Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

VERBAND DEUTSCHE NIERENZENTREN E.V.

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

Standard der Therapeutischen Apherese 2019

der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V.

in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e. V.

Stand 29.03.2019

GPN Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie

„Zukunftschancen und Herausforderungen der Therapeutischen Apherese“

Priv. Doz. Dr. med. V. Schettler
Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

Offenlegung von Interessenkonflikten

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

Der Referent erklärt, dass er für folgenden Firmen Vorträge gehalten, Reisekosten oder Studiengelder erhalten hat:

- Amgen GmbH
- B.Braun Avitum AG
- Berlin-Chemie AG
- DIAMED Medizintechnik GmbH
- Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA
- Genzyme GmbH
- Kaneka Pharma Europe N.V. German Branch
- KWHC Health Consulting GmbH
- MSD SHARP & DOHME GMBH
- Novartis Pharma GmbH
- Pfizer Consumer Healthcare GmbH
- Sanofi-Aventis GmbH

Die Autoren des „Standards der Therapeutischen Apherese“

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Kommission Therapeutische Apherese der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie
(Vorsitzender: V. Schettler, Göttingen)

Autoren
V. Schettler, Göttingen; **K. de Groot,** Offenbach; **C. Fassbender,** Köln; **P. Grützmacher,** Frankfurt; **F. Heigl,** Kempten; **U. Julius,** Dresden; **J. Kielstein,** Braunschweig; **G. Klaus,** Marburg; **R. Klingel,** Köln; **E. Roeseler,** Hannover; **C.-P. Schmitt,** Heidelberg; **C. Taylan,** Köln; **J. Thumfart,** Berlin; **A. Vogt,** München; **N. Weiss,** Dresden; **B. Hohenstein,** Villingen-Schwenningen

Die „Conflict-of-interest“-Erklärungen der Autoren finden Sie auf Seite 84.

Korrespondenz-Autor
PD Dr. med. Volker Schettler,
Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR,
An der Lutter 24, 37075 Göttingen

