

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

26-jährige Therapiedauer

# Lipoproteinapherese im Langzeitverlauf

Klaus Peter Mellwig

Die Lipoproteinapherese (LA) wird mittlerweile als Routine-therapie bei verschiedenen Fettstoffwechselstörungen eingesetzt. Zu den zugelassenen Indikationen gehören die Hypercholesterinämie mit arteriosklerotischer Gefäßerkrankung sowie die homozygote Fettstoffwechselstörung vor dem Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen. Eine Indikation für die LA ist erst dann gegeben, wenn bei schwerer Hypercholesterinämie mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Choleste-

rin (LDL-C) nicht ausreichend gesenkt werden kann [1].

Wenn eine progrediente Gefäßerkrankung vorliegt, wird in Deutschland auch die Hyperlipoproteinämie(a) [Lp(a)] als Indikation für die LA akzeptiert. Lp(a) gilt als unabhängiger Risikofaktor, für den ein eindeutiger Zusammenhang zwischen erhöhten Serumkonzentrationen und kardiovaskulären Ereignissen gezeigt werden konnte [2].

Der therapeutische Effekt der LA ist in vielen nichtrandomisierten, aussagekräftigen Studien für die familiäre Hy-

percholesterinämie und therapierefraktäre schwere Hypercholesterinämie mit Manifestation einer koronar- und zerebrovaskulären Atherosklerose belegt [3]. Auch die effektive Senkung des Lp(a) führt zu einer bedeutsamen Abnahme kardialer Ereignisse [4].

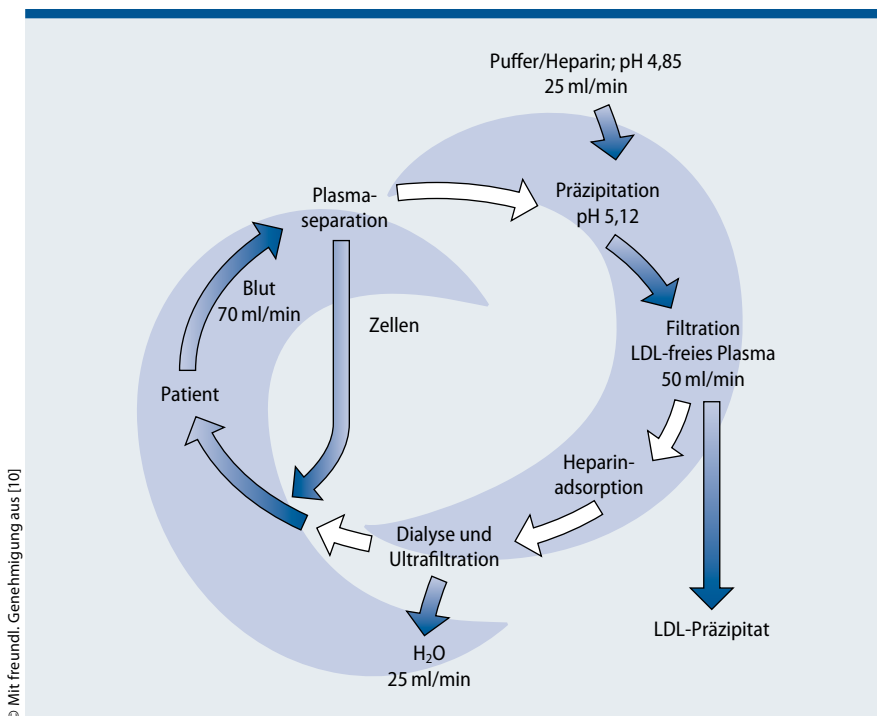
Diese durch Absenkung hämorrhologisch wirkenden Substanzen wie LDL-C, Lp(a) und Fibrinogen induzierten Effekte sind erklärbar durch eine verbesserte Koronarperfusion [5]. Durch die zusätzliche Senkung der Entzündungsmarker wie IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  wird ein antiinflammatorischer Prozess günstig beeinflusst [6].

Die verschiedenen LA-Verfahren [7] zeichnen sich durch eine gute Verträglichkeit aus, die auftretenden Nebenwirkungen sind äußerst gering [8]. Über Langzeitverläufe wird nur in begrenztem Maße berichtet [9]. In der vorgestellten Kasuistik wird ein 26-jähriger Therapieverlauf vorgestellt.

