

State of the Art: Lipoproteinapherese

Ulrike Schatz¹, Volker J. J. Schettler², Ulrich Julius¹

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

²Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR



Vortrag
und Foliensatz
zum Thema



Die Lipoproteinapherese (LA) ist die Ultima Ratio bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten im Rahmen einer Sekundärprävention, nachdem Lebensstilmaßnahmen und eine maximale Pharmakotherapie das Auftreten neuer atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse nicht verhindern konnten bzw. die Zielwerte für das LDL-Cholesterin nicht erreicht wurden. In diesem Artikel werden die Studienlage, klinische praktische Erfahrungen sowie die Zukunft der LA vor dem Hintergrund der rasanten Entwicklung neuer Pharmakotherapien zusammengefasst und diskutiert.

In den 80er-Jahren des vorigen Jahrhunderts waren die medikamentösen Möglichkeiten zur Behandlung der Hypercholesterinämie (HCH) noch sehr begrenzt. Patienten mit ausgeprägter HCH verstarben häufig frühzeitig (Prä-Statin-Ära). In der BRD, in Japan und Russland erfolgten Innovationen zur spezifischen extrakorporalen Entfernung atherogener Lipoproteine, nachdem in Großbritannien Thompson bereits seit den 60er-Jahren bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) einen Plasmaaustausch durchgeführt hatte [1, 2]. Im Gegensatz zum Plasmaaustausch erfordern die heutigen Lipoproteinapherese-Verfahren (LA-Verfahren) keinen Einsatz von Fremdproteinen. Weltweit ist Deutschland mit 4206 Patienten, die mit LA behandelt werden, führend [3]. Weitaus weniger Behandlungen erfolgen in den USA (ca. 200 Patienten), Großbritannien (ca. 90 Patienten), Österreich, der Schweiz, Tschechien, Frankreich, Italien und Russland.

Der Begriff Apherese kommt aus dem Griechischen und bedeutet „wegnehmen“. Mit diesem extrakorporalen Verfahren werden atherogene Lipoproteine aus dem Blut entfernt. Die moderne LA beruht auf den drei Grundprinzipien Präzipitation, Adsorption, Filtration. Man unterscheidet Vollblutverfahren von plasmabehandelnden Verfahren. Eine Übersicht über alle LA-Verfahren gibt **Abb. 1**. Die Behandlung erfolgt in Deutschland in aller Regel 1-mal wöchentlich, teilweise alle 2 Wochen und im Einzelfall auch 2-mal wöchentlich, meist über 2 großlumige periphervenöse Zugänge, in wenigen Fällen über arteriovenöse Shunts und in Ausnahmefällen über Demerskatheter. Die Häufigkeit von Shunt-Anlagen variiert stark – bei den Zentren der Autoren sind es Ausnahmefälle, während manche Dialysepraxen häufiger mit Shunts arbeiten. Systematische Daten zur Häufigkeit gibt es nicht. Es wird gefordert, dass LDL-Cholesterin (LDL-C) innerhalb von max. 6 Stunden um mind. 60 % abgesenkt werden soll. In der Regel

ABKÜRZUNGEN

| | |
|---------------|---|
| ASCVDE | atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse |
| DLAR | Deutsches Lipoproteinapherese-Register |
| FH | familiäre Hypercholesterinämie |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| HCH | Hypercholesterinämie |
| HDL-C | HDL-Cholesterin |
| HoFH | homozygote familiäre Hypercholesterinämie |
| HTG | Hypertriglyzeridämie |
| IMV | Interval Mean Values |
| KV | Kassenärztliche Vereinigung |
| LA | Lipoproteinapherese |
| LDL-C | LDL-Cholesterin |
| Lp(a) | Lipoprotein(a) |
| STEMI | ST-Hebungsinfarkt |
| TG | Triglyzeride |

dauert eine Behandlung ca. 3 Stunden. Auch die Triglyzeride (TG) werden mit abgesenkt und bei den Filtrationsmethoden geringfügig HDL-Cholesterin (HDL-C), wobei hier besonders die atherogenen Subfraktionen von HDL eliminiert werden [4].

Der Begriff „Lipidapherese“ sollte nicht mehr verwendet werden, da keine Delipidierung erfolgt. Korrekt ist der Begriff „Lipoprotein-Apherese“. Die Antikoagulation erfolgt entweder mit Heparin, Citrat (ACD-A) oder Heparin + Citrat. Es wurden keine signifikanten Unterschiede der Absenkungsraten unter Citrat- oder Heparin-Antikoagulation beobachtet. Entscheidend für die Wahl des Antikoagulans ist die Verträglichkeit für den individuellen Patienten. Insgesamt sollten auch in kleinen Zentren möglichst mindestens 2 verschiedene Verfahren zur Verfügung stehen, um bei (seltenen) Unverträglich-

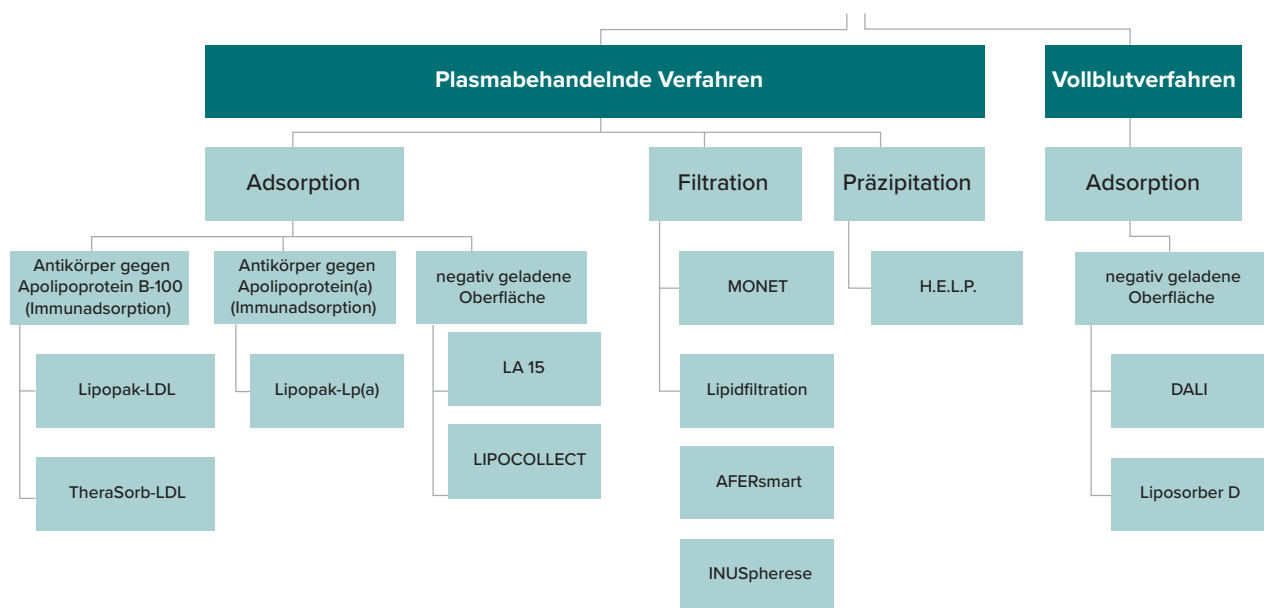


Abb. 1 Übersicht über die Lipoproteinapherese-Verfahren. H.E.L.P. = Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation; MO-NET = Membrane Filtration Optimized Novel Extracorporeal Treatment; DALI = Direct Adsorption of Lipoproteins.

keiten oder unzureichender Effektivität Alternativen anbieten zu können. Sonst gibt es keine Differenzialindikation für den Einsatz bestimmter LA-Methoden, da bei sachgerechter Verwendung die akuten Absenkungsraten von LDL-C und Lipoprotein(a) – Lp(a) – weitgehend vergleichbar sind [5].

