

RISIKOFAKTOREN DER ATHEROSKLEROSE

Ganzheitliche Behandlung
durch H.E.L.P.

„... UND DAS GANZE IST
GRÖßER ALS DAS TEIL“

Euklid: Elemente 1
(5. Axiom)

Bei Fettstoffwechselstörungen sind die Aufnahme, die Verarbeitung und/oder der Abbau von zugeführten Lipiden (Cholesterin, Triglyzeride) im Körper aus der gesunden Balance geraten.

Reichen gesunde Lebensweise und medikamentöse Behandlung einschließlich der Gabe von PCSK9-Inhibitoren nicht mehr aus, um die Behandlungsziele zu erreichen, so ist die Lipoprotein-Apherese die Ultima-Ratio-Therapie.

Der Bedarf an Apherese-Behandlungen steigt kontinuierlich an. In Deutschland werden inzwischen über 3.700 Patienten mit einer Apherese behandelt.

Bemerkenswert ist die große und stetig zunehmende Zahl von Patienten, die primär wegen eines erhöhten Lp(a) einer Lipoprotein-Apherese zugeführt werden. Grund hierfür ist zum einen die Tatsache, dass nach und nach bei sehr vielen Patienten mit klinisch manifester Atherosklerose neben den klassischen Lipidparametern auch Lp(a) gemessen wird, was dann bei erhöhten Werten zu einer LP-Apherese als einziger Therapie-Option führt.

ABB. 1: ENTWICKLUNG DER APHERESEPATIENTEN IN DEUTSCHLAND¹

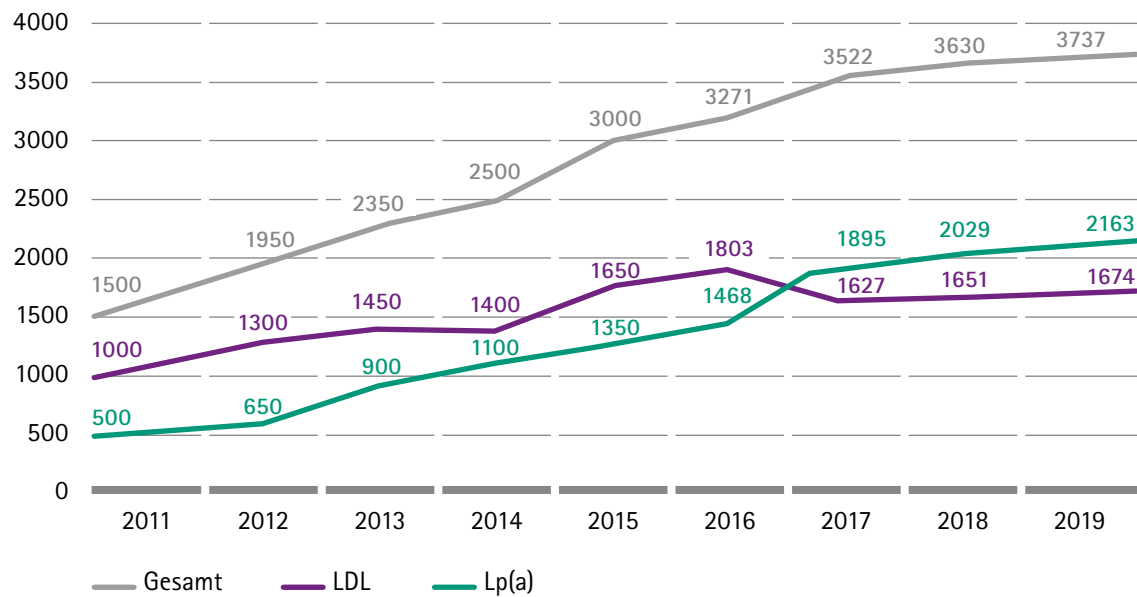
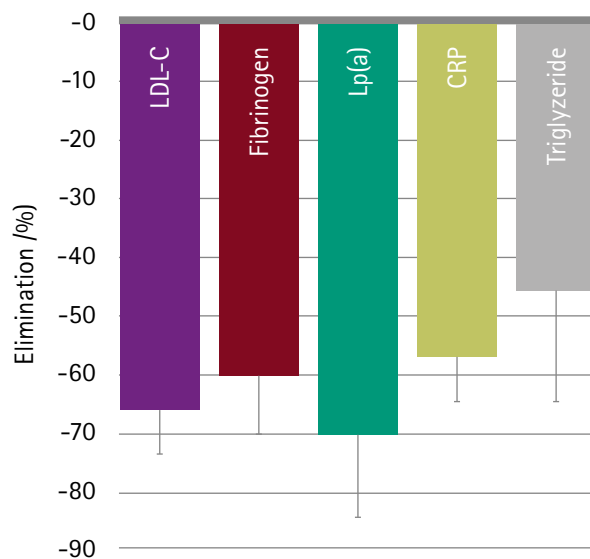


ABB. 2: MITTLERE ABSENKUNG SPECIFISCHER PLASMABESTANDTEILE
BEI EINMALIGER H.E.L.P.-BEHANDLUNG MIT 3 L PLASMAVOLUMEN⁽²⁻⁹⁾



H.E.L.P.-APHERESE

Zum Einsatz können mit der LDL-Doppelfiltration, der LDL-Adsorption und der LDL-Präzipitation im Wesentlichen drei Verfahrenstechnologien kommen. Jedoch unterscheiden sich die Apherese-Verfahren hinsichtlich ihrer Selektivität signifikant. Von den zur Verfügung stehenden Verfahren ist die Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.) eine einzigartige Therapiemöglichkeit mit klaren Vorteilen.

