

Lipidapherese zur Therapie der Hypercholesterinämie – Für wen, wann , wie ?

Mittwoch, den 5.11.2014

Dr. Dirk Gäckler, Internist- Nephrologie, Diabetologie
Diabetologe DDG, Hypertensiologe DHL



Für wen ?
Indikation



Für wen ? - Indikation



Primärprävention – ganz selten

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Sekundärprävention – die Regel

Bei Patienten mit progredienter Gefäßerkrankung und
medikamentös nicht ausreichend absenkbaren
Lipiden

Für wen ? - Indikation



Multiple Xanthome

Homozygote familiäre
Hypercholesterinämie

Gesamtcholesterin

650 – 1000 mg/dl

LDL-Cholesterin > 500 mg/dl

Für wen ? - Indikation



Sekundärprävention – die Regel

Bei Patienten mit progredienter Gefäßerkrankung und medikamentös nicht ausreichend absenkbaren Lipiden sowie gut eingestellten anderen Risikofaktoren

Für wen ? - Indikation

Progrediente Gefäßerkrankung



- Koronar: rezidivierende Infarkte, PTCA's, Progression in der Coronarangiographie
 - Carotiden: Apoplexie, PTA/Op-Bedarf, zunehmende Lumeneinengung
 - Aorta: Op-Bedarf, zunehmende Lumeneinengung
 - Beingefäße: symptomatische AVK, PTA/Op-Bedarf, angiographischer Progress

Für wen ? - Indikation



In der Regel **angiographisch dokumentierte Zunahme**
der arteriosklerotischen Veränderungen mit
Lumeneinengung

Immer Verlauf erforderlich

Für wen ? - Indikation



Nicht ausreichend absenkbare Lipide

- LDL-Cholesterin- Zielwert (<100 / <70) wird trotz maximaler Therapie nicht erreicht
- LDL-Cholesterin-Zielwert wird nicht erreicht, weil Statine nicht vertragen werden
- Lipoprotein (a) Erhöhung (nicht medikamentös beeinflussbar)

Für wen ? - Indikation



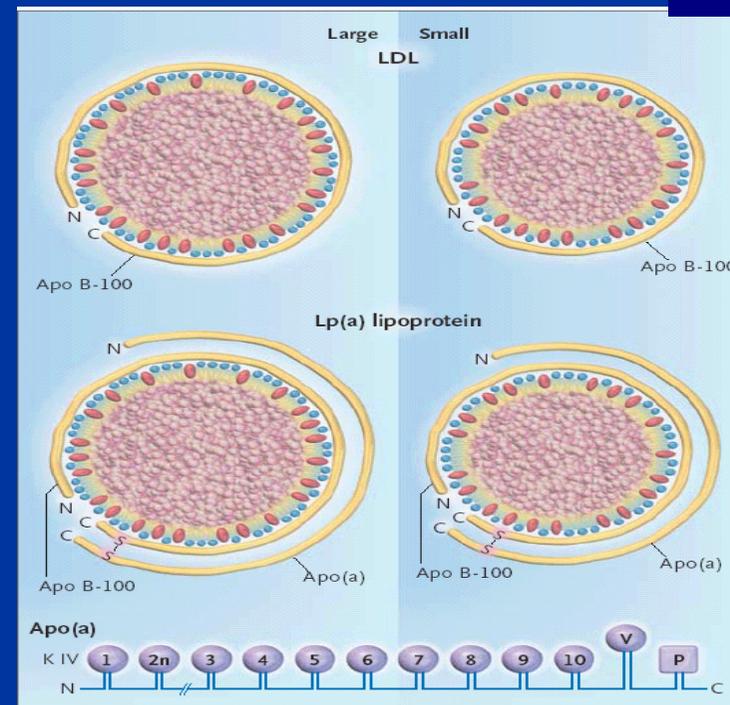
Lipoprotein a : arteriosklerotischer Risiko – und Progressionsfaktor mit einem Normalwert unter 30 mg/dl (300 mg/l) der mit keiner medikamentösen Intervention und auch nicht diätetisch beeinflusst werden kann

Für wen? - Indikation

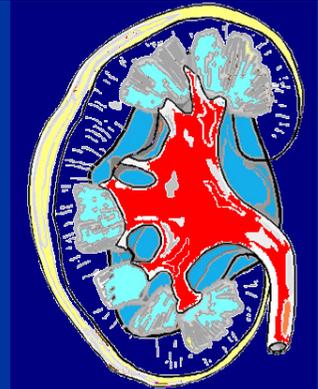
Lipoprotein(a)



