



Deutsche Gesellschaft
zur Bekämpfung von
Fettstoffwechselstörungen
und ihren Folgeerkrankungen
DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Zusammenfassung der Vorträge

„Lipidologie – Wege zu neuen Ufern“

Ärztliche Fortbildung und Update Lipidologie
am 24. Juni 2017
im AGAPLESION Markus Krankenhaus/Konferenzzentrum
Frankfurt a. M.

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen
und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Mörfelder Landstraße 72

60498 Frankfurt a. M.

Tel.: 069-96 36 52-18

E-Mail: info@lipid-liga.de

Internet: www.lipid-liga.de

Juni 2017

Die Vorträge im Überblick

ZIELWERTE

(Vorsitz: Prof. Dr. Bernd Nowak, Frankfurt)

Neues LDL-C-Ziel < 50 mg% sinnvoll?

Prof. Dr. Peter Grützmaker, Frankfurt

Update PCSK9-Antikörper (Glagov/Fourier)

Priv. Doz. Dr. Michael Lehrke, Aachen

UNGELÖSTE PROBLEME BEI HOMOZYGOTER FH

(Vorsitz: Prof. Dr. Jürgen Schäfer, Marburg)

Lomitapid

Dr. Klaus-Peter Mellwig, Bad-Oeynhausen

PCSK9-Antikörper

Prof. Dr. Ulrich Julius, Dresden

LDL-Apherese bei Kindern

Prof. Dr. Rainer Büscher, Essen

HYPERLIPOPROTEINÄMIE(a)

(Vorsitz: Prof. Dr. Ulrich Julius, Dresden)

Lp(a)-Apherese

Prof. Dr. Reinhard Klingel, Köln

Lp(a)-Antisense-Therapie

Priv.-Doz. Dr. Michael Hoffmann, Freiburg

TRIGLYCERIDE

(Vorsitz: Prof. Dr. Hans-Ulrich Klör, Gießen)

Medizinische Basistherapie

Prof. Dr. Hans-Ulrich Klör, Gießen

LPL-Gen-Therapie

Prof. Dr. Alexander Mann, Frankfurt

Apo-C3-Antisense-Therapie

Priv.-Doz. Dr. Michael Hoffmann, Freiburg

NATIONALE LIPID-REGISTER

(Vorsitz: Prof. Dr. Peter Grützmaker, Frankfurt)

FH-Register (Hydra-FH)

Dr. Anselm Gitt, Ludwigshafen

Apherese-Register (DLAR, KBV)

Dr. Anja Vogt, München

Triglycerid-Register (Dyslipidämie)

Dr. Christian Peter für Thomas Zimmermann, Rostock



Prof. Dr. Peter Grützmacher
Medizinische Klinik II
AGAPLESION Markus Krankenhaus
Wilhelm-Epstein-Straße 4
60431 Frankfurt
E-Mail: Peter.Gruetzmacher@fdk.info



ZIELWERTE

Neues LDL-C-Ziel < 50 mg% sinnvoll?

Epidemiologische Studien belegen eindeutig den Zusammenhang zwischen der Höhe des Serum-Cholesterins und kardiovaskulären Erkrankungen, der durch zusätzliche Risikofaktoren modifiziert wird. Interventionsstudien zeigen eine grundsätzlich vergleichbare Beziehung zwischen der Höhe des therapeutisch erreichten LDL-Cholesterins und der Rate neuer kardiovaskulärer Ereignisse. Dieser Effekt ist weitgehend unabhängig von der Art des Medikamentes bzw. seiner Wirkungsweise.

Daneben zeigen Studien an Patienten mit genetisch bedingten Veränderungen des LDL-Stoffwechsels, dass der Einfluss eines erhöhten/erniedrigten Serum-LDL-Cholesterins bei längerer Beobachtungsdauer noch wesentlich größer ist.

Nach ESC/EAS-Leitlinien gelten Risiko-adaptierte LDL-Cholesterin-Zielwerte von LDL < 115 mg% für Patienten mit moderatem Risiko, LDL < 100 mg% für Patienten mit hohem Risiko und LDL < 70 mg% für Patienten mit sehr hohem Risiko, wobei es sich bei letzteren in der Regel bereits um Patienten mit schon symptomatischer Gefäßerkrankung (Sekundärprävention) handelt.

Mit der Kombination von Simvastatin/Ezetimib konnte eine weitere Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Absenken des LDL-Cholesterins auf 53 mg% (im Vergleich zu 70 mg%) erreicht werden, welche in einer Subgruppen-Analyse bei LDL-Werten < 30 mg% und bei Diabetes mellitus am stärksten war (Improve-it Studie).

Die Fourier-Studie zeigte mit PCSK-Antikörpern bei einer Absenkung des LDL-Cholesterins auf 30 mg% (im Vergleich zu 90 mg%) ähnliche Ergebnisse bereits nach 3-jähriger Therapie-dauer; auch hier war der Effekt bei Werten < 30 mg% noch ausgeprägter.

Auch Regressionsstudien mit intravaskulärem Ultraschall zeigen, dass je weiter das LDL-Cholesterin < 70 mg% abgesenkt werden kann, desto deutlicher wird der Effekt auf koronare Plaques erkennbar.

Mit den jetzt verfügbaren Lipidsenkern kann nahezu jeder beliebige LDL-Cholesterinwert für die meisten Patienten erreicht werden. Es erscheint nun realistisch und sinnvoll, für die kardiovaskuläre Prävention ein tieferes LDL-Cholesterin als 70 mg% anzustreben. Zumindest für bestimmte Risikogruppen, wie Patienten mit erhöhtem Lp(a) oder progredienter kardiovaskulärer Erkrankung trotz Optimierung aller Risikofaktoren, sollte eine stärkere Absenkung des LDL-Cholesterins auf Werte weit < 50 mg% von Nutzen sein.

Für KHK-Patienten mit Diabetes wurde mittlerweile bereits ein LDL-Cholesterin-Zielwert von < 50 mg% in die Leitlinien aufgenommen.



Priv. Doz. Dr. Michael Lehrke
**Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angio-
logie und Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik I)**
Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen
E-Mail: mlehrke@ukaachen.de



ZIELWERTE

Update PCSK9-Antikörper (Glagov/Fourier)

Die Evidenz, dass CV-Ereignisse durch eine Reduktion des LDL-C vermieden werden können, leitet sich insbesondere von Statin-Studien ab. Auf dem American College of Cardiology (ACC) 2017 wurde mit FOURIER die erste CV-Endpunktstudie vorgestellt, bei der die LDL-C Reduktion über einen PCSK9-Inhibitor erreicht wurde. In einem Kollektiv von 27.564 Patienten mit stattgehabten CV-Ereignissen und maximaler Statin-Therapie, führte die Gabe von Evolocumab im Vergleich zu Placebo zu einer zusätzlichen Reduktion des LDL-C von 59%, was einer absoluten Absenkung von 92 mg/dl auf 30 mg/dl entsprach. Dies ging über eine mittlere Behandlungsdauer von 2,2 Jahren mit einer signifikanten Reduktion des kombinierten CV-Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (3-Punkt-MACE) von 20% einher (HR: 0,80; 95%CI: 0,73-0,88; $p < 0.001$), was auf eine 27%ige Reduktion nicht tödlicher Myokardinfarkte (HR: 0,73; 95%CI: 0,65-0,82; $p < 0.001$) und eine 21%ige Reduktion nicht tödlicher Schlaganfälle (HR: 0,79; 95%CI: 0,66-0,95; $p = 0.01$) bei unveränderter CV-Mortalität zurückzuführen war. Die Gabe von Evolocumab erwies sich als gut verträglich und führte lediglich diskret häufiger zu Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle (2,1% versus 1,6%). Entsprechend konnte die FOURIER-Studie zeigen, dass eine LDL-C Reduktion, die mit einem nicht-Statin-Präparat erreicht wird, ebenfalls CV-Ereignisse senkt. Diese Beobachtung wurde mechanistisch durch die GLAGOV-Studie unterstützt, in der die Evolocumab abhängige LDL-C Reduktion zu einer signifikanten Verminderung des im intravaskulären Ultraschall gemessenen atherosklerotischen Plaquevolumen der Koronarien führte.