Das H.E.L.P.-Verfahren ist ein hochselektiver Therapieansatz zur Reduktion von LDL-Cholesterin und Lp(a).

(1, 3, 6-9)

Neben LDL-C und Lp(a) wird jedoch zugleich eine signifikante Reduktion weiterer arteriosklerosefördernder Faktoren wie Fibrinogen und des Akute-Phasen-Proteins CRP um ca. 60 % erreicht (vgl. Abb. 2).

(1, 3, 6-9)

Die gleichzeitige Modifikation dieser Risikofaktoren durch H.E.L.P. spielt bei einer erfolgreichen Behandlung der Atherosklerose eine wichtige Rolle.

H.E.L.P. ist ein hochselektiver
Therapieansatz.

TRIAS DER ATHEROSKLEROSE

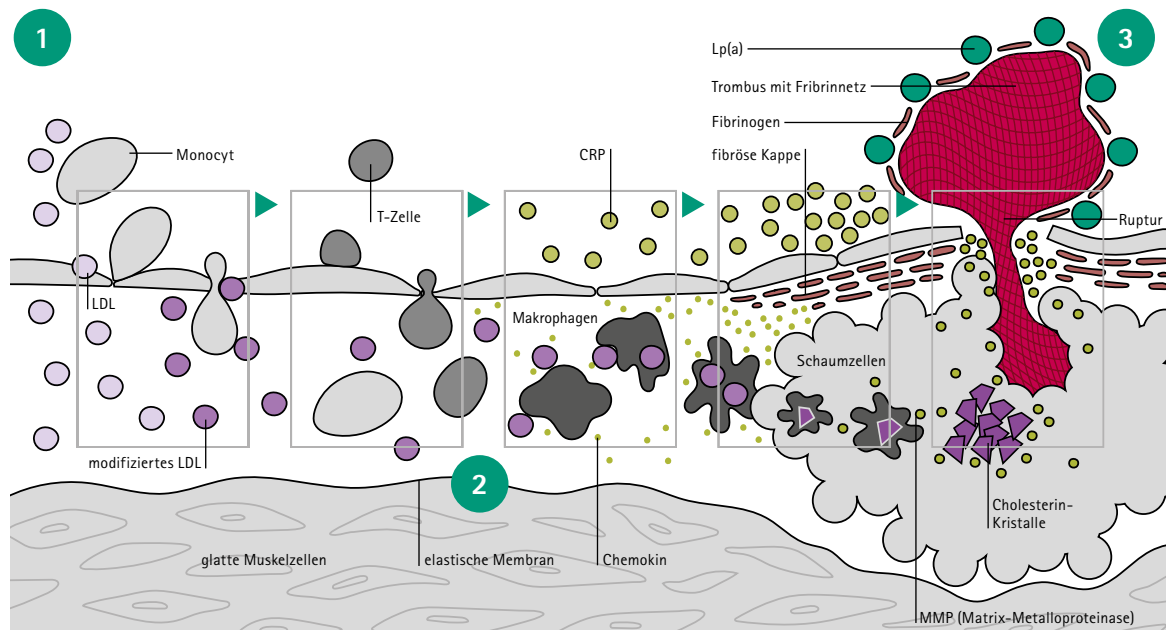
ENTSTEHUNG DER THROMBOSE

1 Atherogene Lipoproteine LDL, Lp(a), VLDL, Remnants dringen in die Gefäßwand ein. Während Triglyzeride und andere Lipidbestandteile der eingedrungenen Lipoproteine in der Gefäßwand leicht abgebaut werden können, gelingt dies beim Cholesterin nicht, da das aus der Lipoproteinstruktur herausgelöste Cholesterin bei Körpertemperatur auskristallisiert. Das im Lipoproteinverband eingedrungene Cholesterin verbleibt somit in der Gefäßwand und wird vom Inflammations-System als „Fremdkörper“ wahrgenommen.

2 Es kommt zu einer **aggressiven, chronischen Inflammationsreaktion**. Ausgelöst und unterhalten wird dieser Prozess durch Entzündungs-Mediatoren (z. B. Interleukin-6, CRP).