Indikation

Die LA ist die Ultima Ratio nach Ausschöpfung aller Lebensstil- und medikamentösen Maßnahmen. Mit Ausnahme der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) wird sie in aller Regel nur im Rahmen der Sekundärprävention eingesetzt. Die zugelassenen Indikationen in Deutschland sind **Abb. 2** zu entnehmen. Hierzulande können nur Nephrologen oder Transfusionsmediziner die Genehmigung zur Durchführung einer LA, nach Antrag an die Kassenärztliche Vereinigung (KV), erhalten. Ende 2020 hatten 1286 Ärzte diese Erlaubnis [3]. Genauere Informationen bezüglich aller Indikationen der Apherese, der Verfahren und Methodik sind dem „Standard der therapeutischen Apherese 2019“ der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. zu entnehmen [6]. Laut der offiziellen Statistik der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für Ende 2020 waren 95 Patienten mit HoFH, 1663 mit schwerer HCH und 2448 mit isolierter Erhöhung von Lp(a) in extrakorporaler Behandlung [3]. **Abb. 3** zeigt, was isolierte Lp(a)-Erhöhung bedeutet. Die LA muss von dem die LA durchführenden Arzt beantragt werden, kardiologische, angiologische Befunde sowie exakt aufgeführte Laborwerte mit jeweils dazugehöriger, präziser Therapie sind über die Zeitachse aufzuführen und dann mit einem lipidologischen Gutachten zu bewerten. Apherese-Kommissionen bei den örtlichen Verwaltungen der KV überprüfen dann anonymisiert die Indikation und geben den Kassen Empfehlungen über Zustimmung oder Ablehnung der Therapie. Der Antrag auf Kostenübernahme dieser Therapie ist jährlich neu zu stellen (**Abb. 4**). Seit dem Einsatz von PCSK9-Inhibitoren konnte bei vielen Patienten, welche wegen reiner HCH apheresiert wurden, entweder die LA ganz beendet werden oder es konnte zumindest ihr LA-Intervall verlängert werden.

HINTERGRUNDWISSEN

Unterschiedliche Lp(a)-Werte führen oft zu Verwirrung bei Patienten und behandelnden Ärzten, insbesondere bei der Frage nach einer Apherese-Indikation. Lipoprotein(a)-Konzentrationen werden entweder als Masse (mg/dl oder mg/l) oder als Partikelzahl (nmol/l) angegeben. Aufgrund der ausgeprägten Größenvariabilität ist keine direkte Umrechnung möglich. Meist wird bei der Abschätzung mg/dl zu nmol/l ein Faktor von 2,5 zugrunde gelegt. Erschwert wird die Vergleichbarkeit auch dadurch, dass unterschiedliche Labore verschiedene Messmethoden anwenden, was auch zur Variabilität beiträgt.

Fallstricke bei Apherese-Genehmigungsverfahren können sein, dass verschiedene Apherese-Kommissionen und die Antragsteller den Begriff „Progress“ unterschiedlich definieren – ebenso wie die Parameter „Zielwerterreichung“ und „Medikamentenunverträglichkeit“. Dies hat z. T. aufwendige Diskussionen mit den Kommissionen zur Folge.

Merke

Eine LA ist bei Lp(a)-Erhöhung > 60 mg/dl (> 120 nmol/l) nur bei progredienten kardiovaskulären Komplikationen zugelassen – trotz des Anspruchs einer möglichst optimalen Einstellung aller weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere der LDL-C-Zielwerterreichung.

Verträglichkeit

Generell gilt die LA als eine sehr gut verträgliche Therapie [7, 8]. Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen Punktionskomplikationen, Blutdruckabfälle, Elektrolytstörungen (z. B. Hypokalziämie), längerfristig ein Eisenmangel mit oder ohne Anämie (mit dann Eisensubstitution während der Therapie) und nur teilweise ein vorübergehend leicht verminderter Allgemeinzustand am Behandlungstag [7]. Die meisten Nebenwirkungen lassen sich rasch und einfach beheben. Anders als bei der Dialyse erscheint die Lebensqualität der LA-Patienten nicht wesentlich reduziert – jedoch stellt die Behandlung einen zeitlichen Aufwand dar und z. T. können

Indikationen für die Lipoproteinapherese in Deutschland

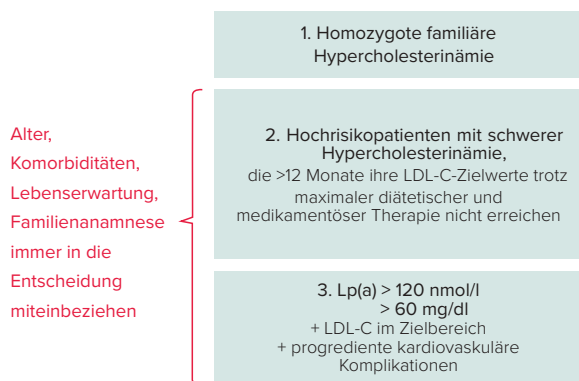


Abb. 2 Indikationen für eine Lipoproteinapherese in Deutschland. Lp (a): Lipoprotein(a); LDL-C: LDL-Cholesterin [nach Daten aus Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung aktuelle Fassung BAnz AT 08.04.2013 B7 (G-BA 2018)].

auch die wöchentlichen Punktionen die Patienten belasten. In Einzelfällen muss die Apherese bei Zugangsproblemen (keine Möglichkeiten mehr zur AV-Fistel-Anlage) auch beendet werden. Shunt-Komplikationen sind bei LA jedoch seltener als bei Dialysepatienten, da die Frequenz der Punktionen deutlich seltener ist und mit weitaus niedrigeren Flussgeschwindigkeiten therapiert wird.

Cave

ACE-Hemmer sind bei Vollblut-LA-Verfahren kontraindiziert (Aktivierung des Bradykinin-Kallikrein-Systems → Schockgefahr!) – Sartane sind möglich. Antihypertensiva sollten am Behandlungstag jedoch pausiert oder zumindest die Dosis reduziert werden, um Blutdruckabfällen während der Behandlung entgegenzuwirken.

Kontraindikationen gegen den Beginn oder die Fortführung einer LA-Therapie sind in der Box „Zusatzinfo“ aufgeführt.