Dr. Klaus-Peter Mellwig
Herz- und Diabeteszentrum NRW
Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum
Georgstraße 11
32545 Bad Oeynhausen
E-Mail: kpmellwig@hdz-nrw.de



UNGELÖSTE PROBLEME BEI HOMOZYGOTER FH

Lomitapid

Lomitapid (Lojuxta®) ist das erste Präparat in der Klasse der oralen, selektiven Hemmer des mikrosomalen Triglycerid-Transfer-Proteins (MTP), einem intrazellulären Lipidtransferprotein, das für den korrekten Zusammenbau und die ausreichende Sekretion von Apolipoprotein-B- (ApoB-)haltigen Lipoproteinen in der Leber und im Darm erforderlich ist.

Die Europäische Kommission (EC) hat Lomitapid im Juli 2013 unter dem Handelsnamen "Lojuxta" zugelassen.

Information zur Inhibition des mikrosomalen Triglycerid-Transfer-Proteins

MTP ist ein intrazelluläres Lipid-Transfer-Protein, das im Lumen des endoplasmatischen Retikulums vorkommt und für die Bindung und den Transport von einzelnen Lipidmolekülen zwischen den Membranen zuständig ist.

Eine normale Konzentrationen und Funktion von MTP in der Leber und Darm sind notwendig für die korrekte Bildung und Sekretion von ApoB-haltigen Lipoproteinen mit sehr geringer Dichte (Very Low Density Lipoprotein, VLDL) aus der Leber und Chylomikronen (nutritives Cholesterin und Triglyceride) aus dem Darm. VLDL wird später in LDL-C (Low Density Lipoprotein) umgewandelt.

Durch die selektive Hemmung des MTP durch Lomitapid kommt es zu einer verminderten Bildung von Lipidkomplexen wie VLDL in den Hepatozyten der Leber und Chylomikronen in den Enterozyten des Darms. Dadurch wird VLDL nicht mehr von der Leber ins Blut abgegeben bzw. Chylomikronen werden nicht mehr aus dem Darm aufgenommen. Hieraus resultiert eine Senkung der Plasmaspiegel von VLDL, LDL, LDL-Cholesterin, Chylomikronen und Apo B.

Anwendungsgebiete und Dosierung

Lomitapid ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne LDL-Apherese bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt

Wenn möglich sollte die Diagnose HoFH genetisch bestätigt werden. Andere Formen primärer Hyperlipoproteinämien sowie sekundäre Ursachen von Hypercholesterinämien (z. B. nephrotisches Syndrom, Hypothyreose) müssen ausgeschlossen werden.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg, einmal täglich. Nach 2 Wochen kann die Dosis bei entsprechender Verträglichkeit auf 10 mg und danach in Mindestabständen von 4 Wochen auf 20 mg, 40 mg und die empfohlene Höchstdosis von 60 mg erhöht werden.

Eine Schwangerschaft sollte vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden. Während der Therapie ist eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anzuwenden

Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen insbesondere eine Steatorrhoe können durch eine fettarme Diät reduziert werden.

Hepatische Nebenwirkungen in Form eines Anstiegs der Alaninaminotransferase (AST) und der Aspartataminotransferase (ALT) machen eine engmaschige laborchemische Kontrolle erforderlich insbesondere bei Dosissteigerung. Ein möglicher Anstieg des Leberfettgehaltes und Ausbildung einer Steatohepatitis bedarf der regelmäßigen Screening-Untersuchung mittels MRT.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind zu berücksichtigen, da Lomitapid über den Cotychrom p450 (CYP) 3A4-Weg abgebaut wird. Die gleichzeitige Verabreichung von starken bzw. mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Azol-Antimykotika, Makrolidantibiotika, Calciumkanalblocker, Dronedaron) ist kontraindiziert. Grapefruit-Saft sollte vermieden werden, Bei schwachen CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amlodipin, Ranitidin, Ticagrelor, Tacrolimus) ist ein 12-Stunden-Einnahmeintervall einzuhalten oder eine Halbierung der Lomitapid-Dosis vorzunehmen.

Lomitapid erhöht die Plasmakonzentration von Statinen und Warwafarin, sodass verstärkt Nebenwirkungen in Form von Myopathien oder Blutungen auftreten können.

Für das Patientenkollektiv mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie steht mit Lomitapid ein hoch effektives Medikament mit neuem pharmakologischem Ansatz unter Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen zur Verfügung.



Prof. Dr. Ulrich Julius
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Lipidologie und Lipoproteinapherese-Zentrum
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
E-Mail: Ulrich.Julius@uniklinikum-dresden.de



UNGELÖSTE PROBLEME BEI HOMOZYGOTER FH

PCSK9-Antikörper

Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (hoFH) treten arteriosklerotische Gefäßveränderungen bereits im Kindesalter auf, die Lebenserwartung ist hochgradig verkürzt. Es ist bekannt, dass Statine den LDL-Cholesterin (LDL-C)-Spiegel bei diesen Patienten nur ungenügend senken. In aller Regel ist eine Lipoproteinapherese (LA)-Therapie indiziert, die jedoch die anzustrebenden Zielwerte für LDL-C oft nicht erreicht, obwohl eine deutliche Lebensverlängerung in verschiedenen Publikationen eindrucksvoll bestätigt wurde.

PCSK9-Antikörper sind seit 2015 verfügbar und haben sich als sehr effektiv in Bezug auf die Reduktion von LDL-C bei Patienten mit polygener bzw. mit heterozygoter Hypercholesterinämie erwiesen. Sie werden außerdem gut vertragen. Mit der Fourier-Studie wurde die Effektivität von Evolocumab hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte nachgewiesen.

Inzwischen gibt es auch Erfahrungen mit dem Einsatz von Evolocumab bei Patienten mit hoFH (Alirocumab ist für diese Indikation nicht zugelassen). Stein konnte im Jahre 2013 in einer Pilotstudie bei 8 Patienten eine Heterogenität der Absenkung von LDL-C demonstrieren – von -40% bzw. (bei 2-wöchentlicher Gabe von 420 mg) -60% bis kein Effekt. Letzteres wurde bei 2 Patienten beobachtet, deren LDL-Rezeptorfunktion völlig negativ war. Im Mittel wurde bei den Rezeptor-defektiven Patienten LDL-C um 26% vermindert (Circulation 2013; 128 (19): 2113-2120).