3 Eine Plaque entsteht um das abgelagerte Cholesterin herum. Die aggressive, chronische Entzündung in der Gefäßwand kann zum Aufweichen der Plaque führen. Ein solches Aufweichen kann als vergeblicher Versuch verstanden werden, das „Fremdkörpermaterial Cholesterin“ aus der Gefäßwand auszuschleiden. Wird die Plaque aufgeweicht und reißt unter der Einwirkung des arteriellen Blutdrucks auf (Plaque-Ruptur), so wirkt dies wie eine (innere) Gefäßverletzung. Die Gerinnungskaskade wird aktiviert und es entsteht ein **Thrombus**. Bei der Entstehung des Thrombus spielt ein **hoher Fibrinogenspiegel** eine entscheidend negative Rolle. **Verstärkt** wird der negative Effekt durch eine **Kombination aus hohem Fibrinogen und hohem Lp(a)**, denn das Lp(a) stört eine mögliche Thrombolyse (Wiederauflösung des Thrombus). Eine schwerwiegendes vaskuläres Ereignis ist dann die Folge.

EINE PLAQUE ENTSTEHT, WÄCHST UND REISST AUF.



Ein Infarkt bei der Atherosklerose ist immer die Folge einer TRIAS der Einwirkung von:

1 Atherogenen Lipoproteinen LDL, Lp(a), VLDL, Chylomikronen-Remnants,

2 Entzündungsreaktion und
3 Gerinnungsvorgängen.

Ausgangspunkt ist ein hoher LDL/Lp(a)-Spiegel. Atherogene Lipoproteine wie LDL, Lp(a), VLDL, Remnants dringen in die Gefäßwand ein. Endothelzellen fischen daraufhin mit Adhäsionsmolekülen nach Monozyten und T-Zellen, um sie dann mit Chemokinen in die Innenschicht zu locken. Die Monozyten reifen heran zu Makrophagen, die mit den T-Zellen Entzündungsmediatoren produzieren.

Es entsteht eine aggressive, chronische Inflamationsreaktion, ausgelöst und unterhalten durch Entzündungs-Mediatoren (bspw. CRP). Während Triglyzeride und andere Lipidbestandteile der eingedrungenen Lipoproteine in der Gefäßwand leicht abgebaut werden können, gelingt dies beim Cholesterin nicht.

Das Cholesterin-Molekül ist physiologischerweise integriert und quasi gelöst in Zellmembranen oder in Lipoproteinen. Sobald dies nicht mehr der Fall ist, z. B. wenn die LDL-Struktur durch Makrophagen zerstört worden ist, wird Cholesterin in der Zelle frei und kristallisiert sofort aus. Hieran stirbt der Makrophage und eine Schaumzelle entsteht.

Dies ist wie eine Reaktion auf körperfremdes, externes Material zu sehen, wie „Schmutz in einer Wunde“. Die Entwicklung einer Atherosklerose in der Gefäßwand ist somit als der verzweifelte und vergebliche Versuch des Entzündungssystems zu verstehen, diesen „Fremdkörper“ in der Gefäßwand abzubauen.

Dieser Versuch ist zum Scheitern verurteilt, weil kristallines Cholesterin nicht abbaufähig ist. Im Zuge dieses vergeblichen Versuchs entsteht eine chronische Inflamationsreaktion, der Interleukin-6-Spiegel steigt und stimuliert die CRP-Produktion in der Leber. Das CRP im Plasma dient folglich als Signal zum (nicht möglichen) Abbau dieses kaputten Materials, mit der zunehmenden Gefahr einer Plaque-Ruptur (ähnlich einer äußerlichen, entzündlichen Hauterhebung). Leider gibt es kein natürliches „Bremsignal“ im Körper, um diese oft lebensbedrohliche Kombination von Inflammation und Abraumvorgang zu hemmen. H.E.L.P. vermindert das zirkulierende CRP im Rahmen dieser Inflamationsreaktion im Sinne einer „sanften Bremse“.

Entzündungs-Mediatoren
unterhalten eine chronische
Inflamations-Reaktion.
H.E.L.P. wirkt dabei im Sinne
einer „sanften Bremse“.