ZUSATZINFO

Kontraindikationen einer Lipoproteinapherese-Therapie (modifiziert nach [9])

- kein Venenzugang (keine Möglichkeit zur AV-Fistel-Anlage mehr)
- schwere Herzinsuffizienz, maligne Herzrhythmusstörungen
- therapieresistente Hypotonie
- mangelnde Compliance
- maligner Tumor mit schlechter Prognose
- absehbar sehr kurze Lebenserwartung
- schwere psychische oder intellektuelle Beeinträchtigung
- schwere, nicht eingestellte psychiatrische Erkrankung

Effektivität – klinische Lipoproteinapherese-Erfahrungen und Evidenz laut Studienlage

Neben der Hauptwirkung der Absenkung von Lipoproteinen im Blut sind auch viele pleiotrope Effekte der LA beschrieben: antiinflammatorische, rheologische und teils immunologische Effekte [10], welche in **Tab. 1** zusammengefasst sind. Auch diese tragen nach heutigem Kenntnisstand wesentlich zu den positiven Effekten der Therapie bei – allen voran aber auch die wöchentlichen ärztlichen Visiten der LA-Patienten, wo Anpassungen der Antihypertensiva, der Antidiabetika, der begleitenden Lipidmedikation sowie die Sicherstellung der weiteren Rauchkarenz und die stetige Motivation zu Lebensstilmaßnahmen generell erfolgen. Dazu wird durch die regelmäßigen Laborkontrollen und Gespräche mit Ärzten und Pflegepersonal auch eine konsequente Medikamenteneinnahme gewährleistet. Es erfolgt auch eine psychische Unterstützung der Patienten in Problemsituationen durch Pflegepersonal und Ärzte. In der Summe macht diese ganz enge Betreuung durch Pflegepersonal und Ärzte einen großen Unterschied zur einfachen ambulanten Therapie mit weit größeren Vorstellungsabständen und weitaus weniger Zeit in der täglichen Routine aus.

Prinzipiell wird die lipidsenkende Pharmakotherapie, soweit sie vertragen wird, während der LA-Therapie fortgesetzt bzw. stetig optimiert. Dies wird auch von den Apherese-Kommis-

Tab. 1 Effekte einer Lipoproteinapherese [10].

| Antiinflammatorisch | Antiatherogen | Antithrombotisch |
|---|---|--------------------------------------|
| periphere endotheliale Progenitorzellen ↑ | Bindung von Endothelzellen ↓ | Aktivierung von Plasminogen ↓ |
| Makrophagen IL-8-Expression ↓ | Adhäsionsmoleküle ↓ | Fibrinabbau ↑ |
| Monozyten/Zytokinausschüttungen ↓ | Proteoglykan-Matrix-Bindung ↓ | PAI-1-Expression in Endothelzellen ↓ |
| Monozyten/Chemotaxis und Transmigration ↓ | Bildung von nekrotischen Kernen ↓ | Ansprechbarkeit der Thrombozyten ↓ |
| oxidierte Lipide ↓ | Verkalkung von Läsionen ↓ | Blutfließeigenschaften ↑ |
| T-Helferzell-Aktivitäten ↓ | glatte Muskelzellproliferation ↓ | Mikrozirkulation ↑ |
| C-reaktives Protein und IL-6 ↓ | aktivierte Leukozyten-Zelladhäsionsmoleküle ↓ | |
| | → Reduktion der Cholesterinlast | |
| | → Rückbildung des Lipidkerns | |
| | → Rückbildung von Xanthomen | |

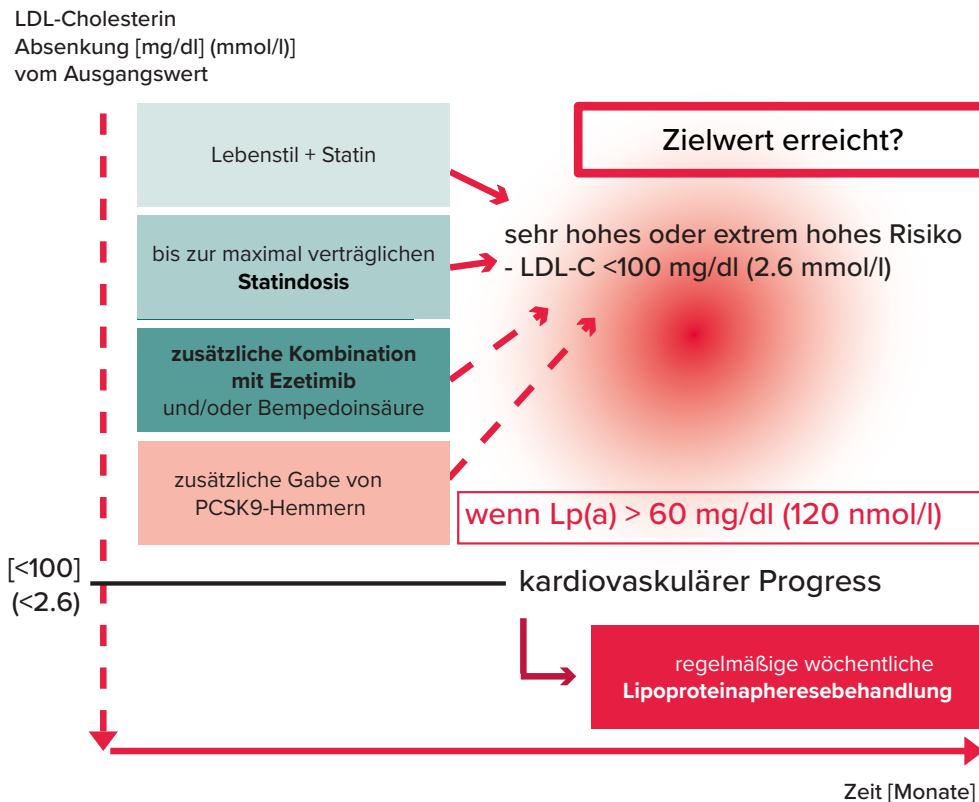


Abb. 3 Vorgehen bei Lp(a)-Erhöhung. Lp(a): Lipoprotein(a); LDL-C: LDL-Cholesterin.

sionen der jeweilig zuständigen KV gefordert. Bei Patienten, deren LDL-C-Konzentrationen unter oraler Therapie und trotz LA über den Zielwerten vor Therapie jeweils liegen, wird die zusätzliche Verordnung von PCSK9-Hemmern erwogen, sofern diese nicht schon besteht (Antikörper Alirocumab und Evolocumab oder siRNA-Inclisiran). Dieses Prozedere erfolgt insbesondere bei Patienten, die trotz der extrakorporalen Therapie neue atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse (ASCVDE) zeigen. Bei einzelnen Patienten, deren LDL-C-Werte durch die Injektionstherapie drastisch gesenkt werden und deren Gefäßsituation stabil ist, kann die LA-Therapie ausgesetzt werden. Bei anderen Patienten können die Intervalle der LA-Sitzungen verlängert werden (s. u.). In solchen Fällen ist eine sorgfältige kardiologische/angiologische Überwachung dringend anzuraten.