Raal zeigte im Rahmen der TESLA Part-B-Studie bei 33 Patienten eine Reduktion der LDL-C-Konzentration um ca. 30 % nach 12 Wochen im Vergleich zu 16 Patienten mit Placebo (Lancet 2015; 385: 341-50). In dieser Studie war der Effekt ebenfalls abhängig vom LDL-Rezeptor-Status – er fehlte bei einem LDL-Rezeptor-negativen Patienten völlig.

Im Jahre 2017 publizierte Raal Daten von 106 hoFH-Patienten, von denen 34 bei Studienbeginn eine Lipoproteinapherese-Therapie erhielten (Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 280-289). Bei den LA-Patienten wurde Evolocumab in der maximalen Dosis von 420 mg alle 2 Wochen injiziert. Patienten, die nicht extrakorporal behandelt wurden, erhielten diese Dosis zunächst für 12 Wochen einmal monatlich, danach konnte bei ihnen zu einem zweiwöchentlichen Rhythmus übergegangen werden. Bis zu 48 Wochen lag die LDL-C-Absenkung im Mittel in beiden Subgruppen zwischen 20 und 30%. Der Übergang der Dosierung von einmal monatlich zu alle 2 Wochen resultierte bei den Patienten ohne Apherese in einer zusätzlichen Absenkung von LDL-C um etwa 8%. In Waterfall plots konnte bei Patienten mit nicht-klassifiziertem LDLR-Gendefekt bzw. mit defektem LDLR ein weiterer Bereich der LDL-C Reduktion von fehlend bis zu ca. 70% bei einzelnen Patienten beobachtet werden. Rezeptor-negative

Patienten zeigten keinen Effekt. In der Studie wurde teilweise die LA gestoppt bzw. wurden die Intervalle zwischen einzelnen Sitzungen verlängert. Dies ist insofern bedenklich, als aktuell anzustrebende Zielwerte für LDL-C überhaupt nicht erreicht wurden. Auch in dieser Beobachtung traten keine schweren Nebenwirkungen auf.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die LDL-C-absenkende Wirkung von Evolocumab bei Patienten mit hoFH und vorhandener Restfunktion des LDL-Rezeptors vorhanden ist, aber etwa der Hälfte der bei anderen Studien gefundenen Rate entspricht. Bei völlig fehlender LDL-Rezeptor-Funktion wurde keine Wirkung gemessen. Es macht aber zur Optimierung der LDL-C-Werte bei Patienten mit hoFH prinzipiell Sinn, Evolocumab in Ergänzung zur immer durchzuführenden LA-Therapie einzusetzen, auch wenn dabei ein Erreichen idealer LDL-C-Werte wohl eher nicht zu erwarten ist. Die Verträglichkeit des Präparates war selbst bei Einsatz hoher Dosen unproblematisch.



Prof. Dr. Rainer Büscher
Pädiatrische Nephrologie
Universitätskinderklinik Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen
E-Mail: Rainer.Buescher@uk-essen.de



**Wissen, was zählt –
für Herz und Gefäße**

Deutsche Gesellschaft
zur Bekämpfung von
Fettstoffwechselstörungen
und ihren Folgeerkrankungen
DGFF (Lipid-Liga) e.V.

UNGELÖSTE PROBLEME BEI HOMOZYGOTER FH LDL-Apherese bei Kindern

Die LDL-Apherese ist ein in der Kinderneurologie etabliertes, wenn auch verhältnismäßig selten angewandtes Verfahren. Sie ist in Deutschland prinzipiell in allen 16 Kinderdialysezentren für alle Alters- und Gewichtsgruppen durchführbar. Aufgrund der niedrigen Prävalenz gibt es aber hierzu keine gute Standardisierung. Der Einsatz erfolgt überwiegend bei Kindern mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (hoFH), wenn sich durch diätetische oder medikamentöse Therapie nur ein unzureichender Behandlungserfolg (LDL nicht unter 160 mg/dl) einstellt.

Bei der homozygoten Form mit funktionell oder molekulargenetisch nachgewiesenem LDL-Rezeptormangel ist wegen der besonders schlechten Prognose bereits im Kindesalter eine Apheresebehandlung als Primärprävention vor Auftreten atherosklerotischer Komplikationen wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall ohne Einschränkungen indiziert. So lassen Studienergebnisse darauf schließen, dass bei dieser Erkrankung ein früher Beginn der LDL-Apherese noch vor Auftreten eines Aortenwurzel-Atheroms die Operationsnotwendigkeit insgesamt verringern kann. Bei heterozygoten Formen ist die LDL-Apherese nur als Sekundärprävention indiziert. Andere Indikationen, wie z. B. bei massiver, therapierefraktärer Hypercholesterinämie bei Kindern mit Nephrotischem Syndrom sind bisher noch Einzelfallentscheidungen.

Die Auflagen zur Durchführung der LDL-Apherese sind besonders im Kindesalter sehr hoch: Neben der Meldung an die Apherese-Kommission und der Genehmigung durch die zuständige Kassenärztliche Vereinigung, sind räumlich, technisch, personell (1 Kinderneurologe und 2 Kinderdialyseschwestern vor Ort) und hygienisch strenge Voraussetzungen zu erfüllen, wie sie in allen Kinderdialysezentren gegeben sind. Ferner ist die unmittelbare Kooperation mit Neurologen, Kinderkardiologen und Radiologen unter einem Dach wünschenswert. Die Therapiedauer hängt dabei in erster Linie von den im Kindesalter üblichen niedrigen Blutflussgeschwindigkeiten ab, liegt aber durchschnittlich bei 1,5 bis 3 Stunden. Während theoretisch auch in der Pädiatrie alle Verfahren wie eine HELP®-Apherese oder das Liposorber®-System möglich sind, hat sich in den letzten Jahren in den Kinderzentren die Kaskaden-Doppelfiltration (Membran-Differential-Filtration, z.B. Cascadeflo EC-50W, Firma AsahiKASEI) bewährt, da sie auch für kleinere Patienten zwischen 20-40 kg mit niedrigen Flussgeschwindigkeiten und kleinen extrakorporalen Volumina gut und sicher mit dem Sigma-Plasauto® durchführbar ist. Diese Maschine ist das einzige in der Pädiatrie zugelassene Gerät für Kinder, die mit einem kontinuierlichen Dialyseverfahren behandelt werden müssen, und wird in den Kinderdialysezentren daher standardmäßig verwendet. Derzeit werden unter der Federführung des Aphereseinstituts in Köln die Daten von 17 in Deutschland mit homozygoter Hypercholesterinämie behandelten Kindern und Jugendlichen unter LDL-Apherese zusammengestellt (siehe Tabelle 1). Es zeigt sich, dass insgesamt erfreulicherweise nur wenige koronare (n = 4), zerebrovaskuläre (n = 4) und peripher-vaskuläre (n = 3) Ereignisse

aufgetreten sind. Insgesamt gilt die LDL-Apherese auch im Kindesalter als sichereres Verfahren, das in den Händen der kindernephrologischen Zentren ein gutes Outcome zeigt.

