

In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.
 Vorsitzender: Prof. Dr. med. Oliver Weingärtner, Oldenburg

Lipoproteinapherese

„Nebenwirkung“ wandelt sich in einen Vorteil

Sergey Tselmin, Andreas Hermann, Jochen Schäfer, Bernd Hohenstein, Ulrich Julius

Neben einer deutlichen Absenkung der atherogenen Lipoproteine beeinflussen die Filtrations-Aphereseverfahren (DFPP, Doppelfiltrations Plasmapherese) die Protein- und insbesondere Immunglobulin-Serumspiegel [1]. Allerdings können diese „Nebenwirkungen“ beim zusätzlichen Vorliegen von autoimmunen Begleiterkrankungen bei Lipoproteinapherese(LA)-Patienten einen positiven therapeutischen Effekt erzielen.

Fallbeschreibung

Die 60-jährige Patientin wird wegen einer familiären Hypercholesterinämie (FH) in unserem Apherese-Zentrum mit LA behandelt. Seit 14 Jahren leidet sie an einer schweren koronaren Dreifäßerkrankung (KHK; **Tab. 1**). Die Familienanamnese ist hochgradig auffällig: 3 Herzinfarkte beim Vater, 2 Herzinfarkte bei der Mutter, sowie jeweils ein tödlicher Herzinfarkt im 37. Lebensjahr bei der Schwester und im 42. Lebensjahr beim Bruder.

Als relevante Begleiterkrankung liegt eine generalisierte Myasthenia gravis (MG) mit dem Nachweis von Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpern (AChR-AK) vor. Eine Thymektomie führte zu keiner Remission. Immunsuppressiva 1. sowie 2. Wahl zeigten entweder eine ungenügende Wirkung oder wurden von der Patientin sehr schlecht vertragen oder konnten wegen der durch die Krankenkasse abgelehnten Kostenübernahme nicht fortgesetzt werden. Intravenöse Gaben von Immunglobulinen (IVIG) zeigten verhältnismäßig langfristige therapeutische Effekte und eine bessere Verträglichkeit.

Lipidsenkende Therapie

Der LDL-Cholesterin(LDL-C)-Wert lag ohne Behandlung bei max. 5,1 mmol/l

(197 mg/dl). Unter mehreren Ernährungs-umstellungen nahm die Patientin zwar ab, was aber bei eingeschränkter körperlicher Aktivität infolge progredienter KHK und MG keine langfristige Wirkung hatte. Unter Atorva-, Simva-, Fluva-, Prava- und Lovastatin sowie Ezetemib traten massive Muskelschmerzen auf. Bei den bekannten schweren multiplen Medikamentenunverträglichkeiten haben wir von PCSK9-Hemmern Abstand genommen.

Lipoproteinapherese (LA)

Bei deutlich erhöhtem LDL-C mit Unverträglichkeit der lipidsenkenden Me-

dikation und schwerer KHK ist bei der Patientin die Indikation zu einer LA gegeben [2]. Wir haben mit einem Vollblut-Verfahren begonnen, das am wenigsten die der Patientin verabreichten IVIG beeinflusst [1]. Wegen darunter auftretenden Hypotonien wurde die Therapie auf eine LDL-Immunsorption (LDL-IA) umgestellt. Allerdings kam es 2 Monate nach LA-Beginn zu einem erneuten Herzinfarkt. Zur LA-Optimierung wurde dann ein kombiniertes Protokoll einbezogen: die der IVIG-Gabe nachfolgende LA führen wir mittels LDL-IA (TheraSorb™ – LDL 100 Adsorber, Miltenyi

Tab. 1: Diagnosen und relevante Behandlungen (Geburtsjahr 1957)

Familiäre Hypercholesterinämie (Erstdiagnose 2003)

- multiple Unverträglichkeit der lipidsenkenden Medikation
- Lipoproteinapherese (seit 2016)
 - Anlage einer Brachialis-Cephalica-Fistel rechts (2016)
 - Fistelrevisionen (2016, 2017)

Koronare Dreifäßerkrankung

- Z. n. vier Myokardinfarkten (2003, 2010, 2013, 2016)
 - Z. n. Implantationen von 12 Stents (2016)
 - verbliebene 75%ige ostiale RCX-Stenose, peripher subtotale PLA-Stenose (2016)
- Z. n. dreimaliger Reanimation bei Kammerflimmern
- Ischämische Kardiomyopathie, LVEF 33% (2004)
 - Z. n. 1-Kammer ICD-Implantation (2016)

Myasthenia gravis (AChR-Ak positive; Erstdiagnose 2000)

- Z. n. transthorakaler Thymektomie und Radiatio bei malignem Thymom (2001)
- Z. n. Rituximab-Therapie (2006–2009 u. 2015)
- Therapie mit IVIG (seit 2001)