Zur Beurteilung der Effektivität der LA werden folgende Hauptkriterien eingesetzt:

- Absenkung von LDL-C und Lp(a). Neben den akuten Reduktionen (Vergleich vor und nach einer LA-Sitzung) hat sich der Effekt in Relation zu den Lipidkonzentrationen vor der ersten LA-Sitzung bei den Patienten bewährt. Da die Lipide in den Tagen nach der LA wieder ansteigen, wird die Berechnung von Interval Mean Values (IMV) empfohlen (die die Belastung durch die Lipide auf den Organismus widerspiegeln). **Abb. 5** gibt Daten aus Dresden wieder. Beim Vergleich der Absenkungsraten für LDL-C und Lp(a) ist nicht zu übersehen, dass die LA bezüglich Lp(a) effektiver ist. Dies ist auch darauf zurückzuführen, dass Lp(a) eine langsamere Wiederanstiegskinetik hat als LDL-C. Damit fällt der Prä-Apherese-Wert bei regelmäßiger LA

ab. Es ist dabei auch zu bedenken, dass einige Patienten PCSK9-Hemmer erhielten, die beide Parameter zusätzlich vermindern. Da auch die VLDL abgesenkt werden, kommt es zur Reduktion der Triglyzeridkonzentrationen. Es gibt keine wissenschaftliche Evidenz für eine Apherese bei Hypertriglyzeridämie (HTG). In wenigen Ausnahmefällen wird bei schweren, therapierefraktären Fällen einer akuten Pankreatitis auf dem Boden eines Chylomikronämie-Syndroms ein Plasmaaustausch durchgeführt. Bei einer HTG kann es auch sinnvoll sein, den Non-HDL-C-Spiegel zu berechnen und diesen zur Beurteilung der Effektivität der LA-Sitzungen heranzuziehen.

- Effekte auf die Inzidenz von ASCVDE – Vergleich der Situation vor Beginn der extrakorporalen Therapie mit dem Verlauf während der LA-Therapie.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hatte in seinem Beschluss von 2008 gefordert, dass eine prospektive kontrollierte Studie zur Beurteilung des Effekts der LA auf kardiovaskuläre Endpunkte erfolgen sollte: ein Konzept, welches von einer Berliner Arbeitsgruppe der Charité erarbeitet wurde (ELAILa-Studie), jedoch von der Ethikkommission aus ethischen Gründen nicht gebilligt wurde, da bereits so viele positive Daten zur Effektivität und Risikoreduktion der LA vorlagen, wenngleich diese nicht randomisiert placebokontrolliert waren.

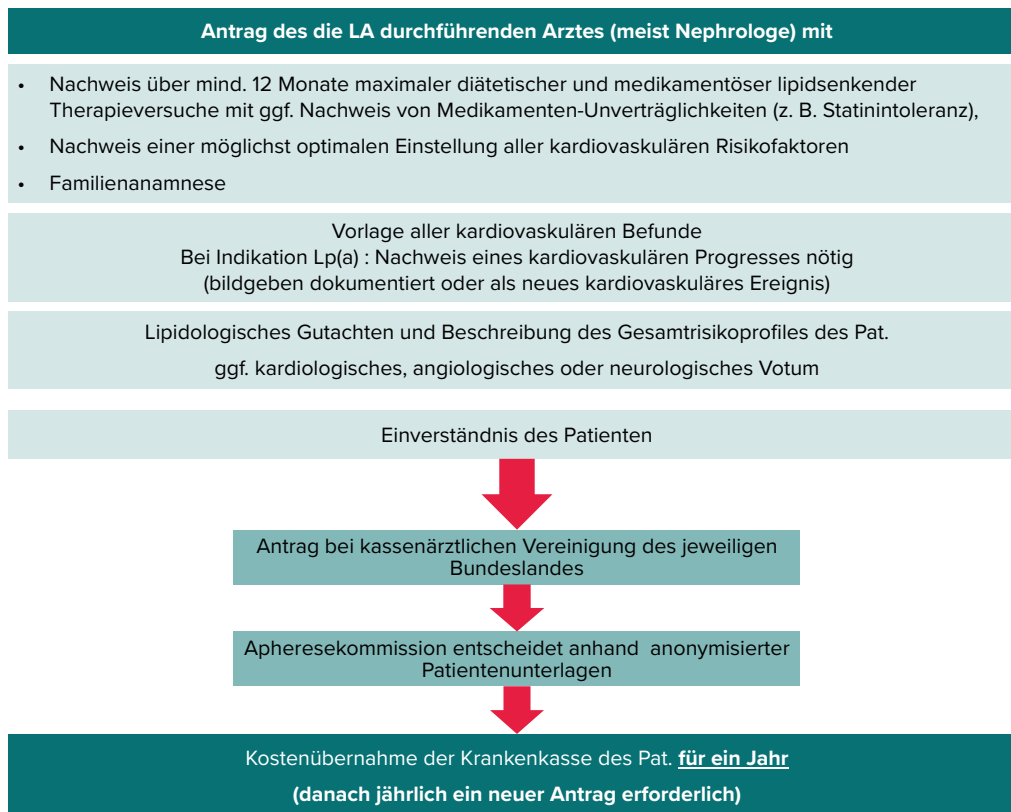


Abb. 4 Genehmigungsverfahren für eine Lipoproteinapherese (LA) in Deutschland. Lp(a): Lipoprotein(a).

Effekte auf die Inzidenz von atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen – Vergleich der Situation vor Beginn der extrakorporalen Therapie mit dem Verlauf während der Lipoproteinapherese-Therapie

Japanische Studie

Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) führte die LA bei einer Beobachtungszeit von 6 Jahren zu einer Reduktion von ASCVDE um 72 % – im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die nur mit Statinen behandelt wurde [11].

Studie von Jäger u. Mitarb

Eine retrospektive Auswertung von kardialen Ereignissen vor Start der LA-Therapie und solchen unter der extrakorporalen Therapie zeigte bei 120 Patienten mit erhöhten Lp(a)-Werten eine Verringerung von ASCVDE um über 80 % [12].

Pro(a)-Life-Studie

In diese prospektiv geführte Studie wurden 170 Patienten mit erhöhten Lp(a)-Konzentrationen eingeschlossen [13]. Die Beobachtungszeit mit LA betrug 5 Jahre [14]. Auch in dieser Studie konnte bei einem analogen Vergleich (Vergleich der Situation vor Start der LA mit den Jahren unter der LA-Therapie) eine deutliche Senkung von ASCVDE dokumentiert werden.

Dresdner Erfahrungen

Bei einer analog zu den oben genannten Studien durchgeführten Auswertung konnte bei einer Gegenüberstellung von Patienten mit einer Erhöhung von LDL-C – ohne Erhöhung von Lp(a) – mit Patienten mit einer Erhöhung von Lp(a) erstmalig gezeigt werden, dass bei letzteren Patienten die LA-assoziierten Reduktionsraten von ASCVDE deutlich

höher sind [15, 16]. Dieser Sachverhalt wurde auch im Deutschen Lipoproteinapherese-Register bestätigt (Abb. 6).

Bei einem Vergleich von Patienten, die trotz extrakorporaler Therapie ASCVDE erlitten haben, mit Patienten, die keine ASCVDE zeigten, wurden die folgenden Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen gefunden:

- Patienten mit Ereignissen waren bei Beginn der LA-Therapie älter (ca. 5 Jahre).
- Patienten mit Ereignissen wiesen vor Beginn der LA-Sitzungen mehr ASCVDE auf (im Mittel 3,44) als in der Vergleichsgruppe (im Mittel 2,13).
- Die Anzahl von ASCVDE vor der LA war mit deren Anzahl während der extrakorporalen Therapie korreliert [17].

Interessanterweise gab es keine Unterschiede in den Lipidkonzentrationen vor der ersten LA, bzw. bei einer LA-Sitzung nach (im Mittel) mehreren Jahren danach.

Merke

LA rechtzeitig starten. Observationsdaten zeigen: Patienten mit weniger kardiovaskulären Ereignissen (möglichst nicht mehr als 2), die möglichst noch unter 60 Jahre alt sind, scheinen deutlicher von der Therapie zu profitieren.