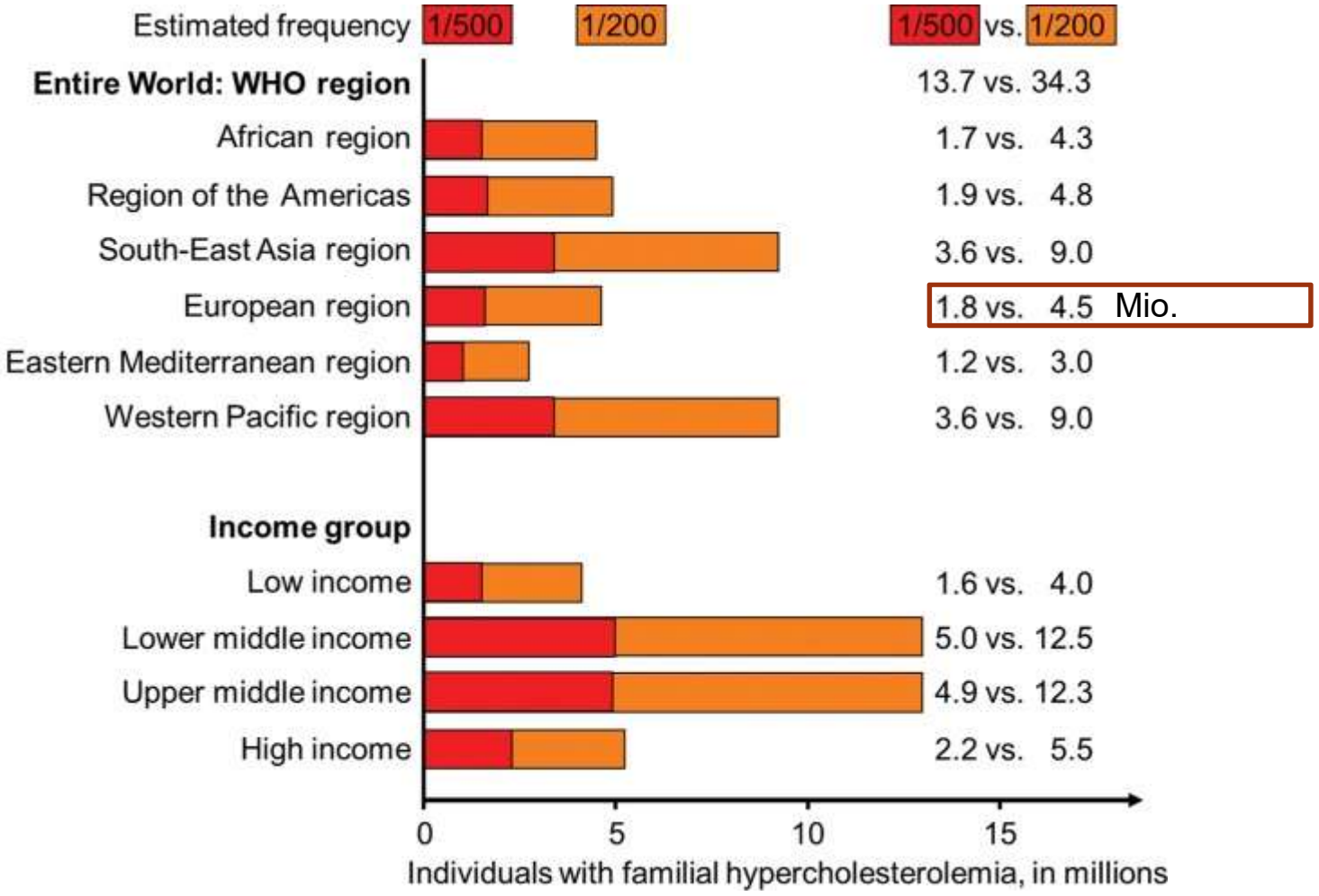
Lipidologie

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

- Klare Beschreibung der Indikationen zur Lipoproteinapherese.
- Abgrenzung der verschiedenen lipidologischen Krankheitsbilder voneinander
- Kritische Würdigung der Indikationen
- Berücksichtigung aktueller Studienergebnisse u.a. von PCSK9-Inhibitoren.

Annahmen über familiäre Hyperlipidämie (FH) heterozygoter Ausprägung (he) (FH_{he})

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR



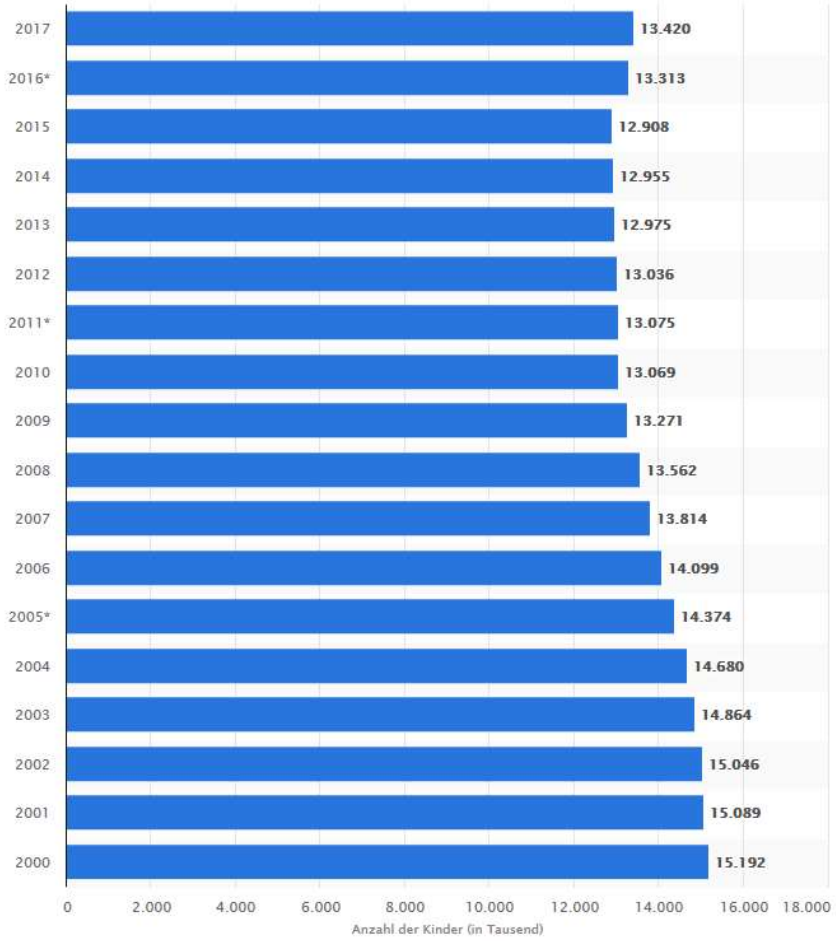
Nordestgaard et al., Eur Heart J 2013;34:3478-90a.

