



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

Limitationen der Lipid-Therapie

Progress trotz Lipoproteinapherese

U. Schatz, S. Fischer, S. Tselmin, A. L. Birkenfeld, U. Julius, S.R. Bornstein

In Deutschland gilt die signifikante Lp(a)-Erhöhung (Lp(a) > 120 nmol/l, > 60 mg/dl) mit progredienten kardiovaskulären Komplikationen trotz möglichst optimaler Einstellung der weiteren Risikofaktoren als Indikation für die Durchführung einer Lipoproteinapherese. Diese kann in der Regel den Progress der Atherosklerose-Komplikationen aufhalten, stellt jedoch keine „Heilung“ dar. Alle anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sind parallel stetig zu überprüfen, insbesondere die Nikotinkarenz ist obligat. Dennoch kann es zu weiterem Progress (neue kardiovaskuläre Ereignisse, Zunahme der Arteriosklerose) kommen. Darüber sind die Patienten vor solch einer Therapie auch aufzuklären.

Fallbericht

Hier stellen wir eine aktuell 56-jährige Hochrisikopatientin mit stetig progredienter generalisierter Atherosklerose vor.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

- Z. n. Stentimplantation A. femoralis superficialis (AFS) links am 12.6.2018.
- Z. n. perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) am 14.10.2014 mit Dilatation P1/P2-Stenose links.
- Z. n. Thrombendarteriektomie (TEA) der A. femoralis communis (AFC) und der AFS am 11.2.2014.
- Z. n. PTA der A. iliaca communis (AIC) links am 23.5.2013.
- Z. n. PTA der AFS sinistra mit anschließender Lyse am 4.6.2013.
- Z. n. PTA der A. tibialis anterior sinistra mit Lyse am 5.6.2013.
- Z. n. PTA mit Stentimplantation in die AFS sinistra am 6.6.2013.
- Z. n. PTA der AIC links im Mai 2013

- Z. n. iliocofemoraler Bypass-OP rechts im Juli 2005.
- Z. n. Anlage einer Y-Prothese aortobiliakal und femoropopliteale Bypass-OP rechts im Jahr 2004.
- Z. n. Implantation einer Aortenprothese bei Aortenaneurysma.

Zerebrovaskuläre Komplikationen

- Z. n. TEA der A. carotis interna (ACI) links am 22.10.2013 bei hochgradiger progredienter ACI-Stenose links.
- Z. n. TEA der ACI rechts mit Patchplastik am 27.3.2007.
- Z. n. PTA-Versuch der ACI rechts am 22.3.2007 ohne Erfolg.

Kardiale Komplikationen

KHK, Erstdiagnose 2018 mit Z. n. perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie und Stentimplantation in RCA (right coronary artery) im Dezember 2018.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

1. Deutliche Lipoprotein(a) [Lp(a)]-Erhöhung; initial: 3.300 mg/l (330 mg/dl, ca. 800 nmol/l).
2. Gemischtförmige Hyperlipoproteinämie: Triglyzeride 3 mmol/l (262 mg/dl), LDL-Cholesterin (LDL-C) 2,9 mmol/l (112 mg/d) unter Therapie mit Diät, Atorvastatin 80 mg plus Ezetimib 10 mg bei Erstvorstellung in der Spezialambulanz.
3. Arterielle Hypertonie.
4. Diabetes mellitus Typ 2, Erstdiagnose im Jahr 2000, insulintherapiert.
5. Z. n. Nephrektomie links im Jahr 2010 bei Schrumpfniere.
6. Z. n. Nikotinabusus, 30 packyears, Karenz seit 2007.
7. Positive Familienanamnese. Mutter: arterielle Hypertonie, PAVK, Adipositas;

Großmutter: Typ-2-Diabetes; Schwester 1: mit 33 Jahren Apoplex; Schwester 2: Typ-2-Diabetes; drei der fünf Kinder der Patientin: Hypercholesterinämie und Lp(a)-Erhöhung.