Deutsches Lipoproteinapherese-Register

Seit 2011 wird das Deutsche Lipoproteinapherese-Register (DLAR) geführt [18]. Die letzte publizierte Auswertung umfasst die Daten für 2020 [8]. Hier sind 44 Zentren involviert, die Daten von insgesamt mehr als 2000 Patienten gemeldet haben. Es wurden 48625 LA-Behandlungen erfasst. In die-

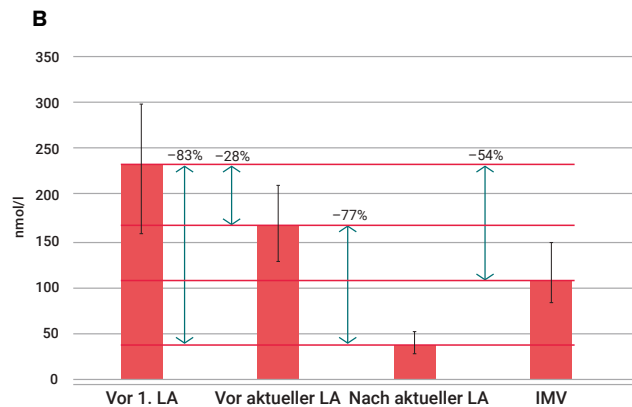
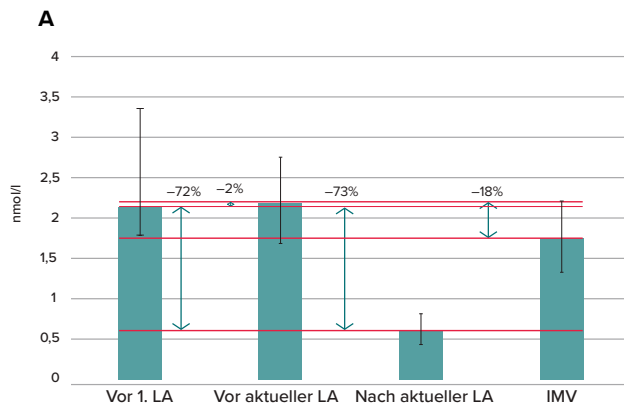


Abb. 5 Relative Absenkungen von LDL-C (A) und von Lp(a) (B) im Vergleich zu den Werten vor der ersten LA-Sitzung (vor Jahren stattgefunden); (Median-Werte als Säulen und Interquartilbereiche als Linien). LA: Lipoproteinapherese; IMV: Interval Mean Value.

sem Bericht ist die Effektivität der LA in Bezug auf die Absenkungen von LDL-C und Lp(a) ausführlich dokumentiert.

Es wurden 3 Gruppen von Patienten anhand der Daten vor der ersten LA-Sitzung gebildet (**Abb. 6**):

- A: isolierte Erhöhung von LDL-C (≥ 100 mg/dl bzw. $\geq 2,6$ mmol/l) und normales (< 60 mg/dl bzw. < 120 nmol/l) oder nicht nachweisbares Lp(a).
- B: isolierte Erhöhung von Lp(a) (≥ 60 mg/dl bzw. ≥ 120 nmol/l) und „normales“ LDL-C (< 100 mg/dl bzw. $< 2,6$ mmol/l).
- C: Erhöhung von sowohl LDL-C (≥ 100 mg/dl bzw. $\geq 2,6$ mmol/l) als auch Lp(a) (≥ 60 mg/dl bzw. ≥ 120 nmol/l).

Außerdem wurden ASCVD in den beiden Jahren vor dem Start der LA und bis zu 7 Jahren unter der extrakorporalen Therapie beschrieben.

Gefäßveränderungen beim Vergleich mit einer Schein-Apherese bzw. bei Benutzung von spezifischen Lipoprotein(a)-Säulen

Intraindividuelle Vergleich mit einer Schein-Apherese:

Bei 20 Patienten mit Angina-pectoris-Symptomatik und erhöhten Lp(a)-Werten führten Londoner Kollegen über 12 Wochen eine echte und über 12 Wochen eine Schein-Apherese durch: Jeder Patient war seine eigene Kontrolle, zwischen den beiden Perioden gab es eine 4-wöchige Pause [19]. Das

FALLBEISPIEL

45-jährige Patientin mit Z. n. ST-Hebungsinfarkt (STEMI) im 44. Lebensjahr bei schwerer koronarer 3-Gefäß-Erkrankung. Sie wurde seit dem 20. Lebensjahr intensiv mit Statinen behandelt, dann zusätzlich mit Ezetimib und zuletzt auch PCSK9-Inhibitoren. So wurde ein LDL-C von 1,0 mmol/l erreicht, bei ursprünglichem LDL-C von 5,5 mmol/l. Das Rauchen hatte sie im 30. Lebensjahr nach dem frühen Tod ihrer Mutter nach deren dritten Herzinfarkt bei gleichzeitig schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Karotisstenosen der Mutter eingestellt. Weitere Risikofaktoren bestanden nicht, die Patientin war schlank, sportlich und ernährte sich ausgesprochen bewusst. Auch die Schwester war schwer betroffen mit erstem Herzinfarkt im 30. Lebensjahr. Bei einem fulminanten Reinfarkt der Patientin mit Reanimation wurde bei massiv erhöhtem Lp(a) von 500 nmol/l die LA schließlich eingeleitet. Seither hatte sie keine weiteren Ereignisse.

totale Karotiden-Wandvolumen (MRT-Untersuchung) nahm unter der echten LA signifikant ab.

Außerdem wurde die myokardiale Perfusionsreserve gesteigert, die Distanz im 6-Minuten-Gehtest nahm zu, das körperliche Befinden besserte sich, die Herzbeschwerden nahmen ab.

Russische Studie mit spezifischen Lp(a)-Säulen:

Bei einer Studie mit koronarer Angiografie nach 18 Monaten führten diese Lp(a)-Säulen, die keinen wesentlichen Einfluss auf die LDL-C-Konzentrationen haben, zu einer Verminderung der arteriosklerotischen Läsionen (Koronarangiografie) im Vergleich zu parallel geführten Kontrollen, die lediglich eine Statintherapie erhalten hatten [20].

LA und Covid-19:

In der Literatur wird eine vermehrte Gefährdung einer Infektion mit dem Coronavirus bei Patienten mit HCH beschrieben [21]. Das Risiko für diese Infektion war bei Apherese-Patienten allerdings deutlich geringer als bei Hämodialyse-Patienten. Nach Kenntnis der Autoren sind in Deutschland keine Apherese-Patienten an COVID-19 verstorben. Im Rahmen einer fieberhaften Erkrankung muss grundsätzlich die extrakorporale Therapie pausiert werden. Sie sollte aber angesichts des hohen Gefäßrisikos der Patienten baldmöglichst wieder aufgenommen werden. In Apherese-Zentren gelten die jeweiligen strengen Richtlinien für den Schutz vor der Erkrankung (Temperaturmessung, Masken, Desinfektion, Testung; Information der Patienten über ihr Verhalten – Pause während akuter Erkrankung). Bisher gibt es keine wissenschaftliche Evidenz für einen Nutzen einer Apherese post COVID.

