



In Zusammenarbeit mit der
Deutschen Gesellschaft für
Lipidologie e. V. (DGFL) - Lipid-Liga

Vorsitzender: Prof. Dr. med. Oliver
Weingärtner, Jena

Apherese-Therapie senkt kardiovaskuläres Risiko

12 Jahre Deutsches Lipoproteinapherese-Register

Volker J.J. Schettler¹, Reinhard Klingel², Ulrich Julius³, Anja Vogt⁴

Das Deutsche Lipoproteinapherese-Register (DLAR) erfasst die Behandlungsdaten von Patientinnen und Patienten, die sich aufgrund schwerwiegender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen (ASCVD) einer chronischen Lipoproteinapherese(LA)-Therapie unterziehen. Ziel dieser Dokumentation ist es, die Effektivität und den therapeutischen Nutzen der extrakorporalen Behandlung bei Patienten mit erhöhten LDL-C- und/oder Lp(a)-Spiegeln aufzuzeigen.

Das DLAR wurde 2012 gegründet, um dem 2008 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) geforderten Register für die anonyme Erfassung von Behandlungs- und Patientendaten gerecht zu werden. Seit 2019 wird es von der Deutschen Gesellschaft für Lipidologie e.V. (DGFL) - Lipid-Liga getragen. Die Daten und Ergebnisse des DLAR werden von einem wissenschaftlichen Beirat überwacht und regelmäßig veröffentlicht [1, 2, 3, 4]. Die Teilnahme am DLAR ist freiwillig und kostenlos. Nun liegt der zwölfte Jahresbericht dieses weltweit einzigartigen Aphereseregisters vor.

Auswertung der DLAR-Daten 2023

Im aktuellen Berichtsjahr 2023 wurden von 31 LA-Zentren für 1.023 Patienten insgesamt 6.006 LA-Behandlungen dokumentiert – insgesamt wurden mehr als 65.000 Behandlungen seit dem Start des

Registers erfasst. Diese wurden mit den verschiedenen in der Praxis etablierten LA-Verfahren (Präzipitations-, Filtrations- und Adsorptionsverfahren) durchgeführt. Etwa zwei Drittel der ins Register eingeschlossenen Patienten sind Männer (63 %), und die Mehrheit der im aktuellen Berichtsjahr behandelten Personen waren 60 Jahre und älter (70 %). Rund 32 % werden seit 1-5 Jahren behandelt, mehr als die Hälfte seit mehr als 5 Jahren (62 %). Die durchschnittliche Behandlungsfrequenz liegt in den untersuchten Jahren bei ca. vier LA-Behandlungen pro Patient pro Monat.

Anhand der Daten zu Beginn der LA-Behandlung wurden folgende Untergruppen gebildet:

— **Gruppe A: Personen mit isolierter Erhöhung von LDL-C (Anzahl: 129)**

LDL-C: ≥ 100 mg/dl
(2,6 mmol/l)
Lp(a): < 60 mg/dl bzw.
 < 120 nmol/l bzw. keine
Angabe des Lp(a)-Werts

— **Gruppe B: Personen mit isolierter Erhöhung von Lp(a) (Anzahl: 553)**

Lp(a): ≥ 60 mg/dl bzw.
 ≥ 120 nmol/l
LDL-C: < 100 mg/dl
(2,6 mmol/l)

— **Gruppe C: Personen mit kombinierter Erhöhung von LDL-C und Lp(a) (Anzahl: 174)**

LDL-C: ≥ 100 mg/dl
(2,6 mmol/l)
Lp(a): ≥ 60 mg/dl bzw.
 ≥ 120 nmol/l

Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (FH) finden sich sowohl in den Gruppen A als auch C

und werden aufgrund der geringen Zahl nicht gesondert im Register ausgewertet.