Literatur

Schaefer et al. (2014), LDL-Apherese, in SOPs Kinderdialyse, Verlag Wissenschaftliche Scripten, 2. Auflage 125-132

Stefanuti C et al. (2001), Low-density lipoprotein apheresis in a patient aged 3.5 years. Acta Paediatr 90:994-701

Tabelle 1: Lipid-Apherese bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in der Pädiatrie: Patientenübersicht und vaskuläre Veränderungen

Zentrum	Geschlecht	Alter bei 1. LA [Jahre]	Jahre unter LA	Koronar	Zerebrovask.	peripher-vaskulär	Nierenarterien
Marburg	m	3,7	16,8	0	0	0	0
Marburg	m	3,7	16,8	0	0	0	0
Hannover	w	6,9	13,1	1	0	0	0
Hannover	m	4,9	7,6	0	0	0	0
Heidelberg	m	8,3	9,5	1	0	0	0
Heidelberg	m	6,0	2,2	0	0	0	0
Köln	w	11,9	3,5	0	0	0	0
Köln	w	10,0	3,4	0	0	0	0
Köln	w	7,4	3,5	0	0	0	0
Essen	w	6,6	4,0	1	1	1	0
Essen	m	13,1	11,3	1	0	0	0
Münster	m	8,0	3,2	0	0	0	0
Hamburg	w	11,0	5,4	0	1	1	0
Hamburg	m	6,1	4,3	0	0	0	0
Erlangen	m	7,4	6,8	0	1	0	0
Erlangen	m	5,3	5,5	0	0	0	0
Saarlouis	m	11,3	0,7	0	1	1	0
	n=17	MW 7,8	MW 6,9	4	4	3	0

Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Andreas Heibges, Apherese Forschungsinstitut, Köln



Prof. Dr. Reinhard Klingel
Apherese Forschungsinstitut GmbH
Stadtwaldgürtel 77, 50935 Köln
und I. Med. Klinik
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz
E-mail afi@apheresis-research.org



HYPERLIPOPROTEINÄMIE(a)

Lp(a)-Apherese

Gefäßkomplikationen durch Lipoprotein(a): Die Lipoprotein-Apherese ist eine sichere und wirksame Behandlungsoption

Lipoprotein(a) (Lp(a)) ist ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor und spielt bei der Entstehung und dem Fortschreiten atherosklerotischer Gefäßkomplikationen eine kausale Rolle. Die Lipoprotein-Apherese (LA) ist eine sichere und gut verträgliche ambulante Behandlungsmethode, um die Blutspiegel von LDL-Cholesterin und Lp(a) um 60% – 70% zu reduzieren. Sie ist der letzte Schritt der Stufentherapie bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen, die mit einer Erhöhung von LDL-Partikeln einhergehen (d. h. Hypercholesterinämie und/oder Lp(a)-Hyperlipoproteinämie [Lp(a)-HLP]). Der wesentliche Therapie-Effekt der LA besteht in der Prävention kardiovaskulärer Gefäßkomplikationen. Die Lp(a)-HLP in Verbindung mit einer Gefäßerkrankung, die sich trotz effektiver Behandlung aller weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren progredient darstellt, wurde 2008 als Indikation zur LA durch den gemeinsamen Bundesausschuss anerkannt.

In der prospektiven Pro(a)LiFe-Multicenterstudie wurde der Langzeiteffekt der LA anhand der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei 170 Patienten, die bei einer mittleren Lp(a)-Konzentration von 108 mg/dl mit der LA-Therapie begannen, über einen Zeitraum von 5 Jahren untersucht. Nach im Mittel 2 kardiovaskulären Ereignissen dauerte es meist fast 5 Jahre, bevor die Lp(a)-Assoziation der progredienten Gefäßerkrankung erkannt wurde. 154 Patienten (90.6%) konnten für das 5-Jahres-Follow-up untersucht werden. Eine signifikante Abnahme der mittleren jährlichen Rate kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) um relativ 85% wurde beobachtet ($p < 0.0001$). Fünf Todesfälle mit kardiovaskulärer Ursache ereigneten sich in 5 Jahren unter LA, entsprechend einer 5-Jahres-Mortalität von 3%, somit ereigneten sich nur 5 fatale kardiovaskuläre Komplikationen in 804 Patientenjahren dieses Hochrisiko-Kollektivs. Aus genetischen Untersuchungen wurde eine Assoziation erhöhter Lp(a)-Konzentrationen mit der Inzidenz und raschen Progression einer Aortenstenose (AVS) abgeleitet. In der Pro(a)LiFe-Studie fanden sich allerdings nur 2 Patienten (1.2%) mit AVS. Die klinische Relevanz dieser Assoziation bleibt unklar.

Die komplexen apo(a)-Isoformen und Polymorphismen des apo(a)-Gens (LPA) wurden bzgl. ihrer möglichen klinischen Korrelationen untersucht. Bei 95.3% aller Patienten fand sich mindestens eine kleine apo(a)-Isoform im Plasma, die mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko verknüpft ist. Die Häufigkeit der durch die beiden SNPs rs3798220 und rs10455872 markierten Hochrisiko-Allele von LPA war bei den Pro(a)LiFe-Patienten stark erhöht (64.8%), d. h. allerdings auch, dass 35.2% der klinisch hoch-selektionierten Pro(a)LiFe-Patienten, deren Phänotyp durch eine kleine apo(a)-Isoform charakterisiert war, keines der beiden Allele aufwiesen.

Bei den meisten Patienten waren kleine Lp(a)-Isoformen für die hohe Lp(a)-Konzentration verantwortlich (d. h. $\geq 60\%$ des gesamten Lp(a)), daneben wurden 4.7% der Patienten identifiziert, die sich klinisch identisch darstellten, deren erhöhte Lp(a)-Konzentration sich ausschließlich aus großen Isoformen zusammensetzte. Anhand der Isoform-spezifischen Konzentrationsanteile konnte die Äquivalenz der Lp(a)-Masse von 60 mg/dl und der Lp(a)-Partikelzahl von 120 nmol/l als Grenzwerte für die Indikationsstellung zur LA bestätigt werden.

Zusammenfassung

Die 5-Jahres-Daten der prospektiven Pro(a)LiFe-Studie bestätigen, dass die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse ein rasch eintretender und anhaltender Effekt der LA bei Patienten mit Lp(a)-HLP und progredienter Gefäßerkrankung ist. Durch regelmäßige LA konnte eine hinsichtlich Gefäßereignissen und bildgebenden Gefäßbefunden akzeleriert progrediente Gefäßerkrankung in einen stabilen Verlauf überführt werden. Für die kardiovaskuläre Risikobewertung in der Praxis scheinen die Lp(a)-Isoform-Bestimmung oder der SNP-Nachweis keine zusätzlichen Informationen zu liefern, wenn anhand der erhöhten Lp(a)-Konzentration und klinisch eine Lp(a)-HLP-assoziierte progrediente Gefäßerkrankung festgestellt wurde.