- Zum ersten Mal 1963 von K. Berg beschrieben
- Lipoprotein(a) (Lp(a)) gehört zur Klasse der Low-Density-Lipoproteine. Die Struktur seines Lipidanteils ähnelt dem LDL-Partikel. Es enthält zusätzlich ein Glykoprotein das Apolipoprotein(a) (Apo(a))



Für wen? - Indikation



Lp(a), Vaskuläre Erkrankung und Mortalität

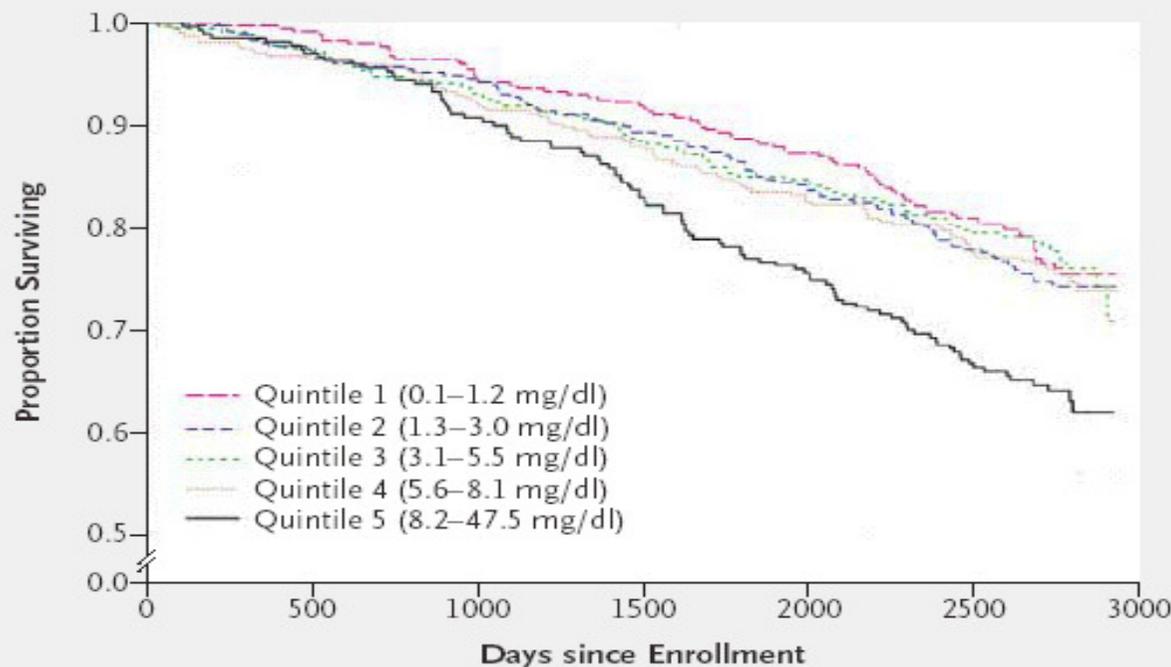
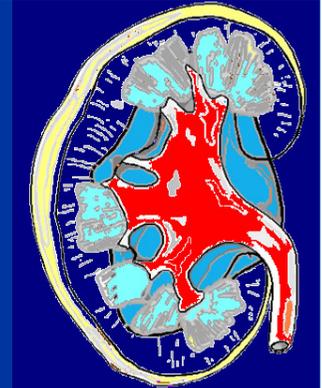


Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Survival among Men According to Quintiles of Lp(a) Lipoprotein.

Ariyo et al, NEJM 27,2003

Für wen? - Indikation



Erhöhtes Lp(a): RR 2.0 (p=0,0001)

LDL-Chol. >170 mg/dl: RR 2.0 (p=0,0001)

pos. Familienhistorie: RR 3.4 (p=0,0001)

**Ergebnisse der
GRIPS-Studie**

Göttinger Risiko Inzidenz+Prävalenz-Studie

**(Follow-up nach
10 Jahren)**

**Ein erhöhtes Lp(a) ist hinsichtlich des Risikos für eine
KHK vergleichbar mit einem LDL-Cholesterin >170 mg/dl**

Für wen ? - Indikation



Keine Indikation stellen erhebliche Erhöhungen der Triglyceride dar.

