

Lipoprotein(a)

Ein widerspenstiger Risikofaktor

Epidemiologische und genetische Untersuchungen, randomisierte kontrollierte Studien, Tierversuche und mechanistische Experimente lieferten konsistente Beweise, dass Low Density Lipoproteine (LDL) eine kausale Rolle bei der Pathogenese der Atherosklerose spielen. Sie sind dadurch zu einem vorrangigen Ziel der Prävention von atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen geworden. Doch auch Patienten, die heute empfohlene Zielwerte für LDL-Cholesterin (LDL-C) erreichen, leiden weiterhin an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Wesentliche Strategien zur Senkung dieses Restrisikos zielen auf eine aggressivere Senkung des LDL-C und eine bessere Kontrolle anderer pathogenetischer Risikofaktoren (1). Unter den letzteren hat Lipoprotein(a) (Lp(a); spricht «Lipoprotein klein a»:) besondere Aufmerksamkeit erregt, weil es das mit anderen Risikofaktoren verbundene Risiko, einschliesslich LDL-C (2, 3), verstärkt, die LDL-C-senkende Wirksamkeit von Statinen begrenzt (4) und wahrscheinlich auch eine kausale Rolle bei anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen als der Atherosklerose spielt (5, 6).

Lp(a) ähnelt LDL durch die Anwesenheit eines Moleküls Apolipoprotein B (ApoB) und seines hohen Gehalts an Cholesterin. Es unterscheidet sich von LDL durch die Anwesenheit eines zusätzlichen Apolipoproteins, das als Apo(a) bezeichnet wird und dem Lp(a)-Partikel mehrere einzigartige funktionelle und metabolische Eigenschaften verleiht (5–7):

- ▶ Apo(a) wird nur von Primaten einschliesslich des Menschen sowie vom Igel produziert (5,7)
- ▶ es wird durch das LPA-Gen auf Chromosom 6 kodiert, das sich aus dem Plasminogen-Gen durch Duplikationen entwickelte und das als eines der ersten Gen-Loci in hypothesenfreien genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) als genetische Risiko-Determinante für koronare Herzkrankheit (KHK) aber auch Aortenklappenverkalkung entdeckt wurde (7–9).
- ▶ Wie Plasminogen enthält Apo(a) je eine Kringle-V-Domäne und eine Protease Domäne, die jedoch fibrinolytisch inaktiv ist (5–7).
- ▶ Auch die Kringle-IV-Domäne von Plasminogen ist vorhanden, jedoch mit 10 bis 50 Wiederholungen (5–7). Die genetisch bedingte Anzahl der sogenannten Kringle IV-repeats ist die stärkste Determinante der Lp(a)-Plasmakonzentration, die von wenigen mg/L bis einige g/L reichen kann (5–7,10).
- ▶ Das Vorhandensein einer variablen Anzahl von Kringle IV-Wiederholungen macht die Standardisierung und Vergleichbarkeit von Lp(a) Immunoassays schwierig (11). Als Folge davon weichen die Definitionen eines erhöhten Lp(a) Spiegels zwischen den Autoren je nach verwandtem Assay und untersuchter Population ab. Ideale Assays verwenden Antikörper, die spezifisch



**Prof. Dr. med.
Arnold von Eckardstein**
Zürich

eine Kringle-IV-Domäne erkennen, welche nur einmal in jeder Apo(a) Isoform vorliegt. Nur solche Isoform-unempfindlichen Immunoassays erlauben die Bestimmung der molaren Lp(a)-Partikel-Konzentration (11). Die am häufigsten verwandten cut-offs betragen 75 nmol/L (300 mg/L) oder 120 nmol/L (500 mg/L).