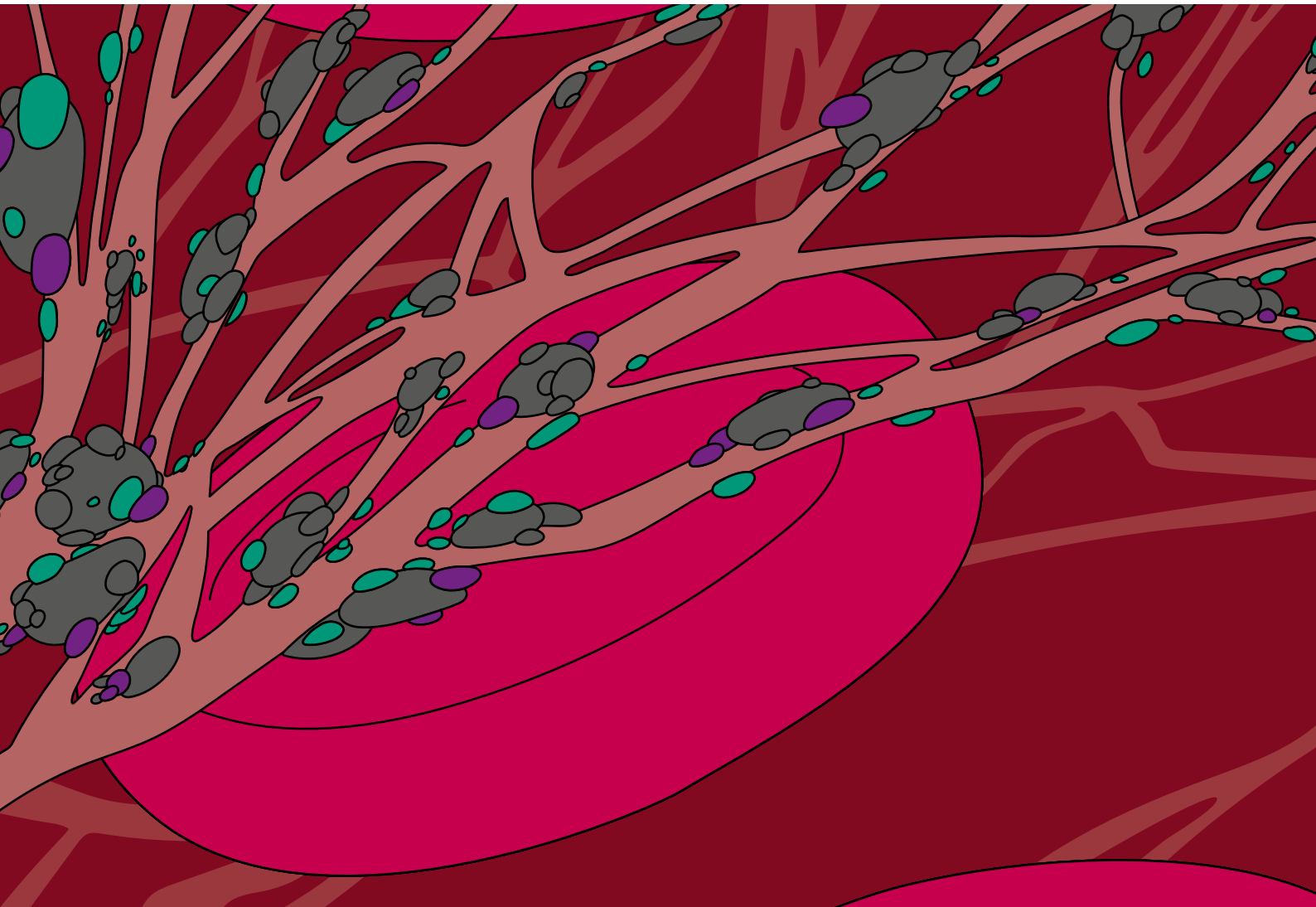
RISIKO GERINNUNGSFAKTOREN

Aus Fibrinogen entsteht bei der Gerinnung ein „Fibrinnetz“. Dieses wirkt im Blutstrom wie eine Art „Fischernetz“, welches eine Vielzahl von großen Partikeln und Zellen wie Thrombozyten, aber auch Erythrozyten, Entzündungszellen, LDL oder Lp(a) festhält und zu einem Thrombus verknüpft.

Ein hoher Fibrinogen-Spiegel stellt einen wichtigen atherosklerosefördernden Faktor dar, was bereits seit Ende des 20. Jahrhunderts anhand vieler Studien erwiesen ist. In Abbildung 3 sind die Ergebnisse von sechs prospektiven, epidemiologischen Studien zur Rolle des Fibrinogens als kardiovaskulärer Risikofak-

tor dargestellt. Das Risiko (Odds-Ratio) eines hohen Fibrinogen-Spiegels liegt je nach Studie beim 2- bis 4-Fachen des Durchschnitts-Risikos und ist damit sogar höher als das relative Risiko durch andere Risikofaktoren wie etwa durch hohes LDL-C.

Der Risikofaktor Fibrinogen ist hierbei unabhängig vom Geschlecht zu sehen, wobei allerdings der Gebrauch von Ovulationshemmern den Wert bei Frauen etwas ansteigen lässt. Der Fibrinogenspiegel von Frauen und Männern ist somit ähnlich und steigt ab dem mittleren Lebensalter geschlechtsunabhängig zunehmend an (siehe Abbildung 4).



Fibrinogen ist ein kardio- vaskulärer Risikofaktor.