Fr1dolin-Studie in Niedersachsen

Früherkennung von Typ1-Diabetes und familiärer Hypercholesterinämie bei Kindern

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

Anzahl der minderjährigen Kinder in Familien in Deutschland von 2000 bis 2017 (in 1.000)



DOWNLOAD EINSTELLUNGEN TEILEN

PNG + PDF + XLS + PPT +

BESCHREIBUNG QUELLE WEITERE INFOS

Die Statistik zeigt die Anzahl der minderjährigen Kinder in Familien in Deutschland in den Jahren von 2000 bis 2017. Im Jahr 2017 betrug die Anzahl der minderjährigen Kinder in Familien in Deutschland ungefähr 13,42 Millionen. Laut Quelle umfasst die Familie im statistischen Sinn im Mikrozensus alle Eltern-Kind-Gemeinschaften, das heißt Ehepaare, nichteheliche (gemischtgeschlechtliche) und gleichgeschlechtliche Lebensgemeinschaften sowie alleinerziehende Mütter und Väter mit ledigen Kindern im Haushalt. Einbezogen sind in diesen Familienbegriff –neben leiblichen Kindern– auch Stief-, Pflege- und Adoptivkinder ohne Altersbegrenzung. Damit besteht eine Familie immer aus zwei Generationen (Zwei-Generationen-Regel),

Mehr erfahren

https://de.statista.com/statistik/daten/studie/197783/umfrage/minderjaehrige-kinder-in-deutschland/

Contents lists available at ScienceDirect

Atherosclerosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/atherosclerosis

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

New approach for detection of LDL-hypercholesterolemia in the pediatric population: The Fr1dolin-Trial in Lower Saxony, Germany

Olga Kordonouri[a,*], Karin Lange[b], Isa Boettcher[a], Juergen Christoph[a], Erika Marquardt[a], Claire Tombois[a], Laura Galuschka[a], Doris Stiller[a], Iris Mueller[b], Frank Roloff[a], Baerbel Aschemeier[a], Thomas Danne[a]

[a] Diabetes Center for Children and Adolescents, Children's Hospital AUF DER BULT, Hannover, Germany
[b] Medical Psychology, Medical School of Hannover, Hannover, Germany

Kordonouri et al., Atherosclerosis 2019;280:85 –91.

HIGHLIGHTS

- Combined early screening for hypercholesterolemia and type 1 diabetes is feasible.
- Fr1dolin offers capillary blood sampling to all children aged 2–6 years.
- Results show a 5-fold higher prevalence for LDL-hypercholesterolemia than expected in the general population.
- Fr1dolin provides a comprehensive counselling and follow-up plan for affected families.

ARTICLE INFO

Keywords:
Prevention
LDL-Hypercholesterolemia
Children
Population screening

ABSTRACT

Background and aims: Lipid disorders are often detected very late, particularly in affected young children. We evaluated the feasibility of a screening for LDL-hypercholesterolemia (highLDL) among toddlers and preschoolers.

Methods: Population-based screening has been offered to all children (2–6 years) living in the State of Lower Saxony, Germany, with capillary blood sampling for detection of elevated LDL-cholesterol (LDL-C ≥ 135 mg/dL). Positive results were confirmed by a second measurement. Follow-up in specialized centers, including disease specific counselling and extended diagnostics, as well as evaluation of psychological distress of the parents, is carried out longitudinally.

Results: Up to March 2018, 5656 children have participated in the screening program. 5069/5656 children have completed the screening for highLDL (52.0% boys; median age: 4.0 years [Interquartile range, IQR 3.0–5.1]; mother age: 35 years [IQR 31–38]; father's age: 37 years; [IQR 33–42]). HighLDL was identified in 112 children (2.2%; 40.2% boys; LDL-C 157.6 ± 29.5 mg/dL, mean ± SD). In the total cohort, parents stated in 40.9% of the cases a positive family history for hyperlipidemia and in 29.9% a premature cardiovascular event. Children with highLDL had more often both risk factors in their family history; however, in 37% of them none of these factors were reported.

Conclusions: The first results of the screening program showed its feasibility and revealed high prevalence of highLDL in the general population. Furthermore, a large proportion of families of affected children were not aware about their lipid disorders.

Fr1dolin-Studie in Niedersachsen

Früherkennung von Typ1-Diabetes und familiärer Hypercholesterinämie bei Kindern

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

- Bundesstatistik (2017): 13,42 Millionen Kinder und Jugendliche bis zum Alter von <18 Jahren in Deutschland.
- Hochgerechnet aus Fr1dolin: bundesweit hätten ca. **300.000 Kinder eine familiäre/ kombinierte Hypercholesterinämie**
- Ca. 20 % aller Kinder haben ein erhöhtes Lp(a), damit müssten ca. **2,8 Millionen Kinder und Jugendliche** kritisch auf weitere Risikofaktoren untersucht werden **– wir sollten nun handeln?**

