder der Kosteneffektivität vor?

ektivität einer Behandlung obiger Indikationen unter Verwendung der Apherese bei „isolierter Lp(a) Erhöhung“ im Vergleich zur Behandlung mit anderen Therapien vor?

62. Welche Kosten könnten durch den Einsatz der Apherese bei „isolierter Lp(a) Erhöhung“ vermieden werden?

Offenlegung Ihrer Interessen

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Stellungnahme abgeben (z.B. Verband, Institution, Privatperson) und machen Sie Angaben zu Interessen Ihrer Person bzw. der Institution, für die Sie sprechen.

Schlussbemerkung

Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch eine Liste der zitierten Literatur und eine Liste der Anlagen.

5.4 Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas ist im Bericht Themengruppe abgebildet (Abschnitt B, Kapitel 6 und 9.4 der Zusammenfassenden Dokumentation).

5.5 Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 8a SGB V



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 8a SGB V
zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in
Anlage I: Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung

Berlin, 31.03.2008

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 28.02.2008 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss zu einer Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 8a SGB V bezüglich einer Änderung der „Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung“ aufgefordert. Ziel der Richtlinienänderung ist die Hinzufügung der Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung in Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ der Richtlinie.

Die Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung war bislang nicht Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung, da der Nutzenbeleg zu dieser Indikation in der Vergangenheit nicht valide hatte geführt werden können. Ein Antrag der KBV Anfang 2006 hatte eine erneute Befassung des Unterausschusses veranlasst.

Der Unterausschuss kommt zu der Feststellung, dass aufgrund der Seltenheit isolierter Lp(a)-Erhöhungen die Studienlage, die einen Nutzen der Apheresebehandlung mit dem Ziel der Senkung kardiovaskulärer Endpunkte belegen könnte, grundsätzlich als schlecht beschrieben werden müsse. Somit sei der Nutzenbeleg der Apherese bei isolierter Erhöhung der Lp(a) nur auf Grundlage eines Kausalschlusses zu führen, der sich aus wissenschaftlichen Publikationen niedrigerer Evidenzstufen und Expertenmeinungen ableiten ließe. Der Unterausschuss beruft sich insbesondere auf § 20 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA, wonach es bei der Nutzenbewertung bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen unmöglich oder unangemessen sein kann, Studien der höchsten Evidenzstufen durchzuführen oder zu fordern:

§ 20 VerfO: Gesamtbewertung im Versorgungskontext

(2) Der Nutzen einer Methode ist durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe 1 mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch – auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit – zum Schutz der Patienten umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe 1 abgewichen wird. Dafür ist der potentielle Nutzen einer Methode insbesondere gegen die Risiken der Anwendung beim Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen.

Der Unterausschuss kommt in seinem Prüfverfahren zu dem Schluss, dass eine Apheresebehandlung technisch geeignet sei, eine Senkung der erhöhten Lipoproteine im Blut, zu denen auch das Lp(a) gehört, herbeizuführen, und dass die Lp(a)-Apherese zu einer Verminderung der Morbidität und der Mortalität bei isolierter Erhöhung des Lp(a) und progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung) führen könne. Die Lp(a)-Apherese soll daher unter den Voraussetzungen, die in dem vorgelegten Beschlussentwurf näher beschrieben werden, in die vertragsärztliche Versorgung der GKV aufgenommen werden.

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Die Bundesärztekammer nimmt zur Richtlinienänderung wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer begrüßt die vorgesehene Ergänzung der „Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung“ um die Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung. Mangels alternativer medikamentöser Therapiemöglichkeit ist der Beschluss als Erfolg für die Grundversorgung der betroffenen Patienten anzusehen. Die im Detail vorgesehenen Einfügungen in den Richtlinienentwurf sind zweckmäßig; die Bundesärztekammer hat hierzu keine Änderungshinweise.

Wir erlauben uns, an dieser Stelle noch darauf hinzuweisen, dass die in dem bestehenden Richtlinienabschnitt „§ 4 Ergänzende ärztliche Beurteilung“ verwendeten Facharztbezeichnungen nicht der derzeit gültigen Muster-Weiterbildungsordnung entsprechen:

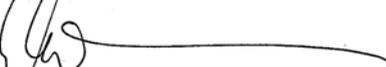
„Der Indikationsstellung zur Apherese bei rheumatoider Arthritis hat eine ergänzende ärztliche Beurteilung des Patienten durch einen Internisten oder Orthopäden voranzugehen, der den Schwerpunkt „Rheumatologie“ führt.“

Nach der derzeit gültigen Muster-Weiterbildungsordnung lauten die korrekten Bezeichnungen:

- a) Facharzt für Innere Medizin und (Schwerpunkt) Rheumatologie,
- b) Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie mit Zusatz-Weiterbildung Orthopädische Rheumatologie.

Sofern diese Bezeichnungen in die Richtlinie übernommen werden, sollte außerdem der Hinweis ergänzt werden, wonach Fachärzte der entsprechenden Fachdisziplinen mit älteren Bezeichnungen, die gemäß den Übergangsbestimmungen weitergeführt werden dürfen, die Anforderungen ebenfalls erfüllen.

Berlin, 31.03.2008



Dr. med. Regina Klakow-Franck, M.A.
Leiterin Dezernat 3