Wir sind aber gerne bereit, solche Patienten konservativ zu behandeln: Ernährungsberatung (Alkohol), Diabeteseinstellung, medikamentöse Therapie

Für wen ? - Indikation

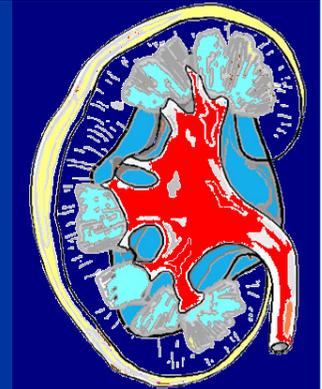


... und nicht vorhandenen oder gut eingestellten
anderen arteriosklerotischen Risikofaktoren

- Nikotinkonsum - Diabetes
- Hypertonie - Übergewicht
- Schlafapnoe

Patientenbeispiel

U.S. Jahrgang 1963



Großvater mit 72 Jahren an Infarkt verstorben

Vater hat wegen Angina pectoris Beruf aufgegeben

Seit 2013 bekannte Hypertonie

8/13 NSTEMI, PTCA und Stenting RIVA

4/14 instabile Angina pectoris, PTCA und Stenting RCA

Patientenbeispiel



Diagnose:

angiographisch gesicherte rasch fortschreitende KHK

Risikofaktoren:

Raucher bis August 13 (ca. 35 pack-years)

Adipositas I° (hat 24 kg abgenommen)

Diabetes Typ 2 (Hba1c 7, Schulung)

Hypertonie (gut eingestellt)

Patientenbeispiel

Lipide (unter 80 mg Simvastatin):

Cholesterin 187 mg/dl

HDL 45 mg/dl -

LDLc 127 mg/dl +

Triglyceride 90 mg/dl

Lipoprotein a 105 mg/dl +++





Wann ?

Wann?



... wenn ich eine Genehmigung habe und der Patient hat sehr gute Venen oder einen Gefäßzugang (Shunt)

... meist einmal/Woche

... homozygote Patienten auch häufiger

Genehmigungsverfahren



Schritt 1: Vorstellung des Patienten bei uns und Aufnahme der Daten zur arteriosklerotischen Gefäßerkrankung, den Risikofaktoren und ihrer Therapie

Schritt 2: Optimierung der Einstellung und der Behandlung der Risikofaktoren

Genehmigungsverfahren



Schritt 3: Verlaufsbeobachtung unter „optimaler“
Einstellung für mindestens sechs Monate und
Dokumentation einer **Progression trotz optimaler
Einstellung**

Schritt 4: Antragstellung; Kommission bei der KVWL

Ohne positives Votum keine Kostenübernahme durch die
Krankenversicherung

Genehmigungsverfahren

Schritt 5: Shuntanlage



Schritt 6: jedes Jahr wird ein Update bei der Kommission der KVWL eingereicht.

Für das Update werden die Behandlungsergebnisse vorgelegt und eine Dokumentation über die Entwicklung der Gefäßerkrankung (in der Regel kardiologisch, gelegentlich gefäßchirurgisch)