Dieser Fall aus unserer Lipidambulanz
1. therapeutische Lösung

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

- 24 jährige Studentin
- Keine kardiovaskuläre Affektion
- Mutter, schwere HLP IIa, mehrere Plaques im Carotissystem (ab 44 J, seit 6 Jahren zusätzlich Lipoproteinapherese)
  - LDL-C 387 mg/dl, Apo B 268 mg/dl, Lp(a) 87 mg/dl (208 nmol/l)
  - Atorvastatin, Simvastatin, Ezetimib wurde nicht vertragen
  - NEU dann Pravastatin 20 mg und ASS 100 mg

Dieser Fall aus unserer Lipidambulanz
2. therapeutische Lösung

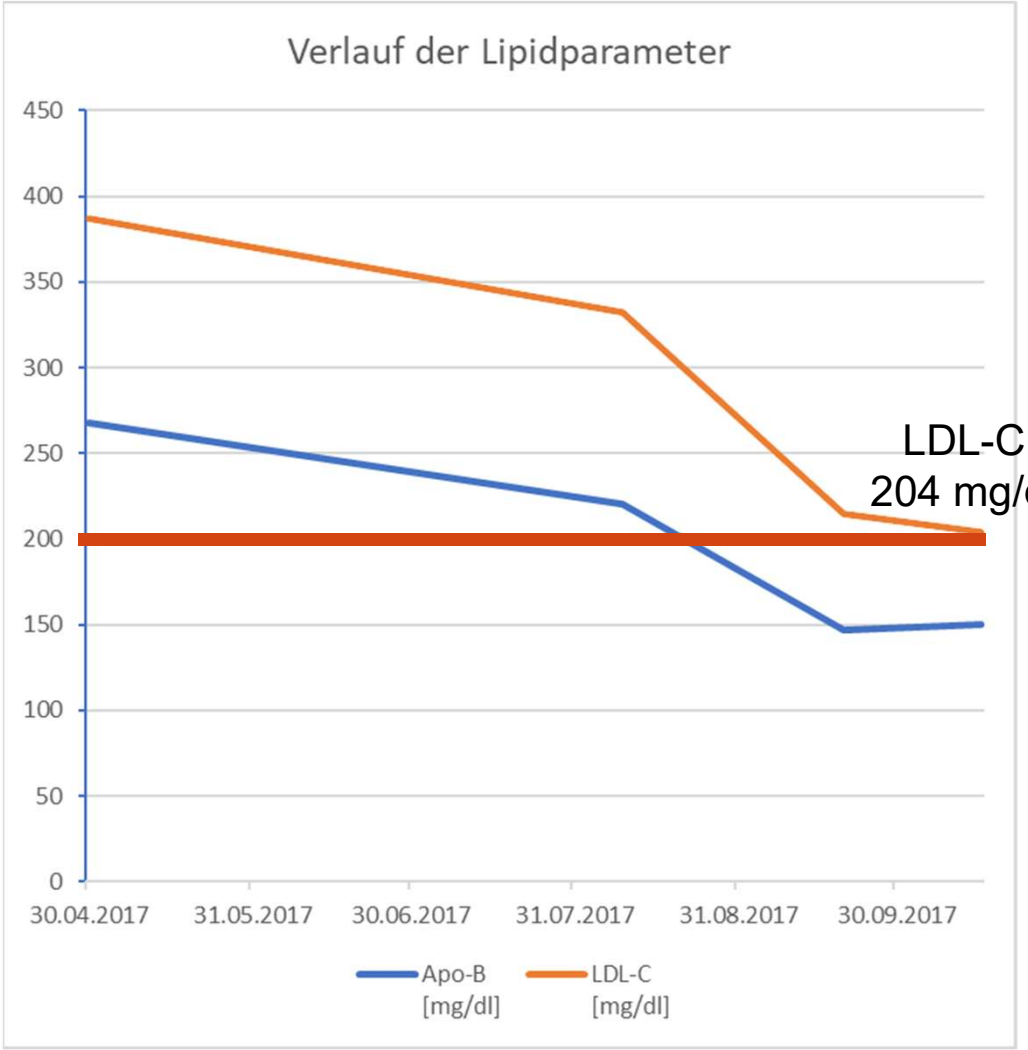
Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

- 24 jährige Studentin
- ganz leichte Myopathien
- LDL-C 332 mg/dl, Apo B 220 mg/dl, Lp(a) 93 mg/dl (223 nmol/l)
  - ASS 100 mg
  - Pravastatin 20 mg
  - PCSK9i s.c. alle 14 Tage