- ▶ Lp(a) ist mit oxidierten Phospholipiden angereichert (6)
- ▶ Lp(a) wird ausschliesslich in der Leber produziert, die Apo(a) und ApoB-haltige Lipoproteine separat sezerniert. Nach heutigem Modell erfolgt die endgültige Assemblierung von Lp(a) extrazellulär durch kovalente Bindung von Apo(a) mit ApoB (12).
- ▶ Der Katabolismus von Lp(a) ist nicht gut aufgeklärt. Besonders der endozytische Rezeptor, der Lp(a) aus der Zirkulation entfernt, ist Thema kontroverser Debatten (13). Die Anwesenheit von Apo(a) und vielleicht auch von PCSK9 in Lp(a) behindert bzw. begrenzt die Entfernung von Lp(a) durch den LDL-Rezeptor. Mehrere andere endozytische Rezeptoren wurden als Kandidaten für die Entfernung von Lp(a) genannt, nämlich das LDL-Rezeptor-related Protein 1, der VLDL-Rezeptor, der Scavenger-Rezeptor B1 und zuletzt der Plasminogen-Rezeptor KT (PlgRKT) (13, 14). Im Gegensatz zu den Lipoproteinrezeptoren, welche den gesamten Lp(a)-Partikel in den lysosomalen Abbau dirigieren, soll PlgRKT den Lp(a)-Partikel in einen subzellulären Weg steuern, der zwar zum Abbau der Lipide und des ApoB führt, aber auch die Resekretion des Apo(a) ermöglicht. Dieses würde dann mit einem anderen LDL-Partikel re-assoziiieren und ein neues Lp(a)-Partikel bilden.

Es gibt viele Hinweise darauf, dass Lp(a) ein kausaler Risikofaktor für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen ist (5–7, 10)

- ▶ Viele Studien fanden erhöhte Lp(a) Plasmaspiegel signifikant und unabhängig von anderen Risikofaktoren mit erhöhten Risiken für KHK, ischämischem Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit assoziiert (1–3, 5–7, 10, 15). Beim Zusammenreffen von erhöhtem Lp(a) mit anderen Risikofaktoren, z.B. Hypercholesterinämie, steigt das Risiko überproportional an.
- ▶ Mehrere Studien und eine Metaanalyse hiervon fanden zudem eine signifikante Assoziation von erhöhten Lp(a)-Spiegeln mit dem Risiko einer venösen Thromboembolie (16). In diesem Fall potenziert Lp(a) das Risiko von anderen thrombophilen Risikofaktoren (17, 18).
- ▶ Die Anzahl der Kringle-IV-Wiederholungen und damit Grösse der Apo(a) Isoformen korreliert invers sowohl mit der Plasma-

konzentration von Lp(a) als auch mit dem kardiovaskulären Risiko (7). Diese und andere Polymorphismen des LPA-Gens sind mit Risiken für Herzinfarkt und Schlaganfall aber auch Aortenklappenverkalkung assoziiert (5–7, 10) und sind das derzeit stärkste Argument für die kausale Rolle von Lp(a) in der Pathogenese dieser Erkrankungen. Die genetische Assoziation von LPA und damit die kausale Verknüpfung von erhöhten Lp(a)-Spiegeln mit venöser Thromboembolie sind hingegen umstritten (10, 19, 20)

- ▶ Transgene Mäuse, in denen humanes Apo(a) und humanes ApoB überexprimiert werden, bilden Lp(a) Partikel und entwickeln eine Atherosklerose (21)
- ▶ In vitro übt Lp(a) mehrere atherogene, thrombogene und entzündliche Eigenschaften aus, welche die Kausalität von Lp(a) bei der Pathogenese atherothrombotischer, aber auch venöser thrombotischer Erkrankungen biologisch plausibel machen (6, 22).

Noch sind die therapeutischen Optionen zur Senkung der Lp(a)-Spiegel sehr begrenzt, aber neue Wirkstoffentwicklungen sehen sehr vielversprechend aus:

- ▶ Interventionen in Lebensstil oder Ernährung haben keine oder minimale Auswirkungen auf Lp(a)-Spiegel
- ▶ die Lp(a) Konzentration steigt in der Menopause, nach Kastration und bei Hypothyreose. Sie sinkt unter Substitution von Östrogenen, Testosteron bzw. Thyroxin. Allerdings übersetzten sich die etwa 20% senkenden Effekte der Sexualhormone nicht in eine Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen. Thyreomimetika, die auch Lp(a) um 20% senken, werden noch untersucht (23).
- ▶ Statine haben keine signifikanten Auswirkungen auf Lp(a)-Spiegel, entweder weil Lp(a) nicht durch den LDL-Rezeptor-Weg katabolisiert wird oder weil Lp(a) PCSK9 transportiert, das dem Statineffekt entgegenwirkt (23, 24). Sehr stark erhöhte Lp(a)-Spiegel sind sogar ein Grund für eine verminderte LDL-Cholesterin-Senkung unter Statinbehandlung, da das Cholesterin von Lp(a) zum gemessenen oder berechneten LDL-Cholesterin beiträgt, aber nicht durch Statine (4) gesenkt wird. Zum Beispiel trägt eine Lp(a)-Plasmakonzentration von 600 mg/L schätzungsweise 0,5 mmol/L «statin-resistentes» LDL-Cholesterins bei.
- ▶ Nikotinsäure senkt Lp(a) um etwa 25%, vermutlich durch Hemmung der Lp(a)-Produktion. Trotz ihrer positiven Effekte auf Lp(a) sowie auf LDL-C, HDL-C und Triglyceride fanden randomisierte kontrollierte Studien keine klinische Wirksamkeit der Nikotinsäure, das kardiovaskuläre Risiko über die Statinbehandlung hinaus zu reduzieren (5, 6, 23).
- ▶ Fibrate haben keinen Einfluss auf Lp(a) (23).
- ▶ Arzneimittel, welche die Produktion von ApoB-haltigen Lipoproteinen stören, nämlich Inhibitoren von mikrosomalem Transferprotein und ApoB-antisense erniedrigen Lp(a)-Spiegel um ca. 25%. Diese Medikamente sind jedoch nur für die Behandlung von homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (5, 6, 23) zertifiziert.
- ▶ Inhibitoren von PCSK9 – Alirocumab und Evolocumab – senken Lp(a) um ca. 25% (5, 6, 23). Es ist nicht bekannt, ob dieser Effekt zur Senkung des Herz-Kreislauf-Risikos durch PCSK9-Inhibitoren beiträgt. Dies kann von dem Mechanismus abhängen, mit dem PCSK9 die Lp(a)-Spiegel senkt. Alirocumab soll den Katabolismus von Lp(a) verstärken (25). Ob dies hilfreich ist, hängt von dem Mechanismus ab (13). Es wurde vorgeschlagen, dass die Lp(a)-Entfernung durch Bindung der anti-PCSK9-Antikörper an das durch Lp(a) transportierte PCSK9 und anschliessende

Entfernung der Immunkomplexe in Makrophagen (26) verstärkt wird. Ein solcher Weg könnte auch Risiken bergen.

- ▶ Interessanterweise senken CETP-Inhibitoren die Lp(a)-Spiegel um bis zu 50%, wiederum durch einen noch unbekanntem Mechanismus. Die Anacetrapib-Studie wird zeigen, ob sich dies in einen klinischen Nutzen umsetzt (23).
- ▶ Derzeit kann Lp(a) nur durch LDL-Apherese oder Lp(a)-Apherese effektiv und sicher entfernt werden. Diese Interventionen senken die Lp(a)-Spiegel um bis zu 60% bzw. 80% (25, 26). Eine kürzlich veröffentlichte Register-Studie von 170 KHK-Patienten berichtete eine signifikant reduzierte Ereignisrate während fünf Jahren nach Beginn der Lp(a) Apherese im Vergleich zu den zwei Jahren vor dem Beginn der Lp(a) Apherese (29).
- ▶ Vor kurzem wurde eine antisense-Therapie entwickelt, um spezifisch Plasmaspiegel von Lp(a) zu senken (6, 23, 30). Die jüngste Generation von Antisense-Oligonukleotiden, die gegen Apo(a)-mRNA gerichtet sind, senkt die Lp(a) –Spiegel um bis zu 90% (30). Ausser lokaler Reaktionen auf die Injektion war bei 62 Patienten innerhalb der etwa 100-tägigen Nachuntersuchung (30) keine behandlungsbedingte Nebenwirkung aufgetreten.