Die Patientin wies bei ausgeprägtem kardiovaskulärem Risikoprofil also eine früh manifestierte (41. Lebensjahr) stetig progrediente ubiquitäre Atherosklerose mit multiplen Komplikationen auf.

Als wichtigste Maßnahme hatte sie den Nikotinabusus eingestellt. Sie ist schlank (BMI 23 kg/m²), ernährt sich gesund und bewegt sich regelmäßig, soweit es ihre Gefäßbefunde zulassen (teilweise durch Claudicatio eingeschränkt). Die Hypertonie ließ sich nur schwer einstellen und es bedurfte ständiger Anpassungen der Antihypertensiva (aktuell nun suffiziente Einstellung; im Schnitt < 140/90 mmHg unter 4-fach-Therapie). Der Diabetes mellitus ist mit einem HbA_{1c} von 7,6 % unter intensivierter Insulintherapie mäßig eingestellt. LDL-C ist mit maximaler Kombinationstherapie bestehend aus Atorvastatin 80 mg, Ezetimib 10 mg und Evolocumab 140 mg alle 2 Wochen s.c. exzellent eingestellt (LDL-C prä Apherese 1,3–1,5 mmol/l [50–57 mg/dl]).

Die Apherese wurde im Jahre 2010 noch vor Zulassung der PCSK9-Inhibitoren begonnen. Da es trotz Apherese mit hoch effektiver Absenkung von Lp(a) zu einem weiteren schweren Progress mit rezidivierenden Eingriffen kam, wurde ein PCSK9-Hemmer seit 2015 zur Apherese zusätzlich verordnet (um die LDL-C-Werte prä Apherese deutlich zu verbessern und LDL-C-Spitzen in dem Intervall zwischen den Apheresetherapien zu vermeiden). Die Antikoagulation ist ebenso effizient mit Cumarinen mit konstanter

Tab. 1: Laborparameter vor und nach Apherese-Sitzung (2x pro Woche durchgeführt) 2019

	prä Apherese	post Apherese
LDL-Cholesterin	1,3 mmol/l (50 mg/dl)	0,5 mmol/l (19 mg/dl)
Lipoprotein(a)	144 nmol/l (ca. 60 mg/dl)	44 nmol/l (ca. 18 mg/dl)
Triglyzeride	2 mmol/l (175 mg/dl)	1,4 mmol/l (122 mg/dl)
Kreatinin	61 µmol/l (0,8 mg/dl)	

INR-Zielwerterreichung in Kombination mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel. Bei der Patientin wurden in den Jahren bis 2016 stetig sehr hohe Lp(a)-Werte gemessen (vor Apherese-Sitzungen bis zu 700 nmol/l [290 mg/dl], nach Apheresesitzungen bis zu ca. 140 nmol/l [ca. 58 mg/dl]), was zwar guten Absenkungsraten von ca. 80 % entspricht, jedoch aufgrund des sehr hohen Ausgangswertes nicht ausreichend war, insbesondere aufgrund des klinischen weiteren Progresses. Deshalb wurde das Aphereseintervall seit 2016 auf zweimal wöchentlich umgestellt. Seither haben sich wesentlich niedrigere Lp(a)-Werte auch vor den Sitzungen eingestellt (Tab. 1).

Dennoch war die Atherosklerose stetig progredient, mit zuletzt 2018 neu manifestierter KHK mit Stentimplantation sowie erneuter Stentimplantation der peripheren Arterien. Es ließen sich lediglich ereignisfreie Intervalle erzielen, wie obenstehenden Diagnosen zu entnehmen ist.

Fallbeurteilung

Ursächlich für den stetigen Progress könnte der lange Zeit nicht optimal eingestellte Blutdruck sein, der langjährige Nikotinabusus, der nicht ganz optimal eingestellte Diabetes mellitus, das rasch wieder ansteigende Lp(a) sowie die ungünstige Familienanamnese und möglicherweise noch andere nicht bekannte Faktoren.