Ergänzende Literatur

Leebmann et al. für the Pro(a)LiFe-study group. Circulation 2013; 128: 2567-2576

Roeseler et al. für the Pro(a)LiFe-study group. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2016; 36: 2019-2027

Klingel et al. für die Pro(a)LiFe-study group. Clin Res Cardiol Suppl 2017; 12 (Suppl 1): 38-43



Priv.-Doz. Dr. Michael M. Hoffmann
Institut für Klinische Chemie und
Laboratoriumsmedizin
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg
E-Mail: michael.marcus.hoffmann@uniklinik-freiburg.de



HYPERLIPOPROTEINÄMIE(a)

Lp(a)-Antisense-Therapie

Lp(a) setzt sich aus einem LDL ähnlichen Lipoprotein und einem hoch variablen Apolipoprotein(a) von 300 – 800 kDa Größe, das kovalent an apoB100 gebunden ist, zusammen¹. Ungefähr 20 % der Bevölkerung haben erhöhte Lp(a)-Spiegel und sowohl epidemiologische als auch genetische Studien zeigen, dass erhöhtes Lp(a) ein unabhängiger Risikofaktor für Myokardinfarkt, Schlaganfall und Aortenklappenstenose ist².

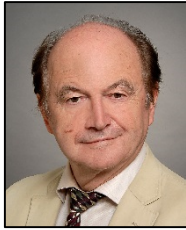
Bedauerlicherweise sind die therapeutischen Möglichkeiten, Lp(a) zu senken, limitiert. Lebensstiländerungen wie Diäten und Sport haben keinerlei Einfluss auf den Lp(a) Spiegel, gleiches gilt für die etablierten Lipidsenker Statine, Harze und Fibrate. Einzig die Nikotinsäure vermochte eine Senkung von bis zu 30 % zu erreichen, ist aber in Deutschland nicht mehr erhältlich. Von den neueren Medikamenten erreichen Mipomersen[®] und die PCSK9 Inhibitoren ähnliche Senkungsraten, allerdings sind beide Therapeutika für die Lp(a)-Senkung nicht zugelassen, sodass aktuell nur die Lp(a)-Apherese in Frage kommt.

Ein ganz neuer Ansatz besteht in der gezielten Inhibition der apo(a) Synthese in der Leber durch Einsatz von antisense Oligonukleotiden. Die Phase-1-Studie wurde 2015 in Lancet publiziert und zeigte unabhängig von den apo(a) Isoformen eine dosisabhängige durchschnittliche Senkung des Lp(a) von 39.6 – 77.8%³. Im folgenden Jahr wurden Ergebnisse von Probanden mit deutlich erhöhten Lp(a)-Spiegeln und zwei unterschiedlichen apo(a) antisense Oligonukleotiden veröffentlicht⁴. Auch bei sehr hohen Lp(a)-Spiegeln konnte eine deutliche Senkung von ca. 70 % erzielt werden. Als Nebenwirkungen wurden überwiegend Reaktionen an der Injektionsstelle und grippeähnliche Symptome beschrieben.

Apo(a) antisense Oligonukleotide sind die erste Therapieform, die ausschließlich Lp(a) adressieren, und ermöglichen erstmals den Nachweis in größeren Kollektiven, dass eine Senkung des Lp(a) das kardiovaskuläre Risiko senkt.

Literatur

- ¹ Schmidt K et al. J Lipid Res 2016; 57:1339–1359. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a)
- ² Nordestgaard BG, Langsted A. J Lipid Res 2016; 57:1953–1975. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology.
- ³ Tsimikas S et al. Lancet 2015; 386:1472-83. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study.
- ⁴ Viney NJ et al. Lancet 2016; 388:2239-53. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials.



Prof. Dr. Hans-Ulrich Klör
MEDIKUM Kassel
Kurfürstenstraße 10–12
34117 Kassel
E-Mail: prof.kloer@yahoo.de



**Wissen, was zählt –
für Herz und Gefäße**

Deutsche Gesellschaft
zur Bekämpfung von
Fettstoffwechselstörungen
und ihren Folgeerkrankungen
DGFF (Lipid-Liga) e.V.

TRIGLYCERIDE

Medizinische Basistherapie

Ebenso wie eine deutliche Erhöhung des LDL-Cholesterins (familiäre Hypercholesterinämie, FH) ist auch eine mittelschwere (TG > 400mg/dl) bis schwere Hypertriglyzeridämie (SHTG, TG > 1000 mg/dl) i. d. R. auf einen oder mehrere Gendefekte zurückzuführen. Im Gegensatz zur FH, bei deren Vorliegen durch Lebensstil-Maßnahmen kein wesentlicher Therapieerfolg zu erzielen ist, sind therapeutische Basismaßnahmen, insbesondere gezielte diätetische Interventionen auch bei diesen genetisch bedingten Störungen durchaus erfolgreich. Da es bei der SHTG besonders in der Postprandialphase zu einem verminderten Abbau und zu einer Akkumulation TG-reicher Lipoproteine (Chylomikronen, Remnants) im Plasma durch ein relatives Versagen des Lipoproteinlipase(LPL)-Systems kommt, ist es das erste therapeutische Ziel, eine Verminderung der postprandialen Chylomikronen-Last zu erreichen. Idealerweise ist dies durch eine extrem fettarme Kost (20 – 30 g Fett pro Tag) zu erreichen, was jedoch im Rahmen einer „Western Diet“ im Gegensatz zur traditionellen ostasiatischen Kost (Japan, ländliches China) nicht gelingt. Hier hilft der Einsatz bestimmter Fettsäuren (FS), die einen quasi medikamentösen Effekt auf den TG-Stoffwechsel ausüben. Mittelkettige Fettsäuren (MCT, C-8:0 und C-10:0) werden an Albumin gebunden über den Portalkreislauf direkt in die Leber aufgenommen, ohne dass es zu einer Chylomikronen-Bildung in der intestinalen Mucosa kommt. Kokos- und Palmkernöl, aber auch Butter sind MCT-Quellen. Die in den Hepatozyten aufgenommenen MCT führen dort zu einer Stimulation der mitochondrialen β -Oxidation von hepatischen Fettsäuren („ketogene Diät), aber nicht zu einem vermehrten Export aus der Leber ins Plasma in Form von VLDL. Dieser Effekt lässt sich noch durch die gleichzeitige Gabe von Omega-3-Fettsäuren (EPA und DHA) steigern. O-3 FS steigern die peroxisomale FS-Oxidation in der Leber als Ergänzung zum mitochondrialen Effekt der MCT-FS. Weitere hepatische Effekte der O-3 FS sind eine Verminderung der VLDL-Synthese, eine Hemmung der Synthese von Apoprotein C-3 und eine Steigerung der LPL Aktivität. Diese zum Teil gegenläufigen Effekte werden durch Aktivierung des PPAR alpha, eines nukleären Modulationssystems, durch O-3 FS ausgelöst.

Der weitgehende Ersatz konventioneller langkettiger FS in der Nahrung durch MCT-Fette (Öl, Käse etc.) in Verbindung mit einer größeren Menge O-3 FS (> 4 – 5 g pro Tag) führt in vielen Fällen zu einem signifikanten Absinken der TG innerhalb weniger Woche.