Zusammengefasst ist Lp(a) ein sehr wahrscheinlich kausaler Risikofaktor und damit ein therapeutisches Ziel für die primäre und sekundäre Prävention von mehreren Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Da bislang keine wirksame Lp(a) senkende Therapie verfügbar ist, werden Lp(a)-Plasmaspiegel in der täglichen Praxis eher selten bestimmt. Doch schon jetzt hat die Kenntnis des Lp(a)-Spiegels einen klinischen Nutzen, wie unten in der «Take-Home Message» ausgeführt ist.

Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein

Institut für Klinische Chemie
 Universität und Universitätsspital Zürich
 Rämistrasse 100, 8091 ZÜRICH
 arnold.voneckardstein@usz.ch

Interessenskonflikt: Der Autor ist Vorstandsmitglied der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie sowie der European Atherosclerosis Society, auf deren Empfehlungen Bezug genommen wird. Er hat zudem Honorare für Beratungen und Vorträge von Amgen, Merck Sharpe and Dohme sowie Sanofi-Aventis erhalten.

Take-Home Message

- ◆ Hohe Lp(a)-Spiegel erhöhen das durch konventionelle Risikofaktoren vermittelte Risiko (1–3, 10, 13) und können daher dazu beitragen, Behandlungsentscheidungen für eine frühere oder intensivere hypolipidämische Behandlung zu treffen (1, 5, 6, 23).
- ◆ Sehr stark erhöhte Lp(a)-Spiegel können Ursache für eine schwache LDL-Cholesterin-Senkung bei Statinbehandlung sein, da das Cholesterin von Lp(a) zum gemessenen oder berechneten LDL-Cholesterin beiträgt, aber nicht durch Statine beeinflusst wird (4).
- ◆ Lp(a) sollte als ätiologischer Faktor atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen (5, 6, 10) aber auch venöser thromboembolischer Ereignisse (17–19) in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten, bei denen der frühe Beginn, das Fortschreiten der Erkrankung oder das Wiederauftreten von Ereignissen durch die klassischen Risikofaktoren nicht gut erklärt ist.
- ◆ Bei Patienten mit fortschreitender oder refraktärer Herz-Kreislauf-Erkrankung trotz optimaler oder maximal möglicher Kontrolle der traditionellen Risikofaktoren kann ein hoher Plasmaspiegel von Lp(a) als Indikation für die Lp(a)- oder LDL-Apherese dienen (27, 28) und vielleicht in der Zukunft für den Einsatz von Anti-Apo(a) Antisense-Oligonukleotiden (6, 30).

Literatur:

1. Reith C, Armitage J. Management of residual risk after statin therapy. *Atherosclerosis*. 2016 Feb;245:161-70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.018. Epub 2015 Dec 13. Review. PubMed PMID: 26722833.
2. 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 Feb;37(2):434-9. PubMed PMID: 11216959.
3. Verbeek R, Sandhu MS, Hovingh GK, Sjouke B, Wareham NJ, Zwinderman AH, Kastelein JJ, Khaw KT, Tsimikas S, Boekholdt SM. Lipoprotein(a) Improves Cardiovascular Risk Prediction Based on Established Risk Algorithms. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 21;69(11):1513-1515. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.017. PubMed PMID: 28302296
4. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. 'LDL-C'=LDL-C+Lp(a)-C: implications of achieved ultra-low LDL-C levels in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 era of potent LDL-C lowering. *Curr Opin Lipidol*. 2015 Jun;26(3):169-78. doi: 10.1097/MOL.0000000000000171. Review. PubMed PMID: 25943842
5. Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, Mach F. Lipoprotein(a): the revenant. *Eur Heart J*. 2017 Feb 17. doi: 10.1093/eurheartj/ehx033. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28329241.
6. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 14;69(6):692-711. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.042. Review. PubMed PMID: 28183512.
7. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2016 Aug;57(8):1339-59. doi: 10.1194/jlr.R067314. Epub 2016 Apr 13. PubMed PMID: 27074913; PubMed central PMCID: PMC4959873.
8. Trégouët DA, König IR, Erdmann J, Munteanu A, Braund PS, Hall AS, Grosshennig A, Linsel-Nitschke P, Perret C, DeSurenain M, Meitinger T, Wright BJ, Preuss M, Balmforth AJ, Ball SG, Meisinger C, Germain C, Evans A, Arveiler D, Luc G, Ruidavets JB, Morrison C, van der Harst P, Schreiber S, Neureuther K, Schäfer A, Bugert P, El Mokhtari NE, Schrezenmeir J, Stark K, Rubin D, Wichmann HE, Hengstenberg C, Ouwehand W; Wellcome Trust Case Control Consortium.; Cardiogenetics Consortium., Ziegler A, Tiret L, Thompson JR, Cambien F, Schunkert H, Samani NJ. Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2009 Mar;41(3):283-5. doi: 10.1038/ng.314. Epub 2009 Feb 8. PubMed PMID: 19198611.
9. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, Kerr KF, Pechlivanis S, Budoff MJ, Harris TB, Malhotra R, O'Brien KD, Kamstrup PR, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Allison MA, Aspelund T, Criqui MH, Heckbert SR, Hwang SJ, Liu Y, Sjogren M, van der Pals J, Kälsch H, Mühleisen TW, Nöthen MM, Cupples LA, Caslake M, Di Angelantonio E, Danesh J, Rotter JJ, Sigurdsson S, Wong Q, Erbel R, Kathiresan S, Melander O, Gudnason V, O'Donnell CJ, Post WS; CHARGE Extracoronary Calcium Working Group.. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013 Feb 7;368(6):503-12. doi: 10.1056/NEJMoa1109034. PubMed PMID: 23388002; PubMed Central PMCID: PMC3766627.
10. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016 Nov;57(11):1953-1975. Epub 2016 Sep 27. Review. PubMed PMID: 27677946; PubMed
11. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res*. 2016 Apr;57(4):526-37. doi: 10.1194/jlr.R061648. Epub 2015 Dec 4. Review. PubMed PMID: 26637278; PubMed Central PMCID: PMC4808779
12. Kostner KM, Kostner GM. Lipoprotein (a): a historical appraisal. *J Lipid Res*. 2017 Jan;58(1):1-14. doi: 10.1194/jlr.R071571. Epub 2016 Nov 7. Review. PubMed PMID: 27821413; PubMed Central PMCID: PMC5234731.
13. Yeang C, Gordts PL, Tsimikas S. Novel Lipoprotein(a) Catabolism Pathway via Apolipoprotein(a) Recycling: Adding the Plasminogen Receptor PlgR(KT) to the List. *Circ Res*. 2017 Mar 31;120(7):1050-1052. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310700. PubMed PMID: 28360338.
14. Sharma M, Redpath GM, Williams MJA, McCormick SPA Recycling of apolipoprotein(a) after PlgRKT-mediated endocytosis of lipoprotein(a). *Circ Res*. 2017;120:1091-1102. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310272
15. Li S, Wu NQ, Zhu CG, Zhang Y, Guo YL, Gao Y, Li XL, Qing P, Cui CJ, Xu RX, Sun J, Liu G, Dong Q, Li JJ. Significance of lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia and coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2017 Mar 18;260:67-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.021. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28351002.