ABB. 3: FIBRINOGEN ALS KARDIOVASKULÄRER RISIKOFAKTOR ¹⁰

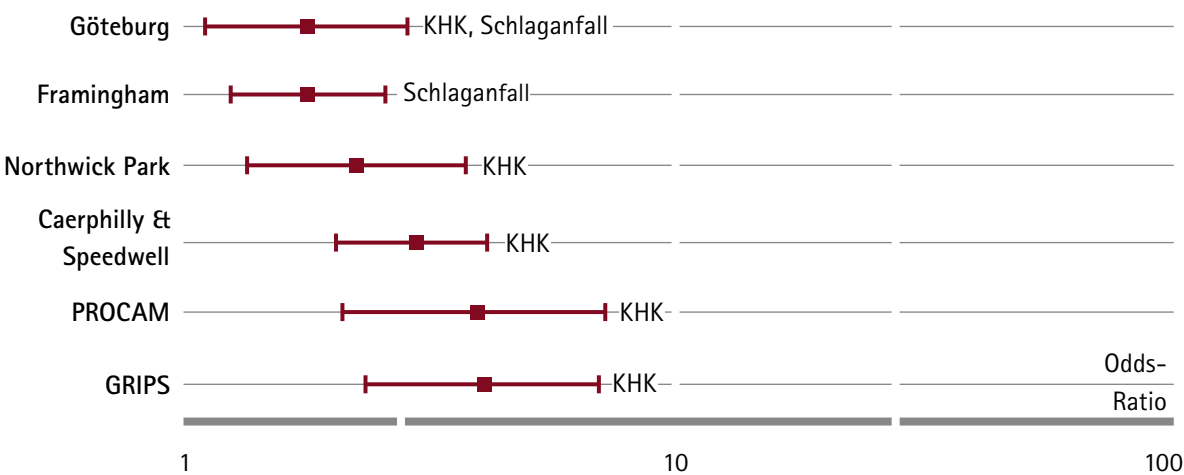
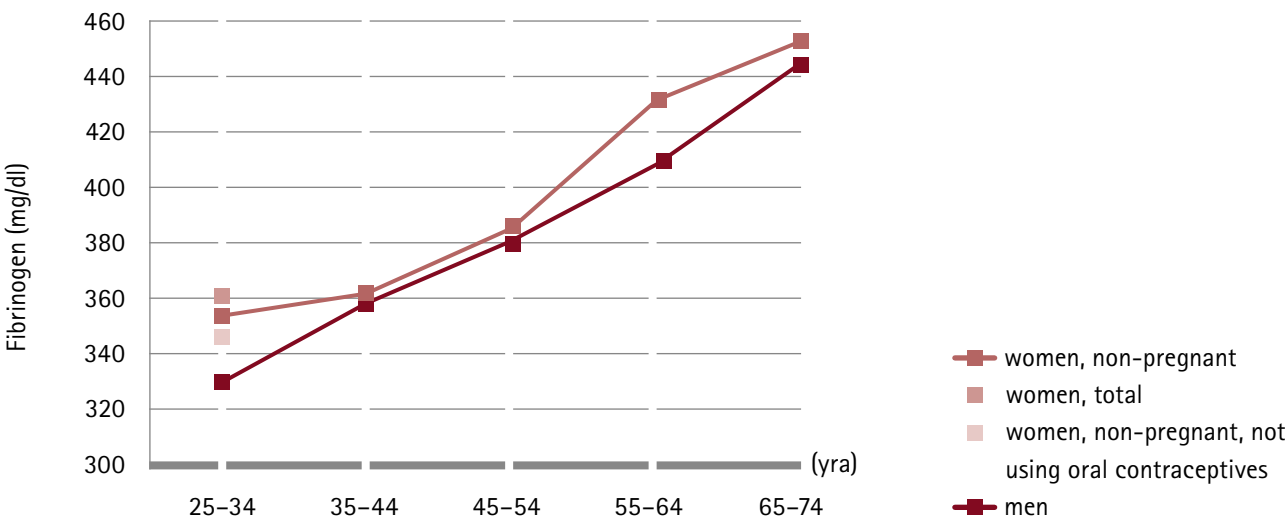


ABB. 4: FIBRINOGENSPIEGEL NACH GESCHLECHT UND LEBENSALTER ¹¹



Obwohl das Fibrinogen im Rahmen der Atherosklerose eine Plaque-Oberfläche auch verstärken kann („fibrous cap“), wird hierdurch jedoch auch das Volumen des Gefäßes negativ beeinflusst. Die Vorwölbung kann nach innen expandieren und das Risiko einer Ischämie erhöhen. Der Druck auf die chronische Entzündungsreaktion und den Plaque steigt.

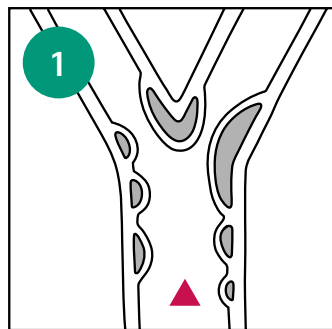
Kommt es zur Ruptur, so spielt ein **hoher Fibrinogenspiegel** eine **negative** Rolle bei der Entstehung eines Thrombus. Bei einem Schlaganfall (ischämischer

Insult) kommt es zur Loslösung von Thrombus-Fragmenten bei einer Plaque-Ruptur in größeren Gefäßen (z. B. Arteria carotis). Ein solcher Embolus verstopft dann ein kleineres, dahinter liegendes Hirngefäß mit entsprechender Ischämie des versorgten Hirnabschnitts.

Besonders bei stark erhöhtem Lp(a) ist ein solches Ereignis oft schon in jungen Jahren möglich, da das Lp(a) die sofortige Wiederauflösung des Thrombus (Thrombolyse) behindert.

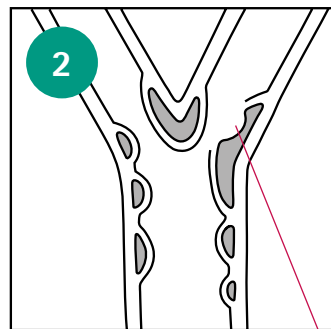
Ein hoher Fibrinogenspiegel
kann das Risiko einer
Ischämie erhöhen und
spielt bei der Entstehung
eines Thrombus eine
entscheidende Rolle.