## Langjährige Lipoproteinapherese

Bei dem jetzt 69-jährigen Patienten wurde im Alter von 42 Jahren eine koronare Dreifgefäßerkrankung diagnostiziert. Es erfolgte im Jahr der Diagnose die operative Myokardrevaskularisation mit Anlage eines LIMA-in-situ-Bypass zum R. descendens anterior und eines Einzelvenen-Bypass zum Ramus marginalis I und zur rechten Koronararterie. Koronarangiografisch konnte schon im Jahr der Bypass-Operation ein Verschluss der Venenbypässe angiografisch dokumentiert werden.

Die Lipoproteinapherese nach dem H.E.L.P.-Verfahren (Abb. 1, [10]) wurde 16 Monate nach der Operation ein-



© Mit freundl. Genehmigung aus [10]

Abb. 1: Flussschema der Heparin-induzierten extrakorporalen LDL-Präzipitation (H.E.L.P.).

geleitet – unter Fortsetzung der lipid-senkenden Medikation (initial: Simvastatin 80 mg/d, im Verlauf zusätzlich Ezetimib 10 mg/d). Bei der Erstbehandlung stellte sich der Lipidstatus wie folgt dar: Triglyzeride 492 mg/dl, Gesamtcholesterin 382 mg/dl, HDL-C 23 mg/dl, LDL-C 315 mg/dl.

Die Behandlung wurde wöchentlich fortgesetzt, lediglich im Krankheitsfall und urlaubsbedingt kurzfristig unterbrochen. Anfängliche Venenpunktionsprobleme ließen sich beheben. Eine Shuntanlage war bis heute nicht erforderlich.

Die behandelte Plasmamenge betrug 2.500–3.500 ml. Es konnten Absenkraten von 60–65 % für das LDL-C erzielt werden. Fibrinogen wurde ebenfalls um ca. 60 % pro Behandlung reduziert.

Bis Dezember 2018 wurden 1.092 Behandlungen durchgeführt (Abb. 2). Verfahrensbedingte Komplikationen oder Nebenwirkungen traten nicht auf.

Unter der zusätzlichen Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor (Alirocumab 75 mg, 2-wöchentlich, subkutan) konnte eine zusätzliche Senkung des LDL-C erzielt werden (Abb. 3): Triglyzeride 172 mg/dl, Gesamtcholesterin 131 mg/dl, HDL-C 45 mg/dl, LDL-C 68 mg/dl. Eine krankheitsbedingte Therapieunterbrechung führte zum sofortigen Anstieg des LDL-C.

Über den gesamten Therapiezeitraum war der Patient kardial völlig beschwerdefrei. Koronarangiografisch konnte eine Progression insbesondere eine Bypassdysfunktion ausgeschlossen werden.

Eine Koronarangiografie vom 19.6.2018 zeigte einen diffus wandveränderten, kalzifizierten Hauptstamm mit 50–60%iger Stenose. Verschluss des R. descendens ant. nach Abgang des R. diagonalis, proximale 75%ige, nachfolgend 90%ige Stenose des R. circumflexus im mittleren Drittel mit funktionellem, peripherem Verschluss. Verschluss des ersten Marginalastes und subtotale Abgangsstenose des zweiten Marginalastes. Kollateralisierter Verschluss der rechten Koronararterie. Effektiver LIMA-in-Situ-Bypass zum R. descendens ant., bekannt verschlossene Venenbrücken zum R. marginalis und zur rechten Koro-

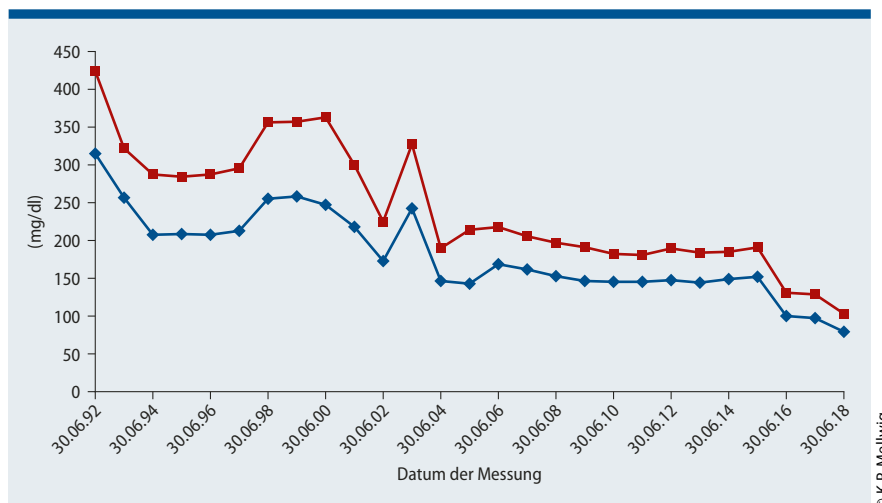


Abb. 2: Therapieverlauf über 26 Jahre: LDL-Cholesterin vor (blau) und nach (rot) Lipoproteinapherese.