16. Dentali F, Gessi V, Marcucci R, Gianni M, Grandi AM, Franchini M. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. *Semin Thromb Hemost*. 2017 Mar 27. doi: 10.1055/s-0036-1598002. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28346964.
17. Nowak-Göttl U, Junker R, Hartmeier M, Koch HG, Münchow N, Assmann G, von Eckardstein A. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation*. 1999 Aug 17;100(7):743-8. PubMed PMID: 10449697.
18. Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W, von Eckardstein A, Kosch A, Nohe N, Schoebess R, Ehrenforth S; Childhood Thrombophilia Study Group.. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood*. 2001 Feb 15;97(4):858-62. PubMed PMID: 11159508.
19. Sticchi E, Magi A, Kamstrup PR, Marcucci R, Prisco D, Martinelli I, Mannucci PM, Abbate R, Giusti B. Apolipoprotein(a) Kringle-IV Type 2 Copy Number Variation Is Associated with Venous Thromboembolism. *PLoS One*. 2016 Feb 22;11(2):e0149427. doi: 10.1371/journal.pone.0149427. eCollection 2016. PubMed PMID: 26900838; PubMed Central PMCID: PMC4762703.
20. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetic evidence that lipoprotein(a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Jul;32(7):1732-41. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.248765. Epub 2012 Apr 19. PubMed PMID: 22516069.
21. Yeang C, Cotter B, Tsimikas S. Experimental Animal Models Evaluating the Causal Role of Lipoprotein(a) in Atherosclerosis and Aortic Stenosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016 Feb;30(1):75-85. doi: 10.1007/s10557-015-6634-1. Review. PubMed PMID: 26780907.
22. Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J Lipid Res*. 2016 May;57(5):745-57. doi: 10.1194/jlr.R060582. Epub 2015 Dec 8. PubMed PMID: 26647358; PubMed Central PMCID: PMC4847635.
23. van Capelleveen JC, van der Valk FM, Stroes ES. Current therapies for lowering lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2016 Sep;57(9):1612-8. doi: 10.1194/jlr.R053066. Epub 2015 Dec 4. Review. PubMed PMID: 26637277; PubMed Central PMCID: PMC5003159.
24. Tavori H, Christian D, Minnier J, Plubell D, Shapiro MD, Yeang C, Giunzoni I, Croyal M, Duell PB, Lambert G, Tsimikas S, Fazio S. PCSK9 Association With Lipoprotein(a). *Circ Res*. 2016 Jun 24;119(1):29-35. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308811. Epub 2016 Apr 27. PubMed PMID: 27121620; PubMed Central PMCID: PMC4920709.
25. Reyes-Soffer G, Pavlyha M, Ngai C, Thomas T, Holleran S, Ramakrishnan R, Karmally W, Nandakumar R, Fontanez N, Obunike J, Marcovina SM, Lichtenstein AH, Matthan NR, Matta J, Marroccia M, Becue F, Poitiers F, Swanson B, Cowan L, Sasiela WJ, Surks HK, Ginsberg HN. Effects of PCSK9 Inhibition With Alirocumab on Lipoprotein Metabolism in Healthy Humans. *Circulation*. 2017 Jan 24;135(4):352-362. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025253. Epub 2016 Dec 16. PubMed PMID: 27986651.
26. Shapiro MD, Fazio S. From Lipids to Inflammation: New Approaches to Reducing Atherosclerotic Risk. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):732-49. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306471. Review. PubMed PMID: 26892970.
27. Waldmann E, Parhofer KG. Lipoprotein apheresis to treat elevated lipoprotein(a). *J Lipid Res*. 2016 Oct;57(10):1751-1757. Epub 2016 Feb 17. Review. PubMed PMID: 26889050; PubMed Central PMCID: PMC5036372.
28. Moriarty PM. Lipoprotein apheresis: present and future uses. *Curr Opin Lipidol*. 2015 Dec;26(6):544-52. doi: 10.1097/MOL.0000000000000234. Review. PubMed PMID: 26780007.LDL apheresis and effects
29. Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spithoever R, Heutling D, Breitenberger P, Leebmann J, Lehmacher W, Kamstrup PR, Nordestgaard BG, Maerz W, Noureen A, Schmidt K, Kronenberg F, Heibges A, Klingel R; Pro(a)LiFe-Study Group. Lipoprotein Apheresis for Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Disease: Prospective 5 Years of Follow-Up and Apolipoprotein(a) Characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Sep;36(9):2019-27. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307983. Epub 2016 Jul 14. PubMed PMID: 27417585.
30. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, Marcovina SM, Hughes SG, Graham MJ, Crooke RM, Crooke ST, Witztum JL, Stroes ES, Tsimikas S. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet*. 2016 Nov 5;388(10057):2239-2253. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31009-1. Epub 2016 Sep 21. PubMed PMID: 27665230.