In der Regel muss dies jedoch durch eine medikamentöse Langzeittherapie ergänzt werden. An erster Stelle stehen hier die Fibrate, deren Wirkung ebenfalls auf einer Aktivierung des PPAR alpha-Systems beruht. Fenofibrat hat sich hier vor allem auch in der Kombination mit Statinen bewährt, da es nicht zu einer pharmakologischen Wechselwirkung kommt. Bei SHTG sind Statine allerdings selten indiziert, da die Hypercholesterinämie bei SHTG nicht auf erhöhtem LDL-Cholesterin, sondern auf der Akkumulation von Cholesterin in den TG-reichen Lipoproteinen beruht, deren Konzentration nicht von Statinen gesenkt wird.

Da der überwiegende Anteil des Cholesteringehalts TG-reicher Lipoproteine bei SHTG intestinalen Ursprungs ist, erscheint es logisch, auch Ezetimib bei SHTG einzusetzen, da es dadurch zu einer relativen Cholesterin-Armut von postprandial freigesetzten Chylomikronen kommt. Zu einer solchen prinzipiell sinnvollen Therapie mit Ezetimib fehlen allerdings jegliche klinische Daten.

In der Vergangenheit wurde auch Nikotinsäure erfolgreich in der Therapie der SHTG eingesetzt. Der genaue Wirkmechanismus dieser Therapie ist nicht erforscht, er beruht wahrscheinlich eher auf einer Hemmung der VLDL-Bildung als auf einer Beeinflussung der Postprandialphase. Leider ist diese sehr wirksame medikamentöse Zweitlinientherapie der SHTG nicht verfügbar, da der Vertrieb verträglicher Nikotinsäure-Präparate (Tredaptiv) in Deutschland eingestellt wurde.

In Fällen massiv erhöhter TG-Werte (> 2000 mg/dl) kommt noch ein akuter Therapie-Aspekt hinzu, da hier immer mit dem Auftreten einer akuten Pankreatitis zu rechnen ist. Da trotz moderner intensivmedizinischer Behandlungsmethoden immer noch mit einem sehr hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko zu rechnen ist, besteht bei einer hyperlipidämischen Pankreatitis die sofortige Notwendigkeit des Absenkens des TG-Wertes unter 500 mg/dl durch Extraktion der großen TG-reichen Partikel aus dem Plasma durch Apherese. Die konventionellen Lipoproteinapherese-Techniken sind hier meist wegen des Verstopfens der üblichen Filtersysteme durch die riesigen Partikel nur beschränkt einsatzfähig. Bewährt hat sich in dieser Situation eine Kombination aus einem Zentrifugationssystem zur Flotation der großen Partikel mit einem anschließenden konventionellen Lipoprotein-Apherese-System.



Prof. Dr. W. Alexander Mann
Endokrinologikum Frankfurt am Main,
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,
Rheumatologie, Osteologie und Neurologie
Stresemannallee 1/3
60596 Frankfurt am Main
E-Mail: Alexander.Mann@amedes-group.com



**Wissen, was zählt –
für Herz und Gefäße**

Deutsche Gesellschaft
zur Bekämpfung von
Fettstoffwechselstörungen
und ihren Folgeerkrankungen
DGFF (Lipid-Liga) e.V.

TRIGLYCERIDE

LPL-Gen-Therapie

Lipoproteinlipase Defizienz (LPLD) ist eine mit 1 – 2 betroffenen Patienten pro Million seltene autosomal rezessive vererbte Fettstoffwechselstörung. Mutationen im Lipoproteinlipase (LPL)-Gen führen zu fehlender oder eingeschränkter Funktion des Enzyms LPL und folgender Störung des Stoffwechsels triglyzeridreicher Lipoproteine. Es kommt zu einer ausgeprägten Hypertriglyzeridämie mit einer Akkumulation von postprandial gebildeten Chylomikronen.

Symptomatisch werden die betroffenen Patienten typischerweise in der Kindheit durch kolikartige Bauchschmerzen und eine akute Pankreatitis. Weitere häufige Symptome sind eruptive Xanthome, Arcus lipoides, und Hepatosplenomegaly. Insbesondere die rezidivierenden Pankreatitiden sind entscheidend für die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit LPLD.

Ein wichtiges therapeutisches Ziel ist eine Reduktion der Plasma-Triglyzeride unter 1000 mg/dl, eine Reduktion der Pankreatitisrate und eine langfristige Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Hierzu kommt eine Ernährungsumstellung mit Fettreduktion unter 10 – 20g/Tag, Vermeidung rasch resorbierbarer Kohlenhydrate und Verwendung von mittelkettigen Fettsäuren (MCT) zum Einsatz. Pharmakologisch werden Fibrate und Omega-3-Fettsäuren verwendet. Einschränkend sind die schwierige Umsetzung der Diät in der Praxis und die nicht ausreichende Wirksamkeit der Medikation.

2012 wurde mit Alipogene Tiparvovec (Glybera) zum ersten Mal in Europa eine Gentherapie für Erwachsene mit LPLD zugelassen. Glybera wird intramuskulär injiziert, das LPL-Gen mithilfe eines Adeno-assoziierten Virus transfiziert. Es resultiert eine Expression der LPL in der Muskulatur, klinisch eine signifikante Reduktion der Triglyzeride im Plasma und eine Reduktion der Pankreatitisrate und der abdominalen Schmerzen. Der Effekt auf die Triglyzeride hielt für etwa ein Jahr an, anschließend zeigte sich ein Wiederanstieg. Erforderlich ist eine Immunsuppression mit Prednison, Cylosporin und Mycophenolat. Zu berücksichtigen sind die hohen Kosten der Therapie, die bei ca. 1 Mio. Euro pro Anwendung liegen. Glybera ist derzeit als Orphan Drug zugelassen. Die erforderliche Nutzenbewertung wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wegen Bedenken zum Nutzen-Risikoverhältnis ausgesetzt. Ein Antrag auf Zulassung in den USA wurde im November 2015 zurückgezogen, und im April 2017 wurde seitens des Herstellers mitgeteilt, die Zulassungsverlängerung in Europa nicht zu beantragen. Im Oktober 2017 wird Glybera voraussichtlich nicht mehr verfügbar sein.

Zusammenfassend ist mit Glybera die erste Gentherapie in Deutschland und Europa verfügbar bzw. verfügbar gewesen. Auch wenn Bedenken zum Nutzen-Risiko-Verhältnis den weiteren Einsatz verhindern, ist dies ein wichtiger Schritt auf dem Weg zum Einsatz zukünftiger Gentherapien.