WIE KOMMT ES ZUM VERSCHLUSS EINES ZEREBRALEN BLUTGEFÄSSES?

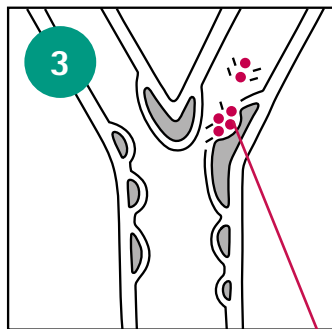


Plaque-Bildung

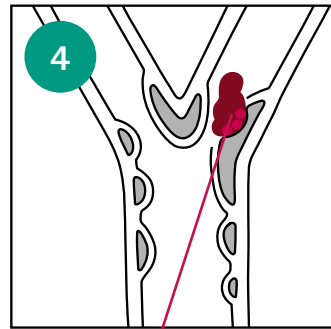
Blutfluss



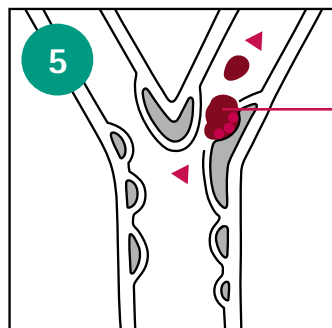
Aufreißen der Plaque



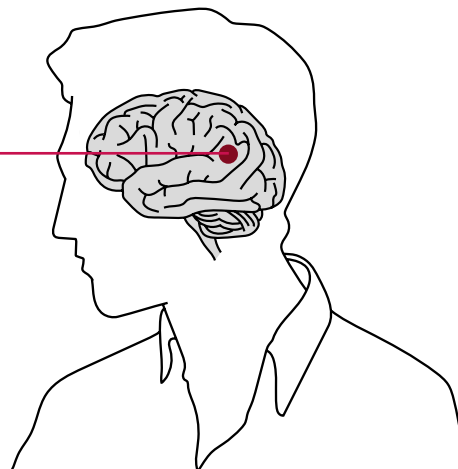
Anlagerung von Blutplättchen



Blutgerinnsel



Schlaganfall
(ischämischer Insult)



KOMBINATION DER RISIKOFAKTOREN FIBRINOGEN UND LP(A)

Bereits vor einiger Zeit konnte in der GRIPS-Studie belegt werden, dass die **Kombination aus einem hohen Lp(a)- und einem hohen Fibrinogen-Spiegel zusätzlich zu einem erhöhten LDL-C** das Risiko für Koronarerkrankungen weiter und signifikant erhöht, was die Bedeutung der Notwendigkeit einer gleichzeitigen Absenkung aller drei Risikofaktoren unterstreicht (s. Abbildung 5 – –).

Durch die gleichzeitige signifikante Verminderung der Risikofaktoren, die über die reine Senkung des LDL-C hinausgeht, bietet die H.E.L.P.-Therapie eine besonders attraktive Perspektive: Die Beeinträchtigung der Thrombolyse aufgrund von hohem Lp(a) ist nicht mehr so groß. Die Gefahr einer Thrombus-Entstehung ist auch deswegen geringer, weil sowohl Fibrinogen als auch Lp(a) durch H.E.L.P. simultan und effektiv abgesenkt werden (beides minus 60 – 70 %).

Fibrinogen und Lp(a)
werden durch H.E.L.P.
simultan und effektiv
abgesenkt.

Bei einem LDL-C von 190 mg/dl führt ein **gleichzeitig** hohes **Lp(a)** (> 30mg/dl) und ein **hohes Fibrinogen** (> 420 mg/dl) zu einer **Verdreifachung des 5-Jahres-Risikos eines KHK-Ereignisses** (s. Abb. 5 – –).

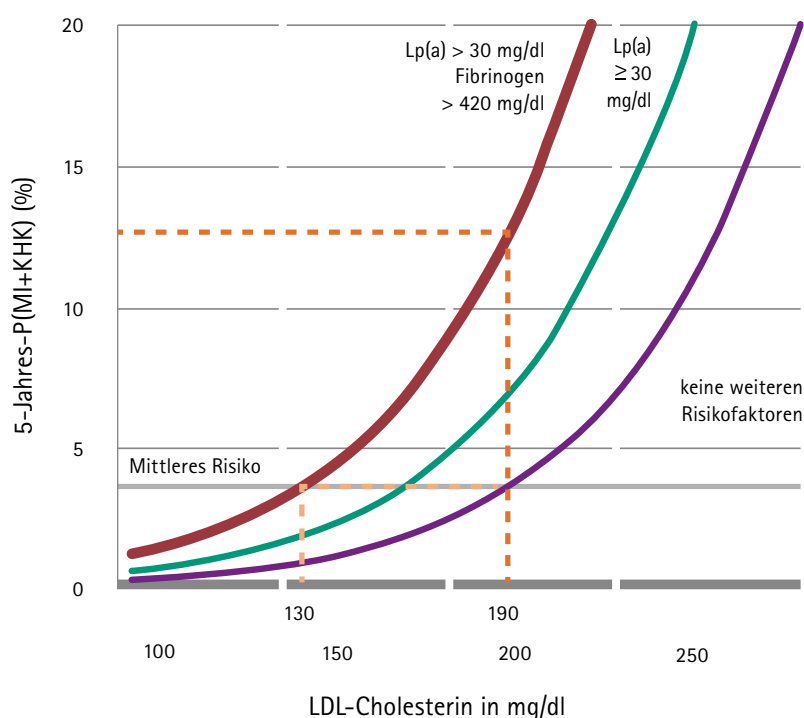
Umgekehrt betrachtet führt eine gleichzeitige deutliche Erhöhung von **Fibrinogen und Lp(a)** selbst bei einem **nur mäßig erhöhten LDL-C** von 130 mg/dl sogar **zum gleichen Risiko** („Mittleres 5-Jahres-Risiko“) wie bei einem alleinig **stark erhöhten LDL-C** von 190 mg/dl (s. Abb. 5 – –).