Wie ? Durchführung



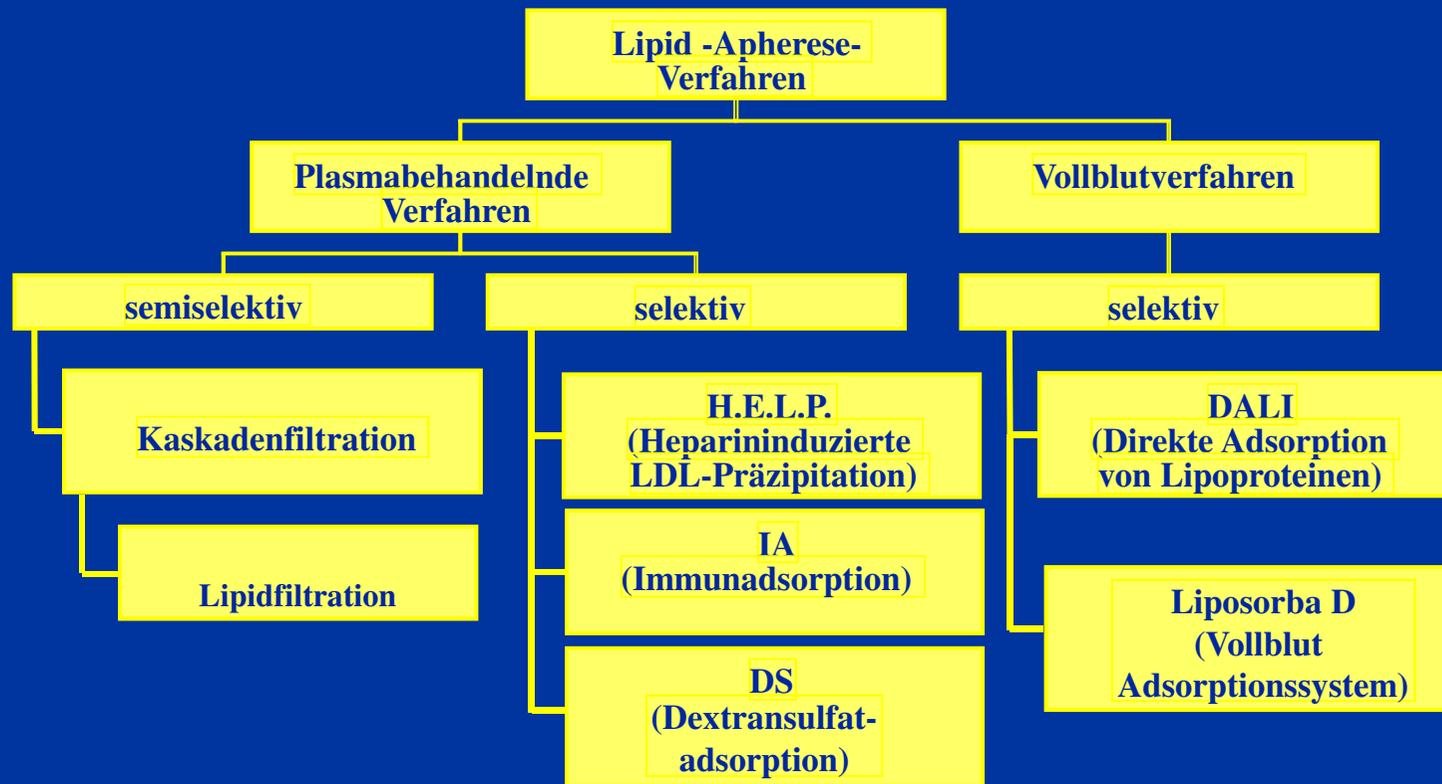
Wie ? Durchführung



Mindestens acht Verfahren auf dem deutschen Markt
(2 Vollblut / 6 Plasma-behandelnde Verfahren).

Wir führen ein Vollblutverfahren und ein Plasma-
behandelndes Verfahren durch.