Priv.-Doz. Dr. Michael M. Hoffmann
Institut für Klinische Chemie und
Laboratoriumsmedizin
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg
E-Mail: michael.marcus.hoffmann@uniklinik-freiburg.de



TRIGLYCERIDE

Apo-C3-Antisense-Therapie

Apolipoprotein C3 (apoC3), ein relativ kleines Protein aus 79 Aminosäuren, wurde das erste Mal 1969 beschrieben und ist auf fast allen Lipoproteinen zu finden, vornehmlich den Triglyzerid-reichen Chylomikronen und VLDL bzw. den HDL. ApoC3 wurde lange Zeit ausschließlich als Inhibitor von Lipoprotein Lipase (LPL) und Hepatischer Lipase betrachtet und war eine Zeitlang aus dem Fokus gerückt. Die Senkung von apoC3 durch Fibrate stieß auf wenig Interesse, zumal die kardiovaskulären Endpunktstudien mit Fibraten nicht den gewünschten Erfolg zeigten. Mit den Fortschritten der Populationsgenetik und der entdeckten Assoziation von genetischen Varianten des apoC3 mit verringertem kardiovaskulärem Risiko^{1, 2} wuchs das Interesse wieder. 2013 erschien die Phase-1-Studie zum Einsatz von apoC3 antisense (Volanesorsen®) in 33 gesunden Probanden³, in der eine dosis abhängige Senkung von apoC3 und Triglyzeriden gezeigt wurde. Spätestens die Veröffentlichung einer Therapiestudie von drei Patienten mit einer LPL-Defizienz im NEJM von 2014⁴ stellte die bis dahin favorisierte Funktion von apoC3 als LPL Inhibitor in Frage. Wie kann eine Senkung des apoC3 von bis zu 90 % in Patienten ohne funktionelle LPL einen so dramatischen Triglyzeridabfall von bis zu 86 % (von 2083 mg/dl auf 292 mg/dl) produzieren? Kinetikstudien und Tiermodelle lassen nun den Schluss zu, dass apoC3 auch die Aufnahme von Triglyzerid-reichen Lipoproteinen in die Leber über den LDL-Rezeptor und das LRP1 (LDL receptor related protein 1) hemmt. Noch nicht eindeutig geklärt ist die Rolle von apoC3 in der VLDL Synthese und Sekretion. Phase-2-Studien von Volanesorsen® mit und ohne Fibrat Ko-Medikation bestätigten den Triglyzerid senkenden Effekt in verschiedenen Patientenkollektiven⁵. An Nebenwirkungen wurden neben lokalen Reaktionen an der Einstichstelle vereinzelt Fälle von Thrombozytopenien beschrieben, die Gegenstand weiterer Untersuchungen sind.

Sollte sich die apoC3-antisense Therapie im längeren Verlauf als gut verträglich herausstellen, wird sie ein wichtiger Bestandteil der Behandlung von schweren Hypertriglyzeridämien werden.

Literatur

- ¹ Pollin TI et al. Science. 2008; 322:1702–1705. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection.
- ² TG, HDL Working Group of the Exome Sequencing Project NHL, Blood I et al. N Engl J Med. 2014;371(1):22–31. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease.
- ³ Graham MJ et al. Circ Res. 2013; 112:1479-140. Antisense Oligonucleotide Inhibition of Apolipoprotein C-III Reduces Plasma Triglycerides in Rodents, Nonhuman Primates, and Humans.
- ⁴ Gaudet D et al. N Engl J Med. 2014; 371(23):2200-6. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome.
- ⁵ Gaudet D et al. N Engl J Med. 2015; 373(5):438-47. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia.



Dr. Anselm Kai Gitt
Herzzentrum Ludwigshafen/Medizinische Klinik B
KliLu Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein gGmbH
Bremserstraße 79
67063 Ludwigshafen
E-Mail: gitt@stiftung-ihf.de



**Wissen, was zählt –
für Herz und Gefäße**

Deutsche Gesellschaft
zur Bekämpfung von
Fettstoffwechselfstörungen
und ihren Folgeerkrankungen
DGFF (Lipid-Liga) e.V.

NATIONALE LIPID-REGISTER FH-Register (Hydra-FH)

Die Familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die durch erhöhte LDL-C-Spiegel und ein vorzeitiges, erhöhtes Risiko für die Entstehung der koronaren Herzkrankheit (KHK) gekennzeichnet ist. Die FH wird im klinischen Alltag meist unzureichend diagnostiziert, obwohl es sich dabei um eine hoch prävalente genetische Dyslipidämie (1:100) handelt, die ein bedeutender Risikofaktor für eine frühzeitige KHK ist. Die Leitlinien der ESC und EAS betonen in besonderem Maße die Verwendung der MedPed- und WHO-Kriterien zur klinischen Diagnose der heterogenen familiären Hyperlipidämie, um Patienten mit hohem Risiko für nachfolgende kardiovaskuläre Erkrankungen und einer notwendigen lipidsenkenden Therapie zu identifizieren.

Der Prozentsatz der Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher FH in verschiedenen Ländern wurde anhand der Daten der Dyslipidemia International Study (DYSIS) untersucht. DYSIS ist eine multinationale, Querschnitts-Beobachtungsstudie von 54.811 Patienten, die mit einer Statin-Therapie zur sekundären Prävention behandelt wurden. Die Prozentsätze der Patienten mit hohem LDL-C-Werten und mit möglicher oder wahrscheinlicher FH wurden nach der niederländischen Scoring-Methode für FH in 29 Ländern bewertet. Trotz der chronischen Statin-Therapie hatten 16,1% der Patienten ein LDL-C > 3,6 mmol / L (140 mg / dl) und die Prävalenz der möglichen FH betrug 15,0% (Abb. 1), insgesamt 1,1% hatten eine wahrscheinliche FH. Die höchsten Prozentsätze der wahrscheinlichen FH traten in Ägypten (5,4%), den baltischen Staaten (4,2%), Russland (3,2%) und Slowenien (3,1%) auf (Abb. 2). Die Prävalenz der wahrscheinlichen FH war am höchsten bei jüngeren Patienten (Alter 45-54 Jahre), von denen bereits mehr als 60% eine manifeste KHK hatten. (Catapano / Gitt et al., *Atherosclerosis* 252 (2016) 1-8).

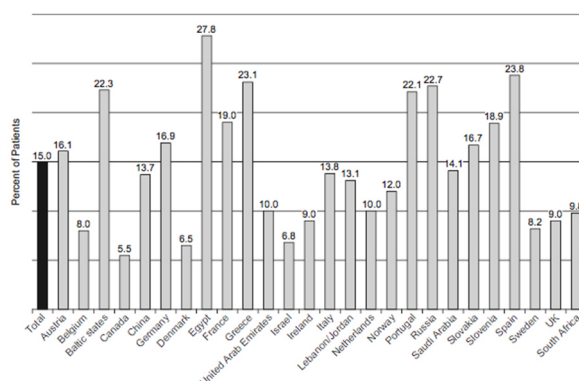


Fig. 1. Percentage of statin-treated patients potentially suffering from FH per country. Possible FH (3–5 score points) category. Baltic states: Estonia, Latvia, Lithuania.

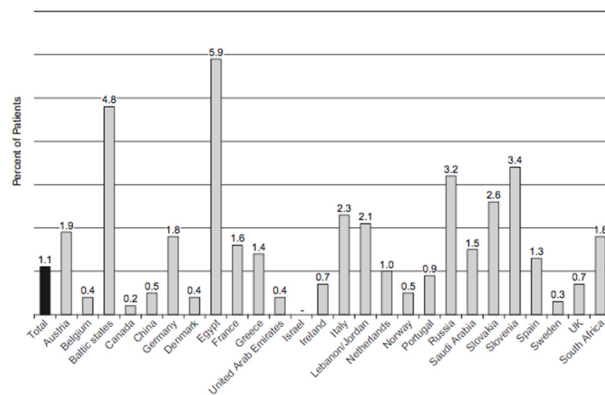


Fig. 2. Percentage of statin-treated patients probably suffering from FH per country. Probable FH (6–8 score points) category. Baltic states: Estonia, Latvia, Lithuania.