Künftige Rolle der Lipoproteinapherese vor dem Hintergrund der neuesten Entwicklungen von lipidsenkenden Pharmaka

LDL-Cholesterin

Vor dem Hintergrund der LDL-C-senkenden Kapazität der verfügbaren Lipidsenker – Statine, Ezetimib, (Gallensäurebinder), Bempedoinsäure, PCSK9-Antikörper und siRNA gegen PCSK9 – hat die Zahl der Neubeantragungen für eine LA-Therapie bei schwerer HCH in den letzten Jahren deutlich abgenommen. Es verbleiben bei dieser Indikation nur Patienten, die entweder trotz medikamentöser Therapie die Zielwerte nicht erreichen (insbesondere bei Vorliegen von funktionell relevanten Gen-

mutationen) und/oder die Intoleranzen auf bestimmte oder alle Lipidsenker haben. Im Gegensatz dazu kann bei HoFH durch medikamentöse Lipidsenker meist keine ausreichende LDL-C-Senkung erreicht werden. Bei diesen Patienten, deren Zahl aber sehr begrenzt ist, spielt die LA eine zentrale Rolle; sie sollte bereits im Kindesalter gestartet werden und kann sogar während einer Schwangerschaft erfolgen (wo orale Lipidsenker in aller Regel kontraindiziert sind) [22]. Medikamentös sind neben den üblichen Lipidsenkern auch Lomitapid und Evinacumab für die HoFH zugelassen. Bei Lomitapid wurde in einem Rote-Hand-Brief auf die mögliche Erhöhung der Leberwerte und die Kontraindikation während einer Schwangerschaft hingewiesen [23].

Evinacumab (monoklonaler Antikörper mit Target-Angiopoietin-like-protein 3 [ANGPTL3] mit LDL-Rezeptor-unabhängiger LDL-C-Senkung) ist in Deutschland aktuell noch nicht verfügbar wohl aber in Österreich. Es kann LDL-C um ca. 50 % absenken.

Lipoprotein(a)

Statine, Ezetimib, Gallensäurebinder und Bempedoinsäure haben keine Lp(a)-senkenden Effekte. PCSK9-Hemmer können Lp(a) im Schnitt um ca. 30 % reduzieren (allerdings nicht bei allen Patienten), sind aber für diese Indikation nicht zugelassen. Zurzeit stellt die LA also die einzige verfügbare Möglichkeit dar, über eine Eliminierung von Lp(a) das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren.

Die neuesten Entwicklungen von Medikamenten, die die Synthese von Apolipoprotein(a) hemmen – Antisense-Oligonucleotid gegen Apolipoprotein(a): Pelacarsen, entsprechende siRNA: Olpasiran sowie SLN360 –, könnten eventuell die LA bei den meisten solcher Patienten in Zukunft ablösen. Eine wesentliche Voraussetzung dafür ist jedoch, dass doppelblinde randomisierte Endpunktstudien (z. B. die bereits laufende HORIZON-Studie mit Pelacarsen) ein positives Ergebnis zeigen werden. Allerdings haben diese Präparate keinen wesentlichen Effekt auf andere Blutlipide oder laut aktuellem Kenntnisstand direkt auf den Inflamationsprozess der Atherosklerose, müssen also wohl in der Regel kombiniert werden.

Schlussfolgerungen

Die LA ist eine langfristige Therapie. Ein Grund zu ihrer Beendigung ist die Entwicklung neuer effektiver medikamentöser Therapieansätze, aktuell v. a. bez. LDL-C-Senkung, aber in Zukunft gegebenenfalls auch mit neuen Lp(a)-senkenden Medikamenten. Weitere Gründe für das Beenden der extrakorporalen Therapie können eine erhebliche Verschlechterung des Allgemeinzustands sein, sowie gravierende Zweiterkrankungen mit z. B. schlechter Prognose, die die Tolerierbarkeit und Sinnhaftigkeit der LA einschränken. Natürlich sind auch die oben genannten Kontraindikationen im Einzelfall relevant.

Die Zahl der Patienten, die unter einer LA-Therapie versterben, ist gering – die Zahl der durch die extrakorporale Therapie gewonnenen Lebensjahre hat noch niemand berechnet. Apherese-Patienten gehören nicht selten zu Familien, in denen Verwandte ersten Grades vor dem 60. Lebens-

jahr an kardiovaskulären Erkrankungen verstorben sind. Die LA kann ein solches Schicksal nach unseren Erfahrungen ganz zweifellos meist verhindern. Jedoch kann die LA weitere kardiovaskuläre Komplikationen nicht verhindern, wohl aber den Progress deutlich aufhalten.

Daten der Pro(a)-LiFe-Studie belegen eindrucksvoll eine mögliche kardiovaskuläre Risikoreduktion durch die nebenwirkungsarme extrakorporale Therapie [13].

Die durch die LA entfernten Lipoproteine sind proatherogen – durch regelmäßige LA-Therapien ändern sich die Eigenschaften der verbleibenden Lipoproteine nicht nur in ihrer Zusammensetzung, sondern sie sind weniger atherogen. Damit wird offensichtlich durch regelmäßige LA der Inflamationsprozess ebenfalls reduziert.

Die LA-Therapie sollte bei Vorliegen der vom G-BA definierten Bedingungen nach unseren Erfahrungen nicht zu spät begonnen werden (zu hohes Alter, bereits zu viele kardiovaskuläre Ereignisse), um besonderen Benefit zu zeigen. Ein hohes Lebensalter ist allerdings keine absolute Kontraindikation für den Beginn einer Apherese gegen den Start einer LA-Therapie – aber wegen evtl. eingeschränkter Effektivität und potenziellen Nebenwirkungen sollte eine LA bei Patienten jenseits des 70. Lebensjahrs nur ausnahmsweise begonnen werden, wobei hier immer auch das biologische Alter zu berücksichtigen ist. In den Zulassungskriterien ist keine klare Altersgrenze definiert. Auf jeden Fall sollte die Zeit, in der bei einem Patienten der 10. Stent in die Koronarien eingesetzt wird, ohne dass die zugrunde liegende Erkrankung – nicht selten eine Erhöhung von Lp(a) – in das Zentrum der Aufmerksamkeit rückt, bereits jetzt endgültig vorbei sein.

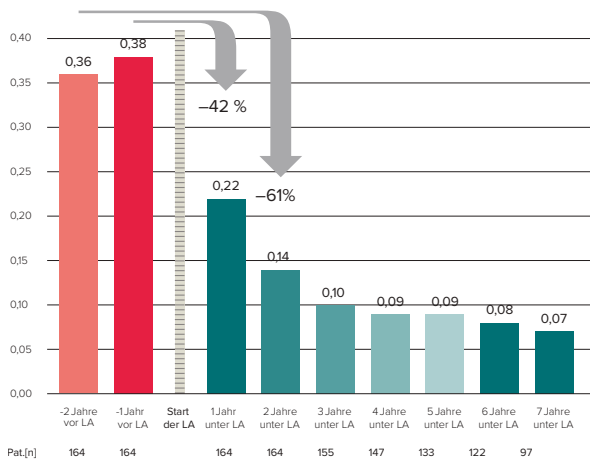
Es ist nicht zu übersehen, dass die Anzahl der Patienten, die in Deutschland in den einzelnen KV-Bezirken mit LA behandelt werden, sehr unterschiedlich ist. Mögliche Gründe dafür könnten in unterschiedlichen Ablehnungsraten durch die Apherese-Kommissionen der KV liegen, andererseits aber auch im unterschiedlichen Engagement durch den verschiedenen Erfahrungsschatz der Hausärzte, Kardiologen, Neurologen, Angiologen und Nephrologen.