Dies bedeutet, dass der „Shift“ der LDL-Risikokurve von rechts nach links, bedingt durch die simultane Erhöhung von Lp(a) und Fibrinogen, mittels der H.E.L.P.-Therapie stark vermindert werden kann.

Je niedriger dabei der zusätzlich erreichte LDL-Wert sein wird, desto effektiver wird die primär und sekundär präventive Wirkung einer solchen simultanen Reduktion aller drei Risikofaktoren durch die H.E.L.P.-Therapie sein.

Ein Infarkt bei der Atherosklerose ist also immer die Folge der Einwirkung verschiedener atherogener Risikofaktoren, sodass es therapeutisch sinnvoll ist, diese Faktoren gleichzeitig anzugehen. Dies spielt insbesondere eine wichtige Rolle vor dem Hintergrund der starken Zunahme an Lp(a)-Patienten (vgl. Abbildung 1). Im Bereich der Apherese ist H.E.L.P. das einzige Verfahren, welches **gleichzeitig** auf die genannten Mechanismen einwirkt und diese **wirksam behandelt**.

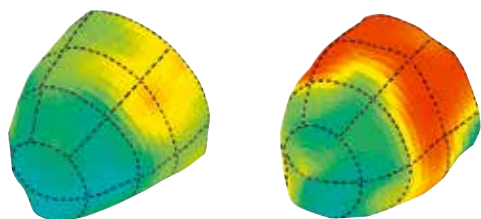
ABB. 5: FÜNF-JAHRES-RISIKO FÜR KORONARERKRANKUNGEN (MI, AKUTER HERZTOD, KHK) IN ABHÄNGIGKEIT VON LDL-CHOLESTERIN, LP(A) UND FIBRINOGEN (N = 5639) CREMER ET AL, EUR.J.CLIN.INVEST. 1994¹²



WEITERE VORTEILE H.E.L.P.

ABB. 6: VERBESSERUNG DER KORONAREN PERFUSION DES HERZENS ^{5, 13, 14}

Die erste H.E.L.P.-Behandlung

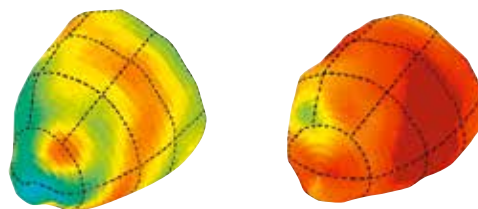


Durchblutung
des Herzmuskels
vor der
H.E.L.P.-Behandlung

Durchblutung
des Herzmuskels
20 Std. nach der
H.E.L.P.-Behandlung



nach 9 Monaten
wöchentlicher Behandlung



Durchblutung
des Herzmuskels
vor der
H.E.L.P.-Behandlung

Durchblutung
des Herzmuskels
20 Std. nach der
H.E.L.P.-Behandlung

Durch das Absenken erhöhter Lipidfraktionen wie Gesamtcholesterin, LDL oder Triglyceride und Fibrinogen **verringert die H.E.L.P.-Apherese die Blut- und Plasmaviskosität** nach einmaliger Anwendung bereits um ca. 10 % und führt zu einer Verbesserung der koronaren Perfusion des Herzens (siehe Abbildung 6). (3, 5, 15-16, 26)

Die Erythrozytenaggregation wird signifikant verringert. Dies führt zu einer nachgewiesenen verbesserten Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung der Zellen. (3, 15, 17-18, 26)

Wenn konventionelle Therapien bei Mikrozirkulationsstörungen nicht zum Erfolg führen, kann die H.E.L.P.-Apherese eingesetzt werden. Als Beispiel sind hier

der akute **Hörsturz** oder die **trockene altersbedingte Makuladegeneration (AMD)** zu nennen. (19-25)

Für die H.E.L.P.-Apherese gibt es **keine Kontraindikationen in Bezug auf ACE-Hemmer** oder andere Medikamente.