Wie? Durchführung



Wie? Durchführung

Das Vollblutsystem DALI®

Direkte Adsorption von Lipoproteinen

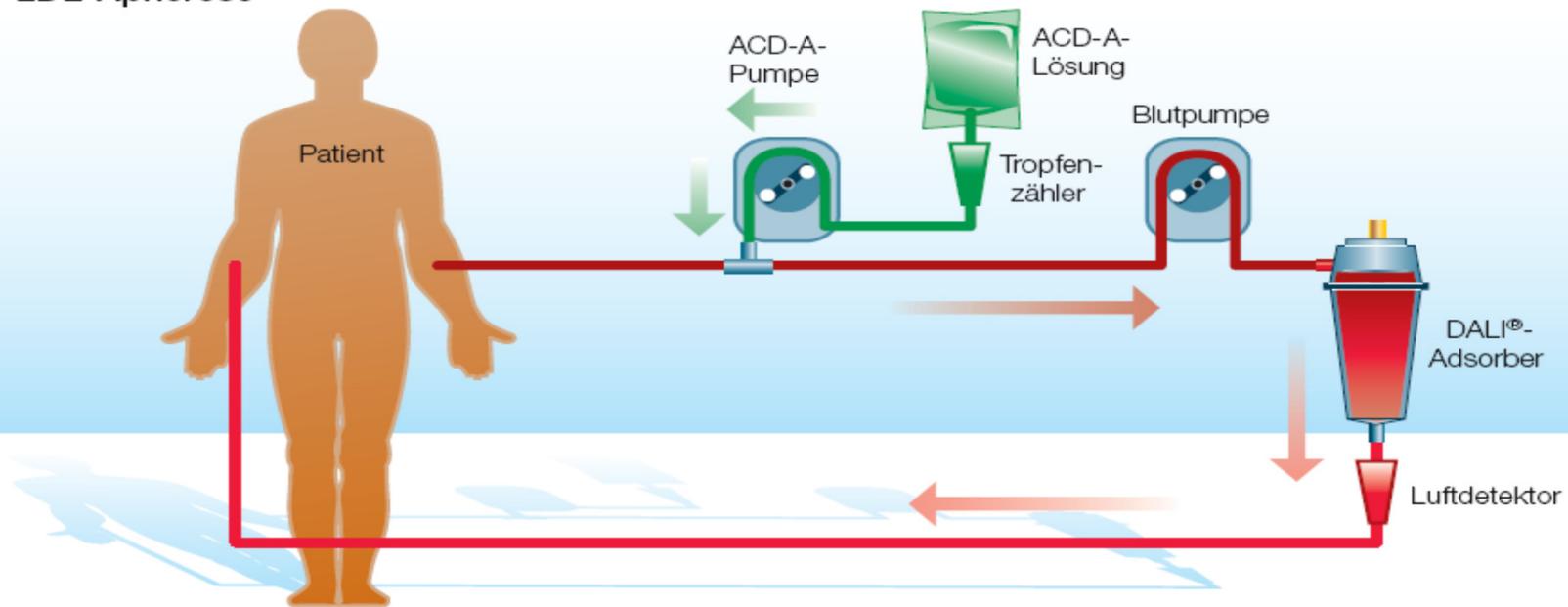


Wie ? Durchführung

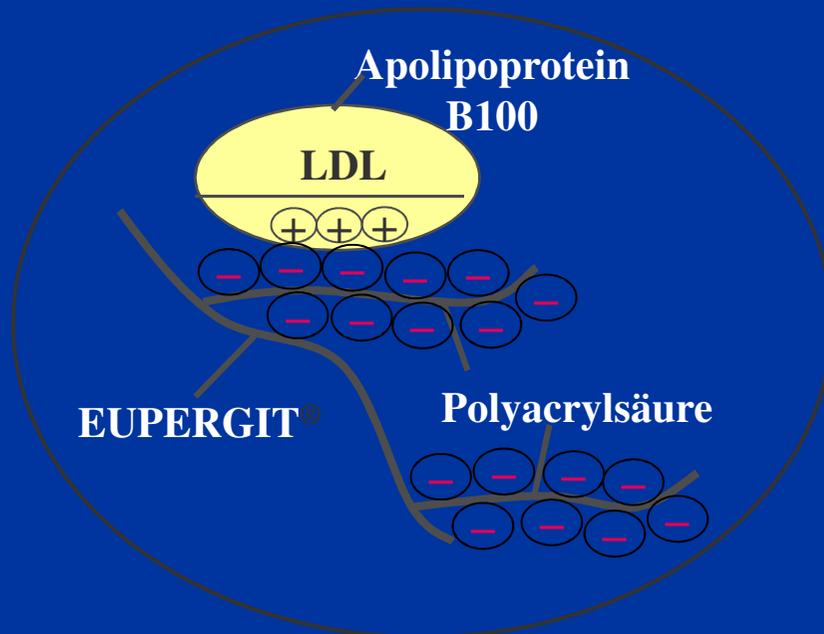
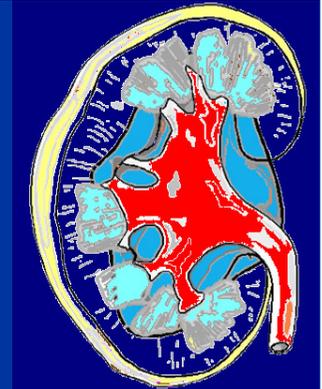
DALI[®] - Direkte Adsorption von Lipoproteinen aus dem Vollblut



DALI[®]-LDL-Apherese



Wie? Durchführung



- positive Ladung Apolipoprotein B100
- negative Ladung Polyacrylsäure (kovalent an EUPERGIT® gebunden)
- elektrostatische Wechselwirkung