Dieser Fall aus unserer Lipidambulanz
3. therapeutische Lösung

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

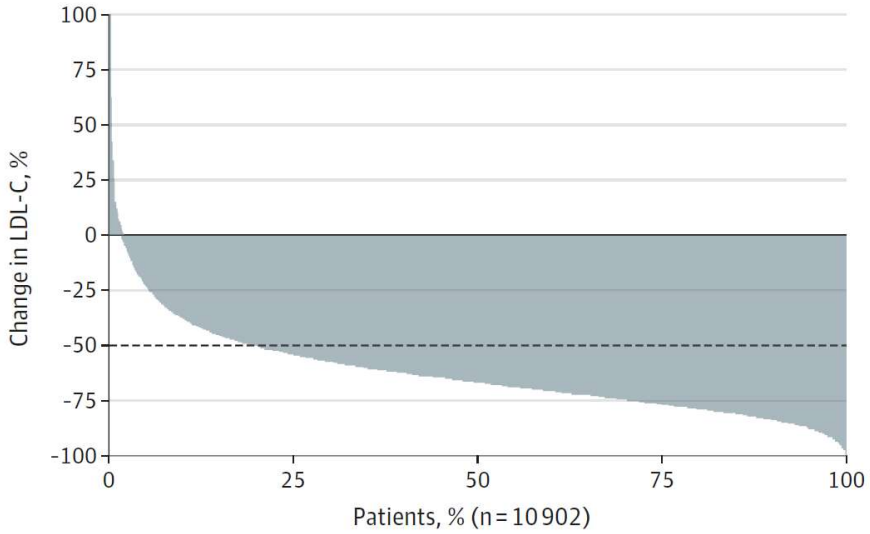
- 24 jährige Studentin
- LDL-C 204 mg/dl, Apo B 150 mg/dl, Lp(a) 86 mg/dl (188 nmol/l)
  - ASS 100 mg
  - Pravastatin 20 mg
  - PCSK9i s.c. alle 14 Tage
- Bei Vorliegen erster Ablagerungen sollte zusätzlich eine Lipoproteinapherese eingeleitet werden.



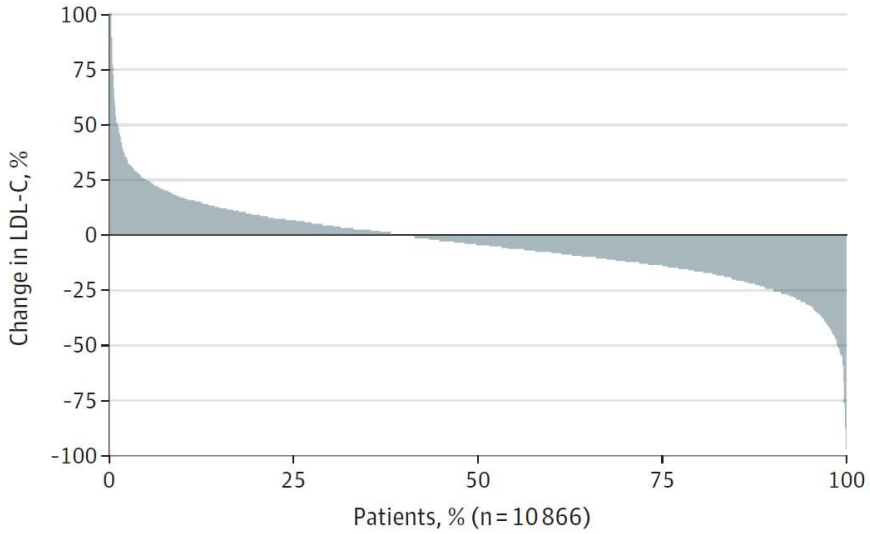
„Waterfall“-Effekt – nicht alle Patienten sprechen gleich gut auf PCSK9i (Fourier-Studie) an

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

A Waterfall plot showing distribution of percent change in LDL-C at 4 wk in the evolocumab group



B Waterfall plot showing distribution of percent change in LDL-C at 4 wk in the placebo group



Qamar et al., JAMA Cardiol 2019;4:59-63.