Die Früherkennung einer HCH bzw. eines erhöhten Lp(a), spätestens im jungen Erwachsenenalter, besser vielleicht schon bei Kindern, könnte – wenn dann entsprechende therapeutische Konsequenzen gezogen werden – zu einer deutlichen Risikominderung beitragen, was künftig die Notwendigkeit einer extrakorporalen Therapie verringern wird.

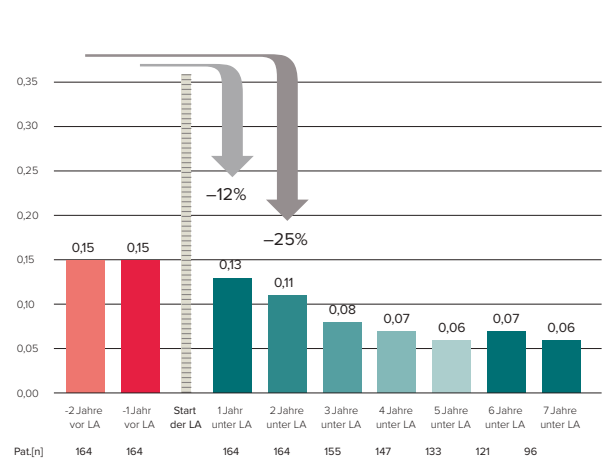
Merke

Bei prämaternen oder progredienten kardiovaskulären Komplikationen an Lp(a) denken. Konsequenz bei einer signifikanten Erhöhung ist immer die strikte Einstellung aller weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere eine LDL-C-Zielwerterreichung und komplette Nikotinkarenz. Wenn dennoch ein kardiovaskulärer Progress dokumentiert ist und die Lp(a)-Werte > 120 nmol/l (bzw. > 60 mg/dl) liegen → Apherese erwägen.

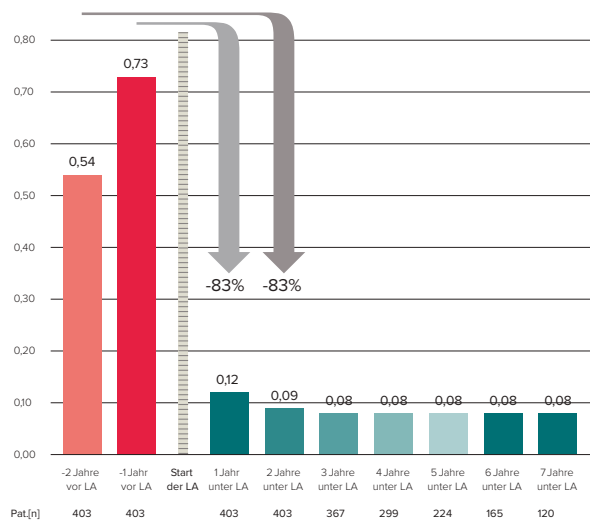
MACE-Rate von Patienten mit isoliert erhöhtem LDL-C



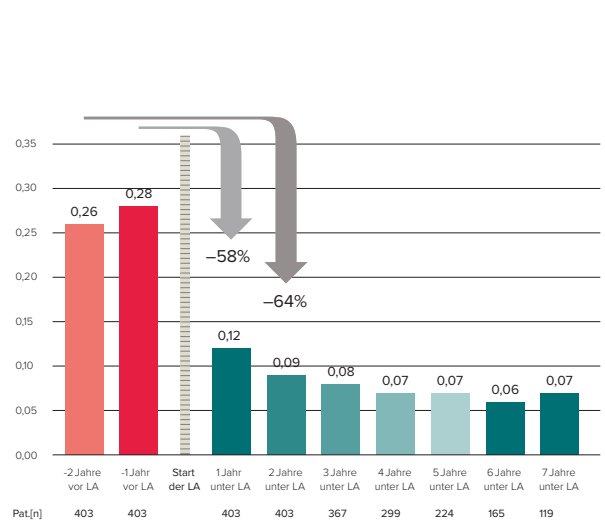
MANCE-Rate von Patienten mit isoliert erhöhtem LDL-C



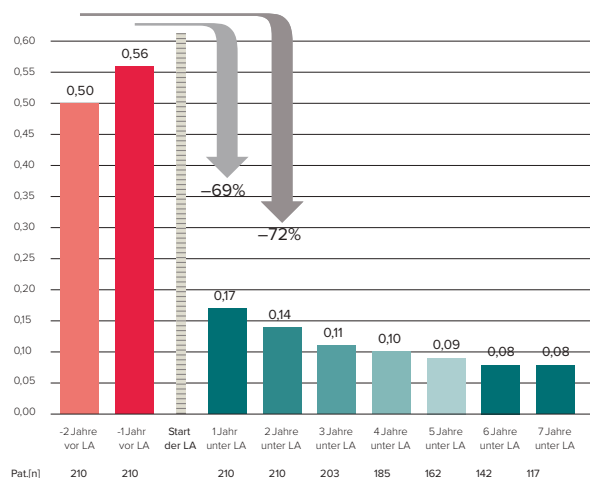
MACE-Rate von Patienten mit isoliert erhöhtem Lp(a)



MANCE-Rate von Patienten mit isoliert erhöhtem Lp(a)



MACE-Rate von Patienten mit erhöhtem LDL-C und Lp(a)



MANCE-Rate von Patienten mit erhöhtem LDL-C und Lp(a)

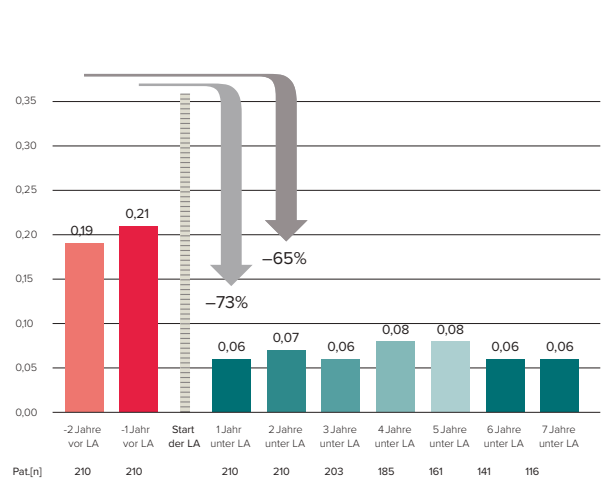


Abb. 6 Effekte der LA auf kardiale und nicht kardiale Endpunkte in den Subgruppen A–C, unterteilt nach LDL-C bzw. Lp(a)-Spiegeln (nach Daten aus [8]). MACE: kardiale Ereignisse; MANCE: nicht kardiale Ereignisse; LDL-C: LDL-Cholesterin; Lp(a): Lipoprotein(a); LA: Lipoproteinapherese.