Die Subgruppe C erscheint von besonderem Interesse, obwohl sie weder in den Beschlüssen des G-BA formuliert noch im Qualitätsbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) erfasst wird. Die Rationale für diese Gruppenbildung ergibt sich aus den Beschlüssen des G-BA und unabhängig vom Register durchgeführter wissenschaftlicher Untersuchungen, die ergaben, dass die LA-Therapie bei Personen mit erhöhten Lp(a)-Konzentrationen bezüglich kardialer und nicht-kardialer Endpunkte deutlich effektiver ist. Insgesamt konnten im aktuellen Berichtsjahr die Daten von 856 der 1.023 Patienten in die Auswertung einbezogen werden. Bei 72 Personen fehlten leider die Einschlusswerte für LDL-C und Lp(a) und 95 Patienten konnten keiner der drei Gruppen zugeordnet werden. Die eingeschlossenen Patienten wurden anhand der Beobachtungsdauer unter LA-Therapie eingeteilt (1–12 Jahre Follow-up). Kardiale und nicht-kardiale Endpunkte wurden hinsichtlich Major Adverse Cardiac Events (MACE) und Major Adverse Non-Cardiac Events (MANCE) vor und während der extrakorporalen Therapie verglichen.

Ergebnisse

LA-Therapieeffekte auf LDL-C- und Lp(a)-Konzentrationen

Einerseits wurden die Konzentrationen von LDL-C und von Lp(a) vor und nach den LA-Behandlungen zur Berechnung der akuten Absenkungen erfasst. Andererseits wurde der Median dieser Konzentrationen berechnet. Dieser spiegelt die Lipidbelastung der Patienten über

¹Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

²Apherese Forschungsinstitut, Köln, und I. Medizinische Klinik der Universitätsklinik Mainz

³Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

⁴Medizinische Klinik und Poliklinik 4, Universität München

die ganze Woche wider, da in den Tagen zwischen den LA-Behandlungen ein Wiederanstieg dieser Parameter erfolgt (Tab. 1, Tab. 2).

Effekte der LA auf die Ereignisraten

Die Berechnung der kardialen (MACE) und nicht-kardialen (MANCE) Endpunkte erfolgte für alle Patienten ein und zwei Jahre vor Beginn der LA. Ereignisse, die vorher aufgetreten sind, wurden nicht erfasst. Nach Beginn der LA wurden die MACE für jedes Folgejahr für alle Patienten berechnet. Die Ereignisraten sind nach Beginn der LA deutlich niedriger (Abb. 1). Nur die peripher arteriellen Ereignisse sind bei den Patienten der Gruppe A nach Beginn der LA etwas häufiger.

Diskussion

Angesichts der wertvollen Daten, die das DLAR liefert, ist es bedauerlich, dass insgesamt weniger als 25 % der in Deutschland regelmäßig mit LA behandelten Patienten erfasst sind, was auf die Beteiligung von nur wenigen hoch motivierten Zentren zurückzuführen ist.

Seit der Einführung der LA als Regelleistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Jahr 1991 gilt die unveränderte Qualitätsanforderung, dass die Senkung des LDL-C-Werts nach Abschluss einer einzelnen Behandlung mindestens 60 % betragen muss. Dieser Wert wird in dieser Auswertung in allen Subgruppen erreicht und teilweise sogar überschritten.

Die Daten zu Lp(a) zeigen in allen Subgruppen eine hohe Effektivität der LA, basierend auf sowohl den akuten Absenkungen von über 70 % als auch den medianen Konzentrationen. In allen drei Subgruppen konnten die Raten von MACE und MANCE über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg signifikant gesenkt werden, mit Ausnahme der MANCE-Raten bei Patienten mit isoliert erhöhtem LDL-C.

Besonders bemerkenswert ist, dass die niedrigen Inzidenzraten für ASCVD über die 12 Jahre der LA-Therapie stabil bleiben. Die vorliegenden Daten belegen eindrucksvoll die Wirksamkeit der LA, bei gleichzeitig hoher Sicherheit, das heißt sehr wenigen Nebenwirkungen (bei 2 % aller LA-Behandlungen).

Tab. 1: Zusammenfassung der LA-Effekte auf die LDL-C-Konzentrationen in den Gruppen A, B und C aus allen im Jahr 2023 erfassten Daten.