Ergebnisse der Real-World-Studie (n=110)

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

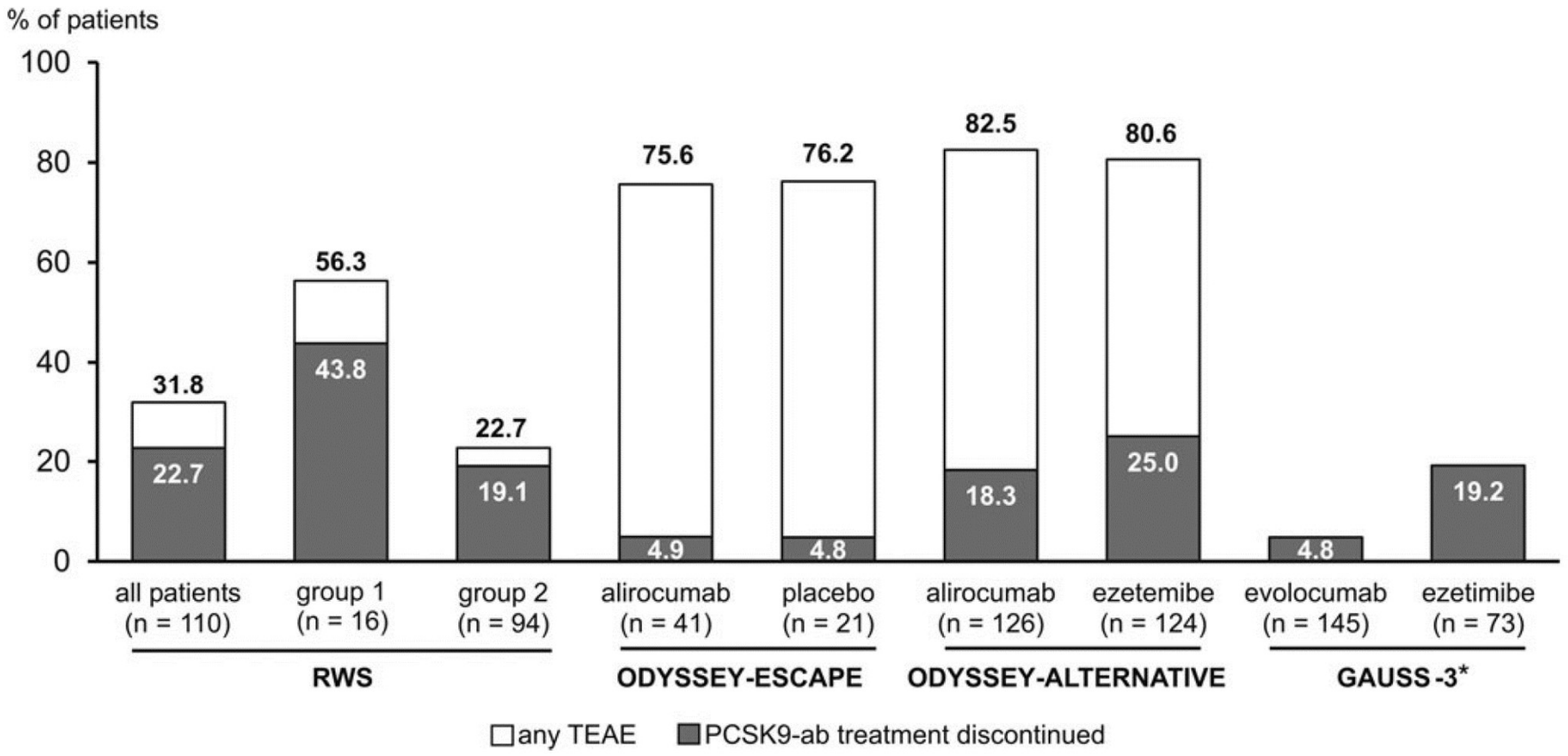
A								
	1	Indication for LA in spite of previous escalation with PCSK9-ab therapy	I	LA with discontinuation of PCSK9-ab therapy	A	PCSK9-ab nonresponder		2.7% (n = 3)
					B	PCSK9-ab discontinued due to TEAE	14.5% (n = 16)	6.4% (n = 7)
			II	LA and PCSK9-ab therapy combined				5.5% (n = 6)
	2	Initiation of PCSK9-ab therapy in patients with established LA therapy	I	Termination of LA and sole continuation of PCSK9-ab therapy				15.5% (n = 17)
			II	LA and PCSK9-ab therapy combined			85.5% (n = 94)	50.0% (n = 55)
			III	LA with discontinuation of PCSK9-ab therapy	A	PCSK9-ab nonresponder		3.6% (n = 4)
					B	PCSK9-ab discontinued due to TEAE		16.4% (n = 18)
B								
	1-I + 2-III				A	PCSK9-ab nonresponder	29.1% (n = 32)	6.4% (n = 7)
					B	PCSK9-ab discontinued due to TEAE		22.7% (n = 25)

RWS, real-world study; TEAE, treatment emergent adverse event.[21]

Spitthöver et al., J Clin Apher 2019; 10.1002/jca.21695.