Die Behandlung zeichnet sich durch eine **gute Verträglichkeit für den Patienten** aus. (7-9, 16)

Bei der H.E.L.P.-Therapie handelt es sich um ein etabliertes Behandlungsverfahren, dessen **Wirksamkeit und gute Verträglichkeit in über 500.000 durchgeführten Behandlungen** nachgewiesen ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 KBV Qualitätsberichte 2011-2019 (Berichtszeiträume 2011-2015).
- 2 Zanetti M et al. HELP LDL apheresis reduces plasma pentraxin 3 in familial hypercholesterolemia. PLoS ONE 2014; 9(7): e101290.
- 3 Mellwig, KP et al. Improved Coronary Vasodilatory Capacity by H.E.L.P Apheresis: Comparing Initial and Chronic Treatment. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2006; 10 (6): 510-517.
- 4 Mellwig, KP et al. Heparin-induced Extracorporeal Low density Lipoprotein Precipitation. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2003; 7 (3): 365-369.
- 5 Mellwig, KP et al. Myocardial perfusion under H.E.L.P. apheresis measured by positron emission tomography. Z Kardiol 2003 (92); Suppl 3, III/30-III/37.
- 6 Lane DM et al. Selective removal of plasma low density lipoprotein with the H.E.L.P. system: biweekly versus weekly therapy, Atherosclerosis 114 (2), 1995; 203-211
- 7 Heigl F et al. Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL- or Lp(a) hyperlipoproteinemia: Findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany. Atherosclerosis Supplements Volume 18, May 2015, 154-162.
- 8 Dittich-Riediger J et al. Adverse events of lipoprotein apheresis and immunoadsorption at the Apheresis Center at the University Hospital Dresden. Atherosclerosis Supplements 18, (2015) 45-52.
- 9 Buuren, van F et al. 2012, H.E.L.P. apheresis in hypercholesterolemia and cardiovascular disease: efficacy and adverse events after 8,500 procedures. Clin Res Cardiol Suppl 7:24-30.
- 10 König, W et al., Fibrinogen und kardiovaskuläres Risiko -Pathophysiologie, Klinik und Epidemiologie, Dtsch.Ärztblatt 1994; 91:1563-1567.
- 11 Krobot K et al. Determinants of plasma fibrinogen: relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey 1989-1990, Survey 1989-1990. Arteriosclerosis and Thrombosis 12:780, 1992.
- 12 Cremer, P et al. Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Göttingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS) Eur.J.Clin.Invest. 24:444-453, 1994.
- 13 Mellwig KP et al. Acute and Long-Term Effects of LDL Apheresis on Coronary Vasodilation Capacity. 16th Annual Congress of EAMN, Amsterdam 2003.
- 14 Mellwig KP et al. Improvement Of Coronary Vasodilatation Capacity Through Single LDL Apheresis. Atherosclerosis 1998, 139: 173-178.
- 15 Walzl M et al. Effects of ameliorated haemorheology on clinical symptoms in cerebrovascular disease. Atherosclerosis 139 (2), 1998, 385-389.
- 16 Schuff-Werner, P. Clinical long-term results of H.E.L.P.-apheresis. Z Kardiol 2003 (92): Suppl 3, III/28-III/29. 240
- 17 Schuff-Werner, P. Untersuchungen zur hämorheologischen Wirksamkeit der LDL-Apherese. Bibliomed, Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Melsungen 1993.
- 18 Kleophas W et al. Acute effects of extracorporeal LDL cholesterol and fibrinogen elimination on blood rheology and microcirculation. Dtsch Med Wochenschr. 1990 Jan 5; 115(1):3-7.
- 19 Suckfuell M & The Hearing Loss Study Group, Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. Lancet 2002; 360 (9348): 1811-7
- 20 Stefanutti, C et al. Italian Multicenter Study on Low-Density Lipoprotein Apheresis Working Group 2009 Survey. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2013; 17(2):169-178.
- 21 Hagemeyer B, Fibrinogen- und LDL-Apherese zur Behandlung des akuten Hörsturzes im Vergleich zur Standardtherapie nach STENNERT. Dissertation 2013 <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:15-qucosa-132656>
- 22 Canis, M et al. Fibrinogen/LDL apheresis is a promising rescue therapy for sudden sensorineural hearing loss. Clin Res Cardiol Suppl (2012) 7:36-40.
- 23 Bianchin, G et al. Treatment with H.E.L.P.-Apheresis in patients suffering from sudden sensorineural hearing loss: A prospective, randomized, controlled study. Laryngoscope. 2010; 120(4):800-7.
- 24 Bianchin, G et al. Role of H.E.L.P.-apheresis in the treatment of sudden sensorineural hearing loss in a group of 230 patients. Acta Otorhinolaryngol Ital 2011; 31:395-398.
- 25 Ali FA et Armogan N Heparin-induced Extracorporeal Lipoprotein Precipitation (H.E.L.P.) Therapy for Dry AMD. Retina Today 2008, 9/10: 72-75
- 26 Moriarty, PM et al. Effect of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Apheresis on Blood Viscosity. The American Journal of Cardiology 2004, 93:1044-46.

B. Braun Deutschland GmbH & Co. KG | Tel. (0 56 61) 9147-70 00 | E-Mail: info.de@bbraun.com | www.bbraun.de
Betriebsstätte: Melsungen | Carl-Braun-Straße 1 | 34212 Melsungen