KERNAUSSAGEN

- Die LA ist ein gut etabliertes, sicheres und effektives Verfahren zur extrakorporalen Elimination atherogener Lipoproteine.
- Laut G-BA-Kriterien ist eine LA in Deutschland indiziert bei:
 - homozygoter FH,
 - Hochrisikopatienten mit schwerer HCH, die über 12 Monate trotz maximaler diätetischer und medikamentöser Therapie ihre LDL-C- Zielwerte nicht erreichen,
 - Lp(a)-Erhöhung ≥ 60 mg/dl (120 nmol/l) und progredienten kardiovaskulären Komplikationen, trotz möglichst optimaler Einstellung aller weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren.
- Neben LDL-C- und Lp(a)-Senkung von mindestens 60 % pro LA-Sitzung sind pleiotrope Effekte beschrieben und kardiovaskuläre Ereignisse können reduziert werden.
- Mit der Entwicklung hochpotenter Statine, Ezetimib, Bempedoinsäure und PCSK9-Ansätzen ist die Notwendigkeit der LA bei reiner Hypercholesterinämie seltener geworden, aber aufgrund sehr hoher Ausgangswerte, Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen besteht auch hier weiterhin Bedarf.
- Am häufigsten eingesetzt wird die LA heutzutage aufgrund einer Lp(a)-Erhöhung in der Sekundärprävention.

Auch erschienen in: *Dtsch Med Wochenschr* 2023; 148(08): e44-e54, DOI: 10.1055/a-1516-2761

Interessenkonflikt

Dr. Schatz gibt an, Vortrags-, Reisekosten und Berater-Honorare von Amgen, Daiichi Sankyo, Novartis und Sanofi-Aventis erhalten zu haben und für die genannten Unternehmen als Beraterin tätig gewesen zu sein. Prof. Schettler gibt an, Vortragshonorare, Reisekosten oder Studiengelder von AKCEA Therapeutics, Amgen, B.Braun Avitum, Berlin-Chemie, DIAMED Medizintechnik, Fresenius Medical Care, Genzyme, Kaneka Pharma, KWHC Health Consulting, MSD SHARP & DOHME, Novartis, Pfizer Consumer Healthcare und Sanofi-Aventis erhalten zu haben. Prof. Julius gibt an, Vortragshonorare von Amgen, Daiichi Sankyo, Fresenius Medical Care und Novartis erhalten zu haben.

Autorin und Autoren

Dr. med. Ulrike Schatz

ist Fachärztin für Innere Medizin, Oberärztin und Leiterin der Stoffwechselambulanz am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden.

Literatur

1. Julius U. History of lipidology and lipoprotein apheresis. *Atheroscler Suppl* 2017; 30: 1–8. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.034
2. Thompson GR. Managing homozygous familial hypercholesterolaemia from cradle to grave. *Atheroscler Suppl* 2015; 18: 16–20. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.002
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätsbericht 2021 – Berichtsjahr 2020. Zugriff am 05.02.2023 unter https://www.kbv.de/media/sp/KBV-Qualitaetsbericht_2021.pdf
4. Orsoni A, Saheb S, Levels JHM et al. LDL-apheresis depletes apoE-HDL and pre- β -HDL in familial hypercholesterolemia: relevance to atheroprotection. *J Lipid Res* 2011; 52: 2304–2313. doi:10.1194/jlr.P016816
5. Julius U, Frind A, Tselmin S et al. Comparison of different LDL apheresis methods. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 629–639. doi:10.1586/14779072.6.5.629

Prof. Dr. med. Volker J.J. Schettler

ist niedergelassener Nephrologe im Nephrologischen Zentrum Göttingen GbR und gleichzeitig mit Dr. med. Egbert G. Schulz sowie Dr. med. Gerrit C. Hagenah Geschäftsführer des Zentrums.

Prof. Dr. med. Ulrich Julius

ist Facharzt für Innere Medizin, Diabetologie und Endokrinologie. 1990 hat er das Lipoproteinapherese-Zentrum am Uniklinikum Dresden aufgebaut. Seit 2013 ist er Mitglied des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Lipidologie (Lipid-Liga).

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ulrike Schatz
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
ulrike.schatz@uniklinikum-dresden.de

6. Schettler V, de Groot K, Fassbender C et al. Standard der therapeutischen Apherese. DGFN 2019. Zugriff am 05.02.2023 unter <https://www.dgfn.eu/nachrichtenleser-184/standard-der-therapeutischen-apherese-2019.html>
7. Dittrich-Riediger J, Schatz U, Hohenstein B et al. Adverse events of lipoprotein apheresis and immunoadsorption at the Apheresis Center at the University Hospital Dresden. *Atheroscler Suppl* 2015; 18: 45–52. doi:10.1016/j.atherosclerosis-sup.2015.02.007
8. Deutsches Lipoproteinapherese-Register. Jahresbericht. 2020 Zugriff am 05.02.2023 unter https://www.lipid-liga.de/wp-content/uploads/2022/11/Zusammenfassung_DLAR_Jahresbericht_2020.pdf
9. Julius U. Lipoprotein apheresis in the management of severe hypercholesterolemia and of elevation of lipoprotein(a): current perspectives and patient selection. *Med Devices (Auckl)* 2016; 9: 349–360. doi:10.2147/MDER.S98889
10. Schettler VJJ, Schettler E. Beyond cholesterol – pleiotropic effects of lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial* 2022; 26 (Suppl. 1): 35–40. doi:10.1111/1744-9987.13857
11. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1489–1495. doi:10.1016/s00029149(98)00692-4
12. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 229–239. doi:10.1038/ncpcardio1456
13. Leebmann J, Roeseler E, Julius U et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation* 2013; 128: 2567–2576
14. Roeseler E, Julius U, Heigl F et al. Lipoprotein Apheresis for Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Disease: Prospective 5 Years of Follow-Up and Apolipoprotein(a) Characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36: 2019–2027. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307983
15. Dryander M, Fischer S, Passauer J et al. Differences in the atherogenic risk of patients treated by lipoprotein apheresis according to their lipid pattern. *Atheroscler Suppl* 2013; 14: 39–44
16. Schatz U, Tselmin S, Muller G et al. Most significant reduction of cardiovascular events in patients undergoing lipoproteinapheresis due to raised Lp(a) levels – A multicenter observational study. *Atheroscler Suppl* 2017; 30: 246–252
17. Julius U, Kuss S, Tselmin S et al. Why Some Patients Undergoing Lipoprotein Apheresis Therapy Develop New Cardiovascular Events? *J Cardiovasc Dev Dis* 2020; 7: 25. doi:10.3390/jcdd7030025
18. Schettler V, Vogt A, Julius U et al. Das deutsche Lipoprotein-aphereseregister (DLAR) – Was sind die Hintergründe? *Dialyse aktuell* 2013; 17: 22–26
19. Khan TZ, Hsu LY, Arai AE et al. Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): a randomized controlled cross-over trial. *Eur Heart J* 2017; 38: 1561–1569
20. Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI et al. Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscler Suppl* 2013; 14: 93–99. doi:10.1016/j.atherosclerosis-sup.2012.10.015
21. Julius U, Schatz U, Tselmin S et al. COVID-19 and Lipid Disorders. *Horm Metab Res* 2022; 54: 514–521. doi:10.1055/a-1860-2610
22. Thompson GR. The scientific basis and future of lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial* 2022; 26: 32–36. doi:10.1111/1744-9987.13716
23. BfArM. Rote-Hand-Brief zu Lojuxta (Lomitapid): Überwachung der Leberfunktion und Kontraindikation während der Schwangerschaft. 17.02.2021. Zugriff am 05.02.2023 unter <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-lojuxta.html>