Patienten unter PCSK9i-Therapie mit Nebenwirkungen (TEAE)

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR



Nicht alle Daten werden offensichtlich in großen Studien diskutiert!

Spitthöver et al., J Clin Apher 2019; 10.1002/jca.21695.

…aber, bei aller Begeisterung…

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

Supplementary Figure S5 – Efficacy in Key Subgroups

Subgroup	Patients	Primary Endpoint Event Rate (%) EvoMab	Pbo	HR (95% CI)	P_{inte}
OVERALL	27564	9.8	11.3	0.85 (0.79-0.92)	
Age					0.
<65	15310	9.9	11.4	0.86 (0.78-0.94)	
≥65	12254	9.6	11.2	0.85 (0.76-0.95)	
Sex					0.
Female	6769	8.1	9.9	0.81 (0.69-0.95)	
Male	20795	10.3	11.8	0.86 (0.80-0.94)	
Race					0.0
Caucasian	23458	10.1	11.4	0.88 (0.81-0.95)	
Non-Caucasian	4106	8.0	11.2	0.70 (0.57-0.86)	
Region					0.
North America	4571	12.9	16.5	0.77 (0.66-0.90)	
Europe	17335	9.6	10.5	0.91 (0.83-1.00)	
Latin America	1823	8.8	10.1	0.85 (0.63-1.15)	
Asia/Pacific	3835	7.1	9.6	0.73 (0.58-0.91)	
Type of disease					0.
MI alone	19113	9.6	10.8	0.88 (0.80-0.96)	
Stroke alone	3366	6.0	8.5	0.70 (0.54-0.90)	
PAD alone	1505	6.7	9.9	0.67 (0.47-0.96)	
Polyvascular disease	3563	15.5	17.4	0.88 (0.75-1.03)	
Baseline LDL-C					0.
Q1 (<80 mg/dL)	6961	8.3	10.4	0.80 (0.69-0.93)	
Q2 (80-<92 mg/dL)	6886	9.3	11.2	0.82 (0.71-0.96)	
Q3 (92-109 mg/dL)	6887	10.2	11.3	0.89 (0.77-1.03)	
Q4 (>109 mg/dL)	6829	11.2	12.5	0.89 (0.77-1.02)	
Baseline statin intensity					0.
High	19103	10.2	11.6	0.87 (0.80-0.95)	
Not High	8461	8.8	10.7	0.80 (0.70-0.92)	
Ezetimibe					0.
Yes	1440	13.4	13.6	0.98 (0.74-1.31)	
No	26124	9.5	11.2	0.84 (0.78-0.91)	
Initial Dosing Regimen					0.
Every 2 weeks	24774	9.9	11.5	0.85 (0.79-0.92)	
Monthly	2790	8.6	10.3	0.82 (0.64-1.04)	

Hazard Ratio (95% CI)

0.4 1.0 2.5

Evolocumab better *Placebo better*

Page 55 of 57

Subgroup	Patients	Incidence (%) Alirocumab	Placebo	HR (95% CI)	p-value*
Overall	18924	9.5	11.1	0.85 (0.78, 0.93)	
Age					0.19
< 65 Yr	13840	8.5	9.5	0.89 (0.80, 0.99)	
≥ 65 Yr	5084	12.4	15.5	0.79 (0.68, 0.91)	
Sex					0.35
Female	4762	10.7	11.8	0.91 (0.77, 1.08)	
Male	14162	9.2	10.9	0.83 (0.74, 0.92)	
Race					0.09
White	15024	9.5	11.4	0.82 (0.74, 0.91)	
Black or African American	473	14.9	21.0	0.64 (0.42, 0.98)	
Asian	2498	8.4	7.5	1.14 (0.86, 1.51)	
Other	918	10.4	11.4	0.92 (0.62, 1.36)	
Region					0.40
Eastern Europe	5437	7.9	9.3	0.84 (0.70, 1.01)	
Western Europe	4175	9.1	10.0	0.90 (0.74, 1.09)	
North America	2871	13.7	17.1	0.78 (0.65, 0.94)	
South America	2588	9.1	9.7	0.94 (0.73, 1.21)	
Asia	2293	7.7	7.6	1.03 (0.76, 1.38)	
Rest of World	1560	12.2	16.7	0.70 (0.54, 0.92)	
Index Event Type					0.33
NSTEMI	9175	11.4	12.8	0.88 (0.78, 0.99)	
STEMI	6536	7.8	8.9	0.86 (0.73, 1.02)	
Unstable Angina	3182	7.7	10.7	0.72 (0.57, 0.91)	
Index to Randomization					0.85
<2 Months	6178	10.3	12.3	0.83 (0.71, 0.96)	
2 - <6 Months	9518	9.6	11.1	0.85 (0.75, 0.96)	
≥6 Months	3228	8.0	8.7	0.90 (0.71, 1.14)	
Statin Treatment					0.14
High Dose	16811	9.5	10.8	0.88 (0.80, 0.96)	
Low or Moderate Dose	1653	7.5	10.7	0.69 (0.50, 0.95)	
None	460	18.0	26.0	0.65 (0.43, 0.96)	
LDL-C (mg/dL)					0.09
<80	7164	8.3	9.5	0.86 (0.74, 1.01)	
80 - <100	6128	9.2	9.5	0.96 (0.82, 1.14)	
≥100	5629	11.5	14.9	0.76 (0.65, 0.87)	
non-HDL-C (mg/dL)					0.17
<110	7927	7.7	9.1	0.84 (0.72, 0.98)	
110 - <130	5006	10.0	10.2	0.97 (0.82, 1.16)	
≥130	5988	11.6	14.6	0.78 (0.68, 0.90)	
Apo B (mg/dL)					0.54
<75	7330	7.9	8.7	0.90 (0.76, 1.05)	
75 - <90	5874	9.5	10.7	0.87 (0.74, 1.02)	
≥90	5720	11.8	14.5	0.80 (0.69, 0.92)	
hs-CRP (mg/L)					0.29
<2	10323	7.7	9.3	0.81 (0.71, 0.92)	
≥2	7967	11.9	13.4	0.89 (0.79, 1.01)	