Bindung des LDL-Cholesterins bzw. Lipoprotein (a) an den Adsorber

Funktionsweise des DALI® - Adsorbers

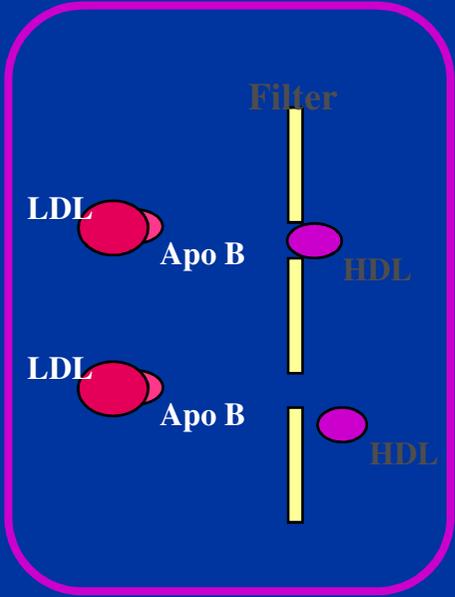
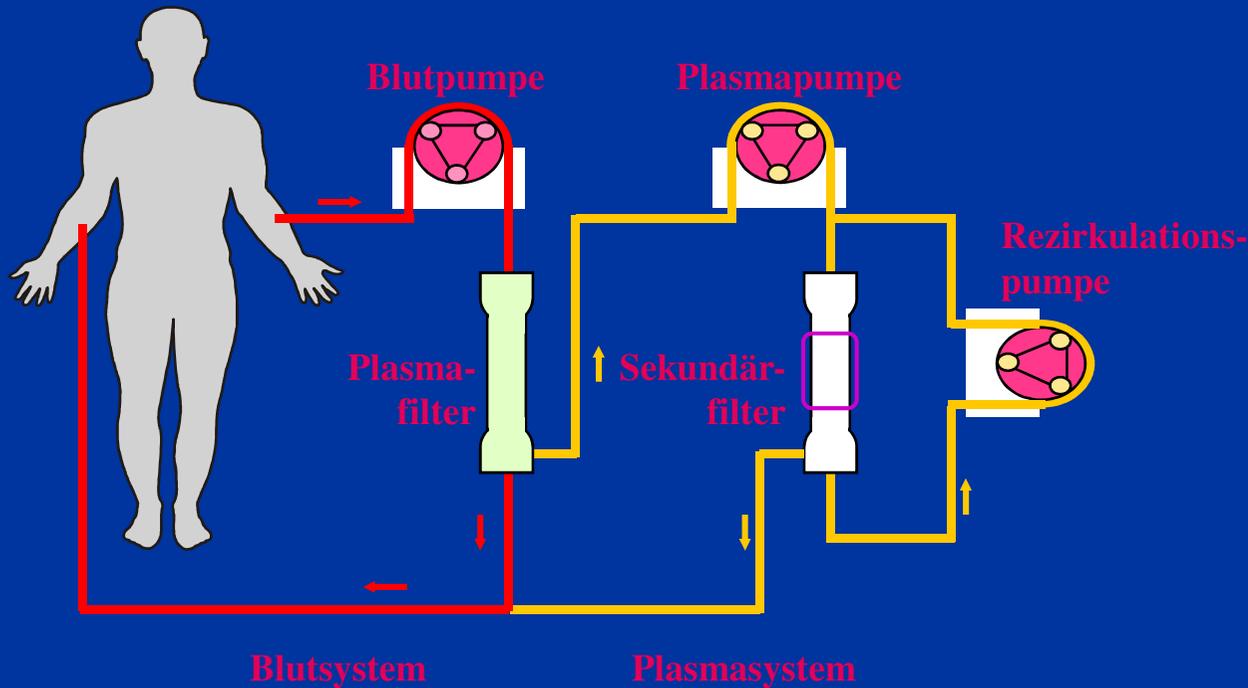


Wie? Durchführung

Lipidfiltration (Monet)



Wie? Durchführung



Lipoprotein- / Lipidfiltration

Wie ? Durchführung



Blutfluss (60-80) 100-120 (-150) ml/min.,
Behandeltes Blutvolumen 6-9 l/Behandlung
Behandlungszeit um die 2 Stunden
Antikoagulation mit Heparin oder Citrat

Wie ? Durchführung



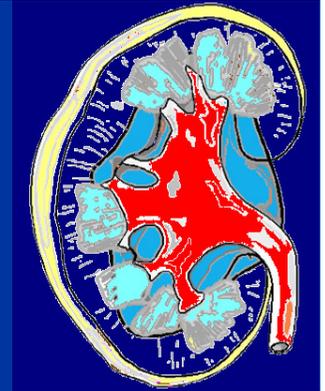
Interaktionen:

Häufig (bei DALI) **ACE-Hemmer kontraindiziert**

(Kininasehemmung, Histaminfreisetzung)

Bei Citrat-Antikoagulation leichte systemische Calciumreduktion (wir geben Calcium-Brause vor der Apherese)

Wie ? Durchführung



Behandlungsziele:

Mindestens 60%ige Reduktion der
LDL- und/oder Lipoprotein a-Konzentration
(Messungen vor und nach jeder Behandlung)

Wir entfernen meist 12 g reines Cholesterin
(in 50 Eiern oder 5 kg Butter)

Wie ? Durchführung



Es spielt sich ein neues Gleichgewicht ein:

Die LDL- und/oder Lipoprotein- a-Konzentration sinkt im Laufe der Zeit vor der Behandlung auf ein niedrigeres Niveau und wird von diesem um angesprochene mindestens 60% reduziert.