Gruppe	A (isolierte LDL-C-Erhöhung)	B (isolierte Lp(a)-Erhöhung)	C (kombinierte LDL-C- und Lp(a)-Erhöhung)
Relative Absenkung	67,92 %	69,23 %	71,43 %
Medianwert der LDL-C-Mittelwerte	64,97 mg/dl (1,68 mmol/l)	40,00 mg/dl (1,03 nmol/l)	52,00 mg/dl (1,34 mmol/l)

Tab. 2: Zusammenfassung der LA-Effekte auf die Lp(a)-Konzentrationen in den Gruppen A, B und C aus allen im Jahr 2023 erfassten Daten.

Gruppe	A (isolierte LDL-C-Erhöhung)	B (isolierte Lp(a)-Erhöhung)	C (kombinierte LDL-C- und Lp(a)-Erhöhung)
Relative Absenkung	73,87 %	74,18 %	75,18 %
Medianwert der Lp(a)-Mittelwerte	46,50 mg/dl (72,90 nmol/l)	58,65 mg/dl (114,75 nmol/l)	63,50 mg/dl (113,50 nmol/l)

Für die Tabellen 1 und 2 gilt: Gemittelter Wert = ½ (Vorwert + Nachwert)

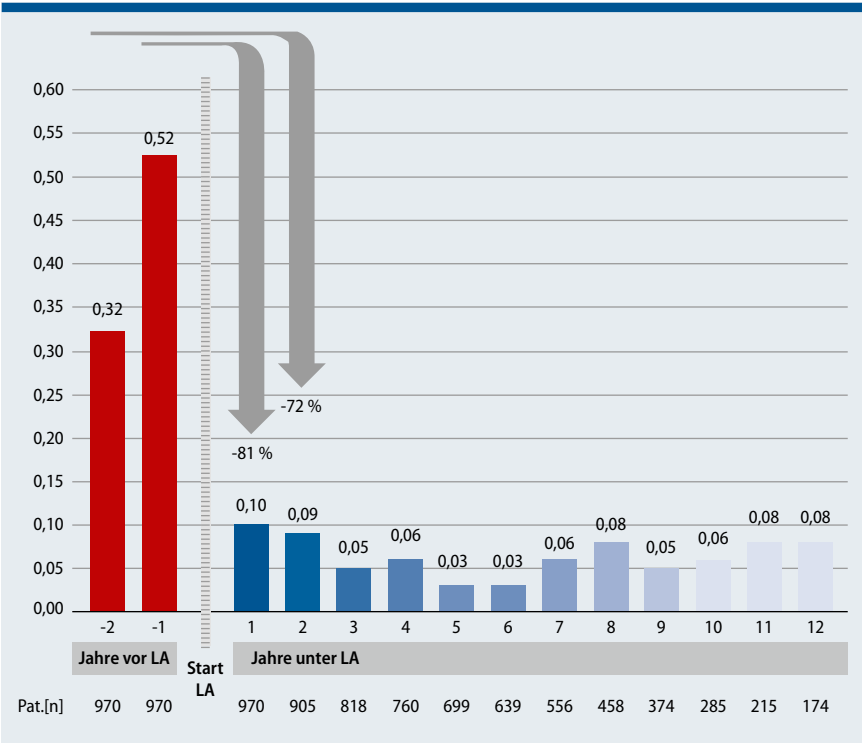


Abb. 1: Major Adverse Cardiac Events (MACE)-Raten aller Patientinnen und Patienten Die MACE-Raten aller Patienten unter Lipoproteinapherese(LA)-Therapie lagen im ersten und zweiten Jahr nach dem Start der Therapie im Median um 81 % bzw. 72 % niedriger im Vergleich zu deren MACE-Raten im 1. und 2. Jahr vor Behandlungsbeginn.