Die im Jahr 2011 von der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) herausgegebenen Leitlinien für die Behandlung von Dyslipidämien, legten noch strengere Zielwerte zur Lipidkontrolle in der Sekundärprävention für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko fest, einschließlich für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Organschäden sowie Patienten mit moderaten bis schweren chronischen Nierenerkrankungen.

Berücksichtigt man die weitreichend dokumentierte defizitäre Zielwerterreichung der derzeitigen lipidsenkenden Therapien und die weiterhin strengeren Zielwerte der internationalen Leitlinien zur Behandlung von Dyslipidämien, so ist eine Erweiterung der Therapieoptionen dringend geboten. Derzeit werden eine Reihe neuer monoklonaler Antikörper zur PCSK9-Hemmung und der damit verbundenen signifikanten LDL-Senkung in groß angelegten klinischen Studienprogrammen getestet. Auch dabei wurde dem Krankheitsbild der FH wieder größere Aufmerksamkeit zuteil.

Derzeit unterhält das Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen eine prospektive Registerstudie, durch die die Lipidzielwertenerreichung bei Patienten mit definitiver FH im klinischen Alltag in Deutschland dokumentiert werden soll: HYpercholesterolemia Diagnosis, TReatment Patterns and Target Achievement in Clinical Practice in Germany in Patients with Familial Hypercholesterolemia – HYDRA-FH.

Insgesamt sollen 500 Patienten mit FH in das Register eingeschlossen und prospektiv für 2 Jahre nachbeobachtet werden. Dabei werden neben den Patientencharakteristika die Therapie und die Lipid-Werte sowie in dem Nachbeobachtungszeitraum mögliche kardiovaskuläre Komplikationen dokumentiert. Einen besonderen Stellenwert wird in HYDRA-FH die Dokumentation der Zielwerterreichung der Lipid-senkenden Therapie einnehmen, denn gerade für das Hochrisiko-Kollektiv der FH-Patienten besteht mit den neuen medikamentösen Therapieoptionen eine zumindest theoretisch größere Chance einer besseren Einstellung des LDL-Cholesterins und damit einer deutlichen Risikoreduktion der kardiovaskulären Komplikationen.



Dr. Anja Vogt
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
LMU Klinikum der Universität München
Ziemssenstraße 1
80336 München
E-Mail: Anja.Vogt@med.uni-muenchen.de



NATIONALE LIPID-REGISTER

Apherese-Register (DLAR, KBV)

Die Lipoprotein-Apherese ist ein extrakorporales Verfahren, mit dem Lipoproteine, die Apoprotein B enthalten, aus dem Blut entfernt werden. Sie wird seit über 30 Jahren eingesetzt, ist sehr gut verträglich, hat bei sachgerechter Anwendung kaum Nebenwirkungen und wird auch bei Kindern und in der Schwangerschaft eingesetzt. Allerdings ist die Therapie zeitaufwendig, teuer und nur in spezialisierten Zentren verfügbar. Klinisch relevant ist die Lipoprotein-Apherese insbesondere, um LDL-Cholesterin (LDL-C) und/oder Lipoprotein(a) (Lp(a)) signifikant zu senken. Sie wird als ultima ratio-Therapie eingesetzt, wenn bei Hochrisikopatienten alle zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapiemöglichkeiten nicht ausreichend wirksam sind. Die Indikationen sind in einer Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) festgelegt. Alle verfügbaren Verfahren senken die Lipoproteine signifikant pro Therapie um mindestens 60 % ab. Da die Werte rasch wieder ansteigen, wird die Therapie regelmäßig (meist 1 x/Woche) durchgeführt. Im Laufe der Zeit liegen die Werte von LDL-C und Lp(a) direkt vor der Apherese signifikant niedriger als vor Beginn der regelmäßigen Therapie. In der Folge treten kardiovaskuläre Ereignisse seltener auf als vor Beginn der Therapie, wie retrospektive und prospektive Daten zeigen. Allerdings gibt es keine großen prospektiven und randomisierten Studien. Um die Datenlage zu verbessern und auch Aussagen zur Qualität der Therapie machen zu können, ist seit Oktober 2011 das Deutsche Lipoprotein-Apherese-Register (DLAR) aktiv. Träger des Registers ist die Stiftung für Nephrologie. Alle Zentren, die Lipoprotein-Apherese durchführen, können – und sollten – alle Behandlungsdaten in das internetbasierte Register eingeben. Aktuell beteiligen sich 72 Zentren aktiv. Die jährlichen Auswertungen zeigen sehr gute Behandlungsergebnisse, vergleichbare Ereignisreduktionen wie die Studien und die sehr geringe Nebenwirkungsrate: LDL-C und Lp(a) werden um ~ 70 % gesenkt. Vergleicht man die Raten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse in den zwei Jahren vor Beginn der Lipoprotein-Apherese mit denen in den zwei Jahren danach, zeigt sich eine deutliche Absenkung von über 90 %. Nebenwirkungen traten in 4 % auf, wobei Punktionsprobleme am häufigsten waren.

Um die Datenlage weiter zu verbessern, sollten alle Zentren unabhängig von der Zahl der behandelten Patienten, ihre Daten in das Register eingeben. Die Daten werden auch zeigen, wie die neuen medikamentösen Therapiemöglichkeiten die Notwendigkeit der Lipoprotein-Apherese verändern werden.



**Dr. Ing. Christian Peter
für Thomas Zimmermann
BioArtProducts GmbH
Friedrich-Barnewitz-Straße 8
18119 Rostock
E-Mail: c.peter@bioeng.de**



Deutsche Gesellschaft
zur Bekämpfung von
Fettstoffwechselstörungen
und ihren Folgeerkrankungen
DGFF (Lipid-Liga) e.V.

NATIONALE LIPID-REGISTER

Triglycerid-Register (Dyslipidämie)

Ziel des Vortrages ist es, eine kurze Übersicht zu aktuell in Deutschland laufenden Register-Studien im Bereich der Fettstoffwechselstörungen zu geben, um dann auf die Besonderheiten und Hürden beim Aufbau eines Triglycerid-Registers einzugehen. PROCAM und HITRIG-Studie haben gezeigt, dass es einen deutlichen Zusammenhang zwischen erhöhten Triglyceriden und Herzinfarktrisiko gibt.

Bei schweren Hypertriglyceridämien besteht z. T. ein Risiko von nahezu 50 % an einer akuten Pankreatitis zu erkranken. Die Prävalenz liegt in Deutschland bei ca. 1:600!

Andererseits werden Triglyceride in großen prospektiven Studien (z. B. FRAMINGHAM) oft nicht berücksichtigt.

Insgesamt gibt es also wenig spezifische Daten, sodass die DGFF (Lipid-Liga) plant, ein deutschlandweites Register zu initiieren.

Aktuelle Aktivitäten der BioArtProducts GmbH zur Identifizierung von Risikopatienten mittels dedizierter Software bergen die Möglichkeit, ein bundesweites Dyslipidämie/Triglycerid-Register mit vertretbarem Aufwand nicht nur einzurichten, sondern stetig mit aktuellen Daten anzureichern, um so in naher Zukunft ein aussagekräftiges Krankheits-Register zum Wohle der Patienten zur Verfügung zu haben.