



Abstract /Kurzfassung

32. AfnP Symposium 23.10.-24.10.2010 Fulda

Titel: Bei welchen Patienten ist die Lipidapherese indiziert?

Datum: Sonntag, 24.10.2010, 9:00 Uhr im Bonifaziuskeller

Art der Veranstaltung: Vortrag

Zusammenfassung:

Arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (AKVE) führen seit vielen Jahren die Krankheits- und Todesstatistiken in zahlreichen Ländern an. Bekanntlich haben Lipoproteine mit einem hohen Cholesterinanteil eine die Atherosklerose fördernde Wirkung mit der Folge von vorzeitigen kardiovaskulären Ereignissen. LDL-Cholesterol (LDL-C) und Lipoprotein (a) (Lp(a); gesprochen: Lipoprotein klein „a“) sind anerkannte unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung und das Fortschreiten von AKVE.

Während die Beweislage für die arteriosklerose-begünstigende Rolle des LDL-C und der klinische Nutzen einer LDL-C reduzierenden Therapie seit Jahren anhand umfangreichen Datenmaterials gesichert ist, sind die Zusammenhänge zwischen erhöhten Lp(a)-Spiegeln und dem Ausmaß der Atherosklerose nicht so eindeutig.

LDL-Cholesterol (LDL-C)

In zahlreichen Studien an weit mehr als 100.000 Patienten konnte der Nutzen der LDL-Cholesterinsenkung unzweifelhaft belegt werden. Dabei führt die Senkung des LDL-C Wertes um 1 mmol/l (ca. 40 mg/dl) beispielsweise zu einer ca. 20%-igen Reduktion des Herzinfarkttrisikos.

Die Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie besteht zunächst in Maßnahmen zur Optimierung der Lebensführung (Vermeidung oder Reduktion von negativem Stress; regelmäßige körperliche Aktivität; Einhaltung von Diätvorschriften). Um deutliche Absenkraten jenseits der 20% gegenüber dem LDL-C-Ausgangswert zu erzielen, sind jedoch lipidsenkende Medikamente erforderlich. Die effektivsten Medikamente sind Statine, die die Cholesterolsynthese in den Leberzellen hemmen. Eine Kombination mit Substanzen, die die Aufnahme von Fetten aus der Nahrung blockieren, ist für gewöhnlich der zweite Schritt. Nikotinsäure-Analoga stellen eine weitere wichtige Substanzklasse dar, die neben der effektiven Absenkung von LDL-C zusätzliche positive Effekte (Erhöhung des HDL-C Spiegels; Absenkung der Triglyzeride) hervorruft.



Bei einem Teil der Hochrisikopatienten mit fortgeschrittener Atherosklerose werden die relevanten Zielwerte für das LDL-C trotz Ausschöpfung aller konservativen Behandlungsmaßnahmen nicht erreicht. Hier stellt die Lipidapherese die einzige effektive Alternative dar, um das weitere Fortschreiten der Atherosklerose mit der Gefahr des Auftretens von neuen kardiovaskulären Ereignissen (z.B. Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Claudicatio, Beinarterienverschluss) zu verhindern bzw. die Zeit zum Ereigniseintritt hinaus zu zögern.

In Deutschland wird die LDL-Apherese in Rahmen der geregelten Kostenerstattung vergütet. 2003 wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (g-BA) die bis dahin gültigen Regelungen weiter präzisiert. Demzufolge besteht eine Indikation zur Apheresetherapie bei Patienten mit homozygoter Ausprägung einer familiären Hypercholesterinämie sowie bei Patienten, bei denen durch andere etablierte Behandlungsmaßnahmen eine schwere LDL-Hypercholesterinämie nicht adäquat behandelt werden kann.

Die medizinischen Fachgesellschaften haben Zielwerte für das LDL-C definiert, die speziell auf die jeweilige Risikokonstellation des individuellen Patienten abgestimmt sind. So wird beispielsweise für Patienten mit existenten kardiovaskulären Erkrankungen und / oder manifestem Diabetes ein Zielwert von 100 mg/dl (ca. 2,6 mmol/l) empfohlen, wenn möglich sogar ein Wert unter 70-80 mg/dl (ca. 1,8 – 2,0 mmol/l). Wenn diese Zielwerte also trotz Ausschöpfung aller möglichen therapeutischen Maßnahmen nicht erreicht werden, besteht die Indikation zur LDL-Apherese.

Lipoprotein (a) (Lp(a))

In den letzten vier Jahrzehnten ist in zahlreichen Studien der Zusammenhang zwischen erhöhten Lp(a)-Werten und einem vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen immer wieder beschrieben worden. Bei der Göttinger GRIPS-Studie (Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study), an der ca. 6.000 Männer im Alter zwischen 40 und 60 Jahren teilnahmen, wurde beispielsweise das Lp(a) als drittichtigster kardiovaskulärer Risikofaktor nach LDL-C und positiver Familienanamnese identifiziert. Dass es bezüglich der Rolle des Lp(a) als kardiovaskulärer Risikofaktor aber immer auch widersprüchliche Angaben in der Literatur gab und nach wie vor gibt, erklärt sich aus den besonderen Eigenschaften des Lp(a). Lp(a) besteht - vereinfacht ausgedrückt - aus LDL-C und Apoprotein (a) (Apo(a)). Das Apo(a) scheint eine große Bedeutung für die thrombogene Wirkung des Lp(a) zu haben, da die kurzen Apo(a)-Varianten Plasminogen sehr ähnlich sind, ohne aber die Funktionen des Plasminogens aufzuweisen. Durch Konkurrenz mit dem u.a. für die Fibrinolyse von Thromben wichtigen Plasminogen entfaltet Lp(a) daher eine anti-fibrinolytische Wirkung. Dieser Mechanismus könnte die besonders schweren Verläufe und die hohe Rezidivneigung für neue kardiovaskuläre Ereignisse erklären, die z.T. bei Patienten mit sehr hohem Lp(a) beobachtet werden.