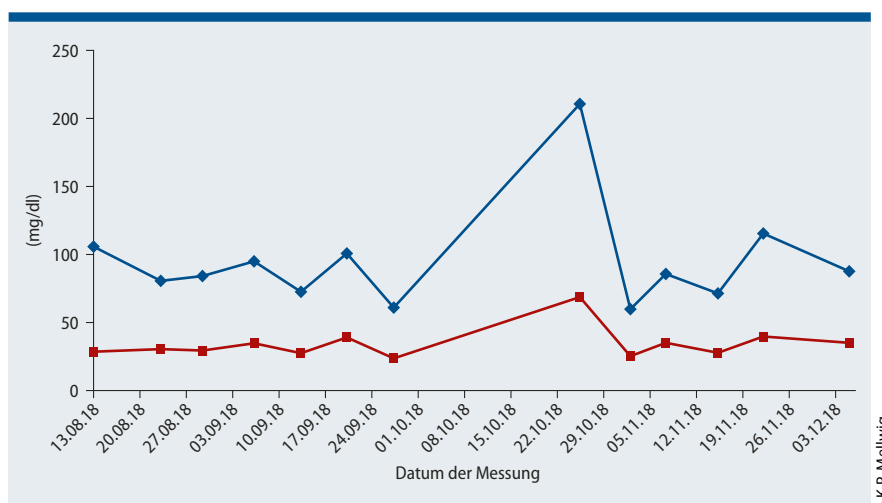


Abb. 3: Therapieverlauf August bis Dezember 2018: LDL-Cholesterin vor (blau) und nach (rot) Lipoproteinapherese.

nararterie. Befund: keine Änderung im Vergleich zu den Voruntersuchungen in den Jahren 1997, 2000 und 2010.

Unter der im Laufe der Zeit ausgeweiteten lipidsenkenden Medikation, aktuell bestehend aus Statin, Ezetimib und PCSK9-Inhibitor, und der kontinuierlich durchgeführten LA traten trotz fortgeschrittener, kalzifizierter koronarer Herzkrankheit und Frühverschluss der Venen-Bypässe keine kardialen Ereignisse ein.

Wie im beschriebenen Fall dokumentiert, ist eine LA-Langzeittherapie weitestgehend komplikationslos möglich

und trägt zur verbesserten Lebenserwartung bei.

#### Literatur

[www.springermedizin.de/cardiovasc](http://www.springermedizin.de/cardiovasc)



**Dr. med. Klaus Peter Mellwig**

Herz- und Diabeteszentrum NRW, Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie/Angiologie, Georgstr. 11, 32545 Bad Oeynhausen  
kpmellwig@hdz-nrw.de

### Literatur

1. Schettler V, Wieland E. [Effects of LDL-apheresis--more than reduction of cholesterol?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007;132:575-8
2. Fischer S, Julius U, Tselmin S et al. [Lipoprotein(a): a risk factor for atherosclerosis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014;139:1204-6
3. 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;6:229-39
4. 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;128:2567-76
5. Mellwig KP, Baller D, Gleichmann U et al. Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL apheresis. *Atherosclerosis* 1998;139:173-8
6. Stefanutti C, Mazza F, Pasqualetti D et al. Lipoprotein apheresis downregulates IL-1alpha, IL-6 and TNF-alpha mRNA expression in severe dyslipidaemia. *Atheroscler Suppl.* 2017;30:200-8
7. Leebmann J. Lipoproteinapherese – Wie sieht die Praxis aus? *Dialyse Aktuell.* 2013;17:535-9
8. Schettler VJJ, Neumann CL, Peter C et al. Current insights into the German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR) - Almost 5 years on. *Atheroscler Suppl.* 2017;30:50-5
9. 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;82:1489-95
10. Seidel D. [LDL-apheresis in the treatment of coronary heart disease. Rationale for a specific adjuvant therapy]. *Z Kardiol* 2003;92(Suppl 3):iii6-27