Trotz sehr guter Daten zu Statinen, Ezetimib, PCSK9-Hemmern sowie der Apherese, demonstriert dieser Fall klar die Limitationen der Lipid-Therapie. Er soll die Wichtigkeit der möglichst optimalen Therapie aller kardiovaskulären Risikofaktoren unterstreichen, insbesondere der konsequente Nikotinverzicht ist obligat sowie die möglichst optimale

Blutdruckeinstellung, um einen Progress bei Patienten mit Lp(a)-Erhöhung aufzuhalten. Unsere Gruppe hat die besondere Aggressivität von Lp(a) in Verbindung mit Hypertonie sowie Nikotinabusus zuvor schon publiziert [1, 2]. Bei Progress unter Apherese ist zudem die effektive Antikoagulation zu überprüfen.

Zudem soll hier gezeigt werden, dass bei Progress trotz guter Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren und effektiver Antikoagulation und bei massiver Lp(a)-Erhöhung die zweimal wöchentliche Apheresetherapie aktuell erwogen werden kann. 2020 beginnt die Phase III eines Studienprogrammes zu einem Antisense Oligonucleotid gegen Apolipoprotein(a), welches selektiv und hochsignifikant Lipoprotein(a) senkt. Es stellt einen neuen vielversprechenden Therapieansatz dar, der nun bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte und Verträglichkeit getestet werden wird. Bis dahin bleibt die Lipoproteinapherese die einzige zugelassene Therapie zur Lp(a)-Senkung. Daten u. a. aus der Pro(a)LiFe-Studie [3, 4] sowie unserer Arbeitsgruppe [5] belegen die Effektivität solch einer Therapie zur Prognoseverbesserung von kardiovaskulären Hochstrisikopatienten. Meist lassen sich Folgeereignisse effektiv verhindern oder zumindest hinauszögern, sofern alle Risikofaktoren möglichst optimal eingestellt sind.

Fazit für die Praxis

- Bei früh manifestierten oder progredienten kardiovaskulären Komplikationen Lp(a) bestimmen.
- Bei Lp(a) > 120 nmol/l (> 60 mg/dl) besteht bei progredienten kardiovaskulären Komplikationen in Deutschland die Indikation zur Lipoproteinapherese, insbesondere bei ungünstiger Familienanamnese.

- Die Apherese verbessert die Prognose der Patienten, stellt allerdings keine „Heilung“ oder „Garantie zur Vermeidung von Folgeereignissen“ dar, was im initialen Aufklärungsgespräch wichtig ist.
- Vorher und während dieser Therapie sind stets alle kardiovaskulären Risikofaktoren möglichst optimal einzustellen, insbesondere sind die effektive Blutdruckeinstellung, Nikotinverzicht und strenge LDL-C-Einstellung essenziell bei Patienten mit Lp(a)-Erhöhung.
- Bei Progress trotz Apherese sind Antikoagulation sowie alle kardiovaskulären Risikofaktoren zu überprüfen.
- In Entwicklung: neues Medikament zur Lp(a)-Senkung (Phase-III-Studie zu dem gegen Apolipoprotein(a) gerichteten Antisense Oligonucleotid beginnt 2020).

Literatur

1. Tselmin S et al. An elevated lipoprotein(a) plasma level as a cardiovascular risk factor. *Atheroscler Suppl.* 2015;18:257-62
2. Schatz U et al. Cardiovascular risk factors in patients with premature cardiovascular events attending the University of Dresden Lipid Clinic. *Atheroscler Suppl.* 2019; in press
3. Leebmann J, 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(24):2567-76
4. Roeseler E 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(9):2019-27
5. Emmrich U, Hohenstein B, Julius U. Actual situation of lipoprotein apheresis in Saxony in 2013. *Atheroscler Suppl.* 2015;18:215-25



Dr. Ulrike Schatz
Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum
Carl-Gustav-Carus Dresden
an der Technischen
Universität Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
ulrike.schatz@ukdd.de

PD Dr. Sabine Fischer, Dr. Sergey Tselmin, Prof. Dr. Andreas L. Birkenfeld, Prof. Dr. Ulrich Julius, Prof. Dr. Stefan Richard Bornstein
Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus Dresden an der Technischen Universität Dresden