Metabolisch-vaskuläres Syndrom

- arterielle Hypertonie (Erstdiagnose 2008)
 - hypertensive Herzkrankheit
- milde Hypertriglyzeridämie
- erniedrigtes HDL-C
- Adipositas (BMI 34,7 kg/m²)

RCX Ramus circumflexus, **PLA** Posterolateralast (von RCX), **LVEF** linksventrikuläre Ejektionsfraktion, **ICD** implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, **AChR-Ak** Acetylcholinrezeptor-Antikörper, **IVIG** intravenöse Immunglobuline, **HDL-C** High-Density-Lipoprotein-Cholesterin, **BMI** body mass index

Biotec) durch. In den darauf folgenden wöchentlichen Sitzungen verwenden wir MONET (Membrane Filtration Optimised Novel Extracorporeal Treatment, Fresenius Medical Care GmbH).

Das o.g. DFPP-Verfahren demonstriert neben der genügenden LDL-C-Ab-senkung eine ausgeprägte Reduktion der AchR-AK (**Abb. 1**) sowie eine deutliche Besserung der myasthenischen Symptomatik, beginnend am Tag nach einer Sitzung und weiterer Verbesserung im Verlauf der folgenden 3–4 Tage.

Zur Objektivierung der Patienten-an-gaben bestimmten wir vor einer LA-Behandlung (5 Wochen nach der letzten IVIG-Gabe) den Besinger-Score [3]. Zu dieser Sitzung kam die Patientin nach einer 2-wöchigen Behandlungspause in deutlich verschlechtertem Zustand. Die dabei deutlich gesteigerte Pyridostigmin-Dosis betrug 400 mg/d, was mit zunehmenden Muskelkrämpfen einherging. Der nach 2 Tagen erhobene Besinger-Score besserte sich von 7 auf 5 Punkte neben der zusätzlich auf 90 mg/d reduzierten Pyridostigmin-Tagesdosis. Allerdings stieg er zur nächsten Therapie auf 8 Punkte mit einer Pyridostigmin-Dosissteigerung auf 210 mg/d an. 3 Tage nach der nächsten Sitzung waren beide Parameter wieder deutlich abgesunken.

Insgesamt hat sich die durchschnittliche Dosis des Cholinesteraseinhibitors von 495 mg/d in den 6 Monaten vor und ersten 6 Monaten unter LA bis auf 192,5 mg nach der Umstellung auf das kombinierte Protokoll reduziert. Auch konnte das Intervall zwischen den IVIG-Gaben von 4–8 Wochen bis auf zuletzt 16 Wochen verlängert werden.

Diskussion

Unser Fallbericht beschreibt eine 60-jährige Patientin mit schwerer KHK auf der Grundlage einer FH, die bei totaler Statintoleranz seit 1,5 Jahren mit LA behandelt wird. Sie leidet seit 17 Jahren an einer generalisierten Form der MG, die wegen multiplen Medikamentenunverträglichkeiten sehr schwer behandelbar ist.

Unter der LA mit dem MONET-Verfahren gelingt es inzwischen, neben der angestrebten LDL-C-Reduktion eine zusätzliche Linderung der myasthenischen Symptome zu erreichen, begleitet von einer deutlichen Reduktion der nebenwir-

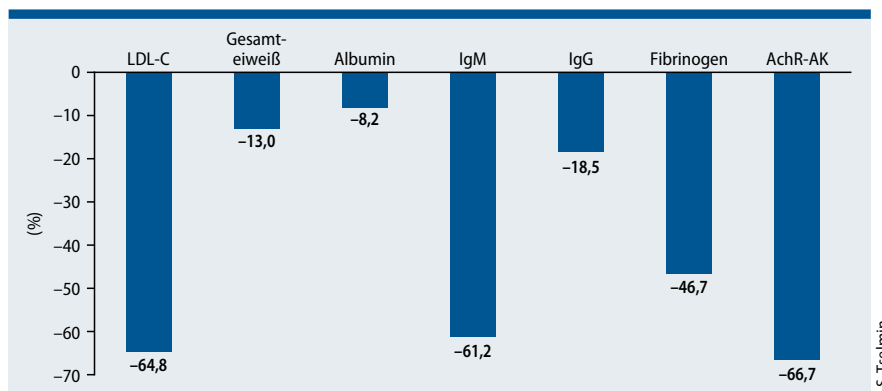


Abb. 1: Relative Absenkung der Serumproteine nach einer LA-Sitzung mit MONET. LDL-C LDL-Cholesterin, Ig Immunglobuline, AchR-AK Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper.

kungsreichen Cholinesteraseinhibitor-Dosen sowie einer Streckung der IVIG-Therapieintervalle.