Limitationen

Die Schlussfolgerungen aus dieser Registeranalyse sind limitiert. Eine signifikante Verringerung der Inzidenzraten von ASCVD würde in der Regel eine vergleichende Analyse mit einer Kontrollgruppe erfordern, um den klinischen Nutzen verlässlich zu bewerten. Die LA reduziert Lipoproteine im Blut, die Apolipoprotein B enthalten, insbesondere LDL-Partikel sowie Lp(a). Während die Effizienz der LA-Therapie offensichtlich ist, bleibt unklar, ob die positiven Effekte auf die Senkung von Lp(a), LDL-C oder auf eine Kombination beider Faktoren zurückzuführen sind.

Die Studie ist nicht randomisiert und basiert auf realen Daten, daher können potenzielle Störfaktoren vorhanden sein, die in unserer Analyse möglicherweise nicht vollständig berücksichtigt wurden. Somit stellt die beobachtete Verringerung der ASCVD-Ereignisse vor allem eine deskriptive Analyse dar.

Zudem war die Nutzung von PCSK9-Inhibitoren in unserer Kohorte suboptimal, da viele Patienten mit der LA begannen, bevor diese Medikamente verfügbar waren. Dieser eingeschränkte Einsatz hat Auswirkungen auf die Bewertung der kombinierten Lipidsenkungsstrategien.

Für die Analyse der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse wurde ein vordefinierter retrospektiver Beobachtungszeitraum von zwei Jahren vor der Behandlung sowie prospektiv für alle bisher erfassten Registerjahre nach Beginn der chronischen LA gewählt. Es ist wichtig zu beachten, dass ein einzelnes akutes Ereignis allein nicht die Anforderungen der deutschen Erstattungsrichtlinie erfüllt.

Eine sorgfältige Analyse des gesamten klinischen Verlaufs nach der ASCVD-Diagnose ist entscheidend, insbesondere vor dem Beginn der LA. Ansteigende Ereignisraten in den beiden Jahren vor der LA deuten auf eine fortschreitende ASCVD hin. Eine regelmäßige Durchführung der LA war mit einer raschen Stabilisierung der progressiven ASCVD verbunden, weshalb der Rückgang der Ereignisse im ersten Jahr und in den Folgejahren als ein Effekt der LA in der Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen angesehen werden kann.

Fazit

Die jüngste Analyse des DLAR belegt, dass die regelmäßige LA bei Patienten mit erhöhten LDL-C- und/oder Lp(a)-Werten sowie schwerer, fortschreitender ASCVD zu einer äußerst geringen Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse führt, selbst nach vorheriger maximal verträglicher lipidsenkender Medikation. Dieser Rückgang der kardiovaskulären Ereignisse war bereits im ersten Jahr der meist wöchentlichen LA-Behandlungen zu beobachten. In den folgenden Jahren fiel die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse weiter auf ein konstant niedriges Niveau. Eine Reihe neuer lipidsenkender Medikamente, insbesondere solche zur spezifischen Senkung von Lp(a), befindet sich derzeit in klinischen Prüfungen. Die fortlaufenden Auswertungen des DLAR werden den anhaltenden klinischen Stellenwert der LA für Hochrisikopatientinnen und -patienten dokumentieren.

Literatur

1. V.J. Schettler et al., First data from the German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR), *Atheroscler Suppl* (18) (2015) 41-44 doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.006.
2. V.J.J. Schettler et al., The German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR) - almost 5 years on, *Clin Res Cardiol Suppl* 1 (12) (2017) 44-49 doi:10.1007/s11789-017-0089-9.
3. V.J.J. Schettler et al., The German Lipoprotein Apheresis Registry-Summary of the ninth annual report, *Ther Apher Dial* (26 Suppl 1) (2022) 81-88 doi:10.1111/1744-9987.13780.
4. V.J.J. Schettler et al., The German Lipoprotein Apheresis Registry-Summary of the eleventh annual report, *Atherosclerosis* (398) (2024) 118601 doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.118601.



**Prof. Dr. med.
Volker J.J. Schettler**
Nephrologisches Zentrum
Göttingen GbR
An der Lutter 24
37075 Göttingen
v.schettler@nz-goe.de

Infokasten

Weitere Informationen sowie den gesamten DLAR-Jahresbericht 2023 finden Sie hier: <https://www.lipid-liga.de/fuer-aerztinnen/apherese-register/>