Wie ? Durchführung

LDL- Konzentrationen im Verlauf



Wie ? Durchführung

Patientenbeispiel

LDL- und Lp(a)- Konzentrationen im Verlauf



S. N. f mg/dl	Unter medikamentöser Therapie	Unter zusätzlicher Apherese vor	Unter zusätzlicher Apherese nach	Unter zusätzlicher Apherese Mittlere Konzentration
Cholesterin	266	218	106	162
LDLc	170	134	51	92,5
Lp(a)	204	72,2	18,5	45,4

Wie ? Durchführung

Unsere Patienten Stand 31.10.14



Patient	Jahrgang	Lp(a)	LDL	Herzinfarkt	Bypass	PTCA	Carotis-stenose	Apoplexie	pAVK
H.S. m	46	+	+		+	5mal	+/+		Std. 2a
S.N. f	54	+	+			1mal		TIA	Leriche
P.Z. f	64	+	+	NSTEMI		2mal			
H.L. m	59		+		+				
K.M. m	51	+	+	Mit Rea	+	2mal	+/+		Std.2b
U.S. m	63	+	+	NSTEMI		2mal			



... und
was bringt das dann ?

... und was bringt's?



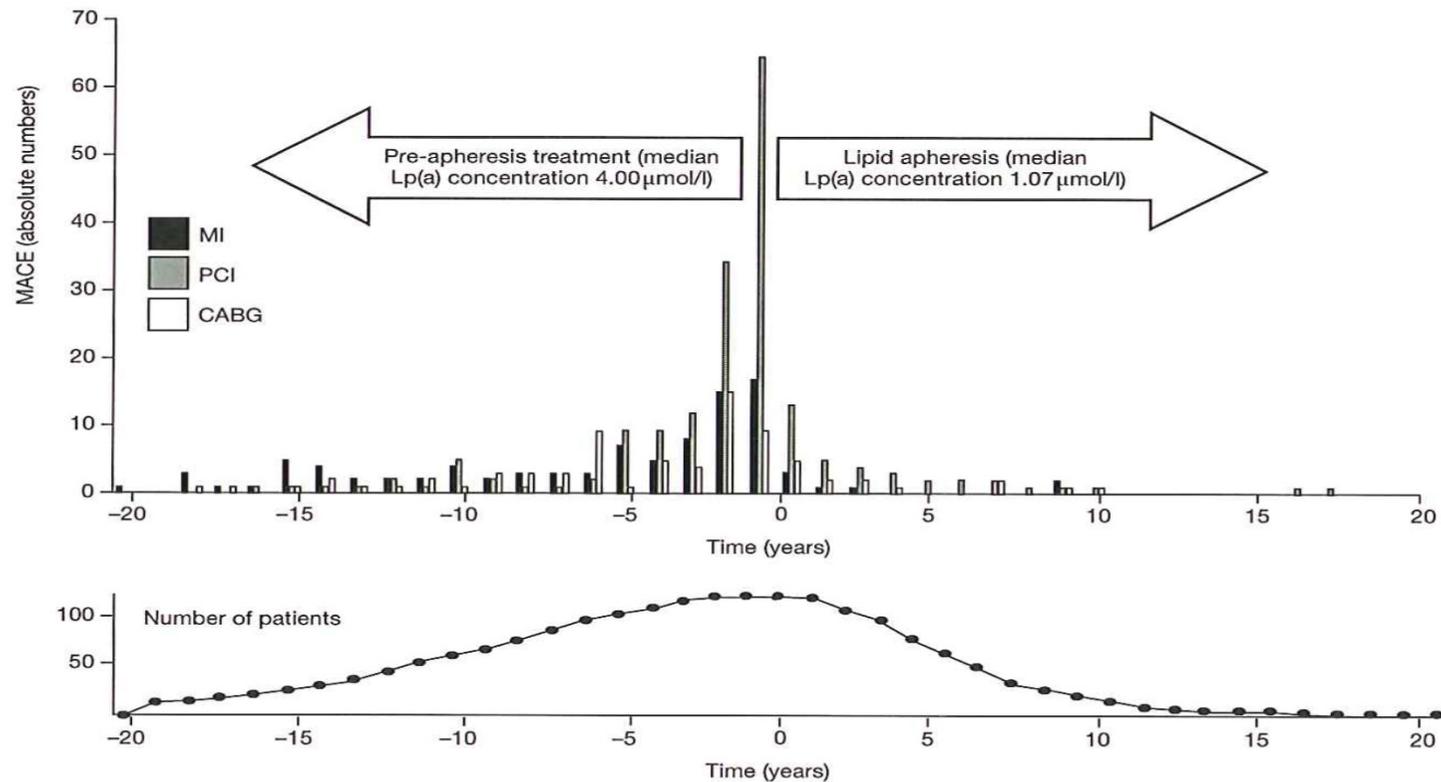
Studie: Apherese bei Lipoprotein (a)-Erhöhung

- Es wurden 120 Patienten aufgenommen, die Dauer der medikamentösen Therapie alleine betrug $5,6 \pm 5,8$ Jahre, die Therapiedauer mit zusätzlicher Apherese betrug $5,0 \pm 3,6$ Jahre.
- Die mittlere Lp(a) Konzentration (Median) wurde unter Apherese von $4 \mu\text{mol/l}$ (=112 mg/dl) auf $1,07 \mu\text{mol}$ (= 30 mg/dl) abgesenkt.
- Während der Behandlungsphase mit medikamentöser Therapie allein stieg die Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse trotz maximaler medikamentöser Therapie über die Zeit exponential an.

Jaeger et al (2009); Nat Clin Pract: 3, 229-239

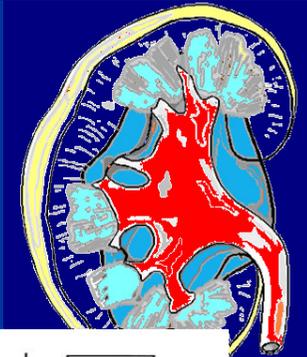
...und was bringt's?

Koronare Ereignisse



Jaeger et al (2009);
Nat Clin Pract: 3, 229-239

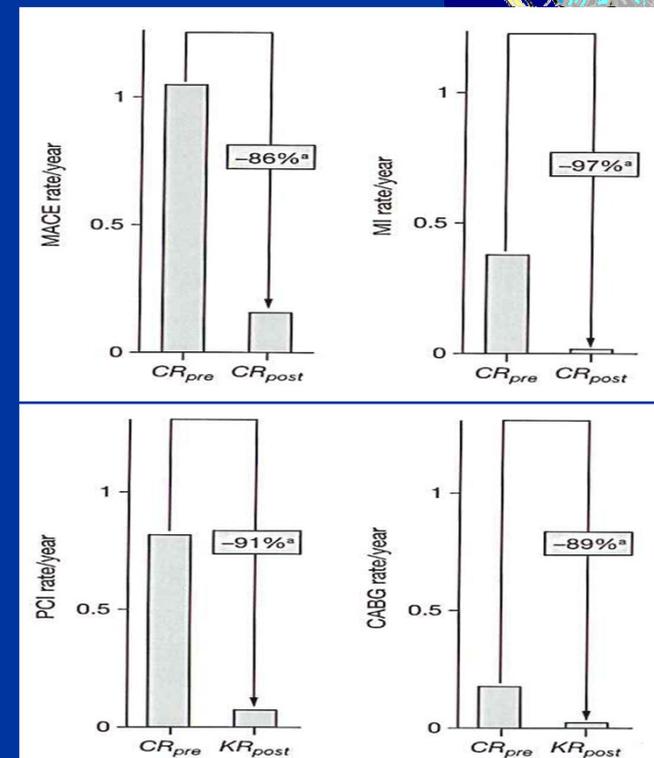
...und was bringt`s?



Die Rate pro Patient pro Jahr unter Apherese für

- schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse fiel von 1,056 auf 0,144 ($p < 0,0001$). Dies entspricht einer Risikoreduktion (RR) von 86%.
- Myokardinfarkte fiel von 0,374 auf 0,011 (RR 97%, $p < 0,0001$).
- den Bedarf perkutaner koronarer Interventionen sank von 0,797 auf 0,069 (RR 91%, $p < 0,0001$).
- die Anlage koronararterieller Bypässe sank von 0,179 auf 0,020 (RR 89%, $p < 0,0001$).

Jaeger et al (2009); Nat Clin Pract: 3, 229-239



...und was bringt's?

Benefit der Lipid - Apherese



Stopp der Progression
oder
Regression der
Arteriosklerose

**LDL-Apherese
selektive Senkung der
Konzentration
pathologischer
Plasmabestandteile
(LDL, Lp(a))**

Verbesserung der
Membranfluidität der
Erythrocyten
durch sinkendes
C/P-Verhältnis

Verbesserung der
Viskosität durch
Eliminierung
großmolekularer
Bestandteile

Stabilisierung
vulnerabler Plaque

Beeinflussung
der Endothelfunktion
(Verbesserung der
endothelvermittelten
Vasodilatation –
NO-Freisetzung),
z. B. akute Verbesserung
der Angina pectoris-
Symptomatik



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Die Erdmännchen waren die Tiere des Jahres 2011
im Bochumer Tierpark