Der Lp(a)-Spiegel ist zu ca. 90% genetisch determiniert und kann daher nicht durch eine spezielle Diät nachhaltig beeinflusst werden. Derzeit sind in Deutschland nur Nikotinsäure-Analoga (Niaspan[®], Tredaptive[®]) verfügbar, um medikamentös eine Lp(a)-Absenkung



herbeizuführen. Allerdings sind die maximal zu erzielenden Reduktionsraten bei lediglich ca. 15-20% anzusiedeln. Neue Medikamente befinden sich noch in der Erprobung bzw. sind zur Zulassung angemeldet.

Da jahrelang keine Behandlungsoptionen für eine effektive Absenkung von Lp(a) zur Verfügung standen, hatten sich auch nur wenige Forschergruppen mit dieser Problematik intensiv beschäftigt. Diese Tatsache erklärt, warum Lp(a) bei vielen Endpunktstudien primär nicht als Risikofaktor berücksichtigt worden war. Nachträgliche Analysen eingefrorener Proben sind dadurch beeinträchtigt, dass die Werte wegen der langen Lagerung bzw. das wiederholte Einfrieren und Auftauen häufig zu niedrig gemessen werden. Darüber hinaus erschwert die Heterogenität des Apo(a) die zuverlässige Messung von Lp(a)-Konzentrationen. In vielen Laboren werden hausinterne Standards verwendet, die einen Vergleich von Messdaten aus unterschiedlichen Studien erschweren. Die Messung von Lp(a) ist ca. 10-15mal teurer als ein einfacher Lipidstatus, ein weiterer Grund dafür, dass notwendige Lp(a)-Messungen viele Jahre nicht im notwendigen Umfang vorgenommen wurden.

Eine kürzlich veröffentlichte Analyse von mehr als 120.000 Personen unterstrich jetzt wissenschaftlich eindeutig die Rolle von Lp(a) als unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor. Überraschender Weise ist das kardiovaskuläre Risiko nach diesen Untersuchungen aber nur moderat erhöht. Dieser Fakt scheint im krassen Widerspruch zu stehen zu Erfahrungen, die in Apherese-Zentren bei Patienten mit Lp(a)-Erhöhung gemacht worden sind. Bekanntlich gibt es junge, bevorzugt männliche, Patienten, die bereits mehrere schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse durchgemacht haben und bei denen ein vielfach erhöhtes Lp(a) als einziger Risikofaktor diesen Verlauf erklären kann. Diese Beobachtungen werden nun durch kürzlich veröffentlichte genetische Untersuchungen dahingehend bestätigt, dass nur bei Lp(a)-Patienten mit bestimmten genetischen Varianten ein hohes kardiovaskuläres Gefährdungspotential vorliegt.

Dieser Tatsache hat der g-BA Rechnung getragen, indem er zusätzlich zu einem trotz maximaler medikamentöser Therapie erhöhten Lp(a)-Wert von ≥ 60 mg/dl den Nachweis einer „progredient verlaufenden kardiovaskulären Erkrankung“ für die Kostenerstattung der Lp(a)-Apherese in jedem Einzelfall fordert. Leider gibt es für diese Begrifflichkeit keine eindeutige Definition, so dass die speziell eingerichteten lokalen Apherese-Fachkommissionen jeweils eigene Interpretationen erarbeitet haben.

Identifikation von Hochrisikopatienten

Es gibt eine hohe Anzahl von noch nicht identifizierten bzw. nicht ausreichend behandelten Patienten mit atherosklerose-begünstigenden Fettstoffwechselstörungen. Die Standard-Lipidparameter wie Cholesterolemie und Triglyzeride werden relativ häufig gemessen. Auch die weitere Differenzierung des Cholesterols in HDL-C, VLDL-C und LDL-C wird zumeist bei erhöhtem Cholesterolemie-Spiegel vorgenommen. Häufig fehlt es bei pathologischen Werten jedoch an der konsequenten Umsetzung der vorhandenen Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften, obwohl ein umfangreiches therapeutisches Methodenspektrum (körperliche



Aktivität; Änderung von Lebensgewohnheiten; fettarme Diät; Medikamente; Lipidapherese) zur Verfügung steht.

Insbesondere bei jungen Patienten mit einem vorzeitigen kardiovaskulären Ereignis oder bei jungen Familienangehörigen mit einem vorzeitigen kardiovaskulären Ereignis ist unbedingt an die Messung von Lp(a) zu denken.

Referent: Name / Qualifikation /Arbeitsbereich

Dr. Wolfgang Ramlow, Nephrologe, Leitender Arzt, Apherese Centrum Rostock (ACR)

Dr. Heinrich Prophet, Nephrologe und Lipidologe, Apherese Centrum Rostock (ACR)