Die verfahrensbedingte Unselektivität der DFPP im Hinblick auf die Absenkung der Serumproteine ist in mehreren Studien demonstriert worden [4, 5]. Dabei zeigen sich positive rheologische Effekte infolge des um mehr als 40% gesenkten Fibrinogenspiegels [1, 6]. Spezielle (nicht aber für die LDL-Apherese geeignete) DFPP-Verfahren werden auch erfolgreich für MG-Therapie eingesetzt [7, 8].

Eine Herzbeteiligung ist bei MG durchaus möglich, manifestiert sich aber mit Myokarditis, Herzrhythmusstörungen bzw. Kardiomyopathie und nicht mit einer koronaren Arteriosklerose [9]. Zudem gibt es keine Hinweise für eine Kreuzreaktion der AchR-AK mit dem Herzmuskel [10].

Die FH stellt bei der Patientin den schwerwiegendsten kardiovaskulären Risikofaktor dar, weil die sonstigen relevanten Erkrankungen entweder fehlen oder besonders bei erster KHK-Manifestation wenig ausgeprägt waren. Bei deutlicher Hypercholesterinämie, Statintoleranz und KHK ist bei der Patientin eine Indikation zu einem PCSK9-Hemmer gegeben [11]. Dagegen sprechende Argumente sind die bekannte multiple Medikamentenunverträglichkeit, fehlende Daten der Verwendung von PCSK9-Hemmern bei neuromuskulären Erkrankungen und nicht zuletzt der verhältnismäßig stabile Verlauf unter der LA im letzten Jahr.

Neben der deutlichen Absenkung der AchR-AK sowie von Fibrinogen hat die LA viele weitere positive pleiotrope Ef-

fekte [12]. Letztlich wäre aufgrund der in diesem Fall demonstrierten klinischen sowie laborchemischen Besserung unter MONET-LA auch ein IVIG-Auslassversuch zu erwägen.

Fazit

Das MONET-Verfahren (und mit großer Wahrscheinlichkeit auch andere DFPP-Verfahren zur LA) ermöglicht eine Besserung klinischer MG-Symptomatik, was mit einer deutlichen AchR-AK-Reduktion, die mit der LDL-C-Absenkung vergleichbar ist, einhergeht.

Literatur

www.springermedizin.de/cardiovasc



Dr. med. Sergey Tselmin
Bereich Lipoproteinapherese und extrakorporale Verfahren, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum an der TU Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Sergey.Tselmin@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. Dr. Andreas Hermann, Dr. Jochen Schäfer
Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Dresden

Prof. Dr. Bernd Hohenstein, Prof. Dr. Ulrich Julius
Bereich Lipoproteinapherese und extrakorporale Verfahren, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Dresden

Literatur

1. Julius U, Siegert G, Kostka H et al. Effects of different lipoprotein apheresis methods on serum protein levels. *Atheroscler Suppl.* 2015;18:95-102
2. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. 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). *Dtsch Arztebl.* 2003;100:1595-1596
3. Besinger UA, Toyka KV, Fateh-Moghadam A. Long term correlation of clinical course and acetylcholine receptor antibody in patients with myasthenia gravis. *ANN NY Acad Sci.* 1981;377:812-815
4. Klingel R, Fassbender R, Fassbender C, Göhlen B. From membrane differential filtration to lipid filtration: technological progress in low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial.* 2003;7:350-358
5. Jagdish K, Jacob S, Varughese S et al. Effect of Double Filtration Plasmapheresis on Various Plasma Components and Patient Safety: A Prospective Observational Cohort Study. *Indian J Nephrol.* 2017;27(5):377-383
6. Lumlertgul D, Suteeka Y, Tumpong S et al. Double filtration plasmapheresis in different diseases in Thailand. *Ther Apher Dial.* 2013;17(1):99-116
7. Chiu HC, Chen WH, Yeh JH. The six year experience of plasmapheresis in patients with Myasthenia gravis. *Ther Apher.* 2000;4(4):291-295
8. Altobelli C, Pollastro RM, Marano E et al. DFPP in myasthenia gravis: case report. *G Ital Nefrol.* 2015;32(1). pii: gin/32.1.5
9. Shivamurthy P, Parker MW. Cardiac manifestations of myasthenia gravis: a systematic review. *IJC Metab Endocr.* 2014;5:3-6
10. Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2570-2581
11. Fachkommission Diabetes der Sächsischen Landesärztekammer und KV Sachsen in Zusammenarbeit mit einem unabhängigen wissenschaftlichen Beirat deutscher Experten verschiedener Fachdisziplinen. Praxis-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen. 6. Auflage 2017
12. Tselmin S, Hohenstein B, Bornstein S, Julius U. Einige pleiotrope Effekte der Lipoproteinapherese. *Spektrum Dial Apher.* 2015;5(4):18-21