0.5 0.75 1 1.33 2

Alirocumab Better Placebo Better

* p-values from tests of interaction between treatment and subgroups.

Sabatine et al., N Engl J Med 2017;376:1713-1722.
Schwartz et al., N Engl J Med 2018;379:2097-2107.

Das PCSK9i-Therapieprinzip funktioniert, aber….

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

fourier

ODYSSEY OUTCOMES

- Outcome-Evidenz von **insgesamt 23.426** Pat. funktioniert mit einem Beobachtungszeitraum **von 48 Monaten** bei Pat. **mit ACS**
- Absolute und relative Risikosenkung: jeweils **2 bzw. 15%** (FOURIER) & **1,7 bzw. 15%** (ODYSSEY OUTCOME).
- Hätte **die Risikosenkung** bei Pat. mit akutem Koronarsyndrom (ACS) **nicht höher ausfallen** müssen (ODYSSEY OUTCOME), als bei den FOURIER-Patienten (geringeres Risiko)? Reicht die Erklärung, dass **ein ACS pathophysiologisch** neben dem **atherosklerotischen auch einen thrombotischen Anteil** haben kann?
- ODYSSEY OUTCOME keine Risikoreduktion bei Pat. < 80 mg/dl LDL-C, Risikoreduktion allerdings bei FOURIER-Patienten.
- Europäer profitieren nicht signifikant in beiden Studien von der PCSK9i, die Ursachen hierzu können vielschichtig sein.

Kurzzusammenfassung

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

- Es bleiben **trotz optimaler lipidsenkender Therapie** aufgrund von **Nebenwirkungen**, **ineffektiver Therapieansätzen** beim kritischen Screening **ausreichend Patienten** auch für die Lipoproteinapherese übrig!

Diagnostische Herausforderungen: Extrem niedrige LDL-C Konzentrationen

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

Lp(a) >...		LDL-Cholesterin >...							
		1,81	2,07	2,33	2,59	2,84	3,10	3,36	mmol/l
nmol/l	mg/dl	70	80	90	100	110	120	130	mg/dl
72	30	61	71	81	91	101	111	121	
96	40	58	68	78	88	98	108	118	
120	50	55	65	75	85	95	105	115	
143	60	52	62	72	82	92	102	112	
167	70	49	59	69	79	89	99	109	
191	80	46	56	66	76	86	96	106	
215	90	43	53	63	73	83	93	103	
239	100	40	50	60	70	80	90	100	
263	110	37	47	57	67	77	87	97	
287	120	34	44	54	64	74	84	94	
311	130	31	41	51	61	71	81	91	
335	140	28	38	48	58	68	78	88	
359	150	25	35	45	55	65	75	85	
382	160	22	32	42	52	62	72	82	
406	170	19	29	39	49	59	69	79	
430	180	16	26	36	46	56	66	76	
454	190	13	23	33	43	53	63	73	
478	200	10	20	30	40	50	60	70	

© modifiziert nach [26, 31]

$LDL\text{-}C_{korrigiert}$ [mg/dl] = $LDL\text{-}C_{Messwert}$[mg/dl] – (Lp(a) [mg/dl] × „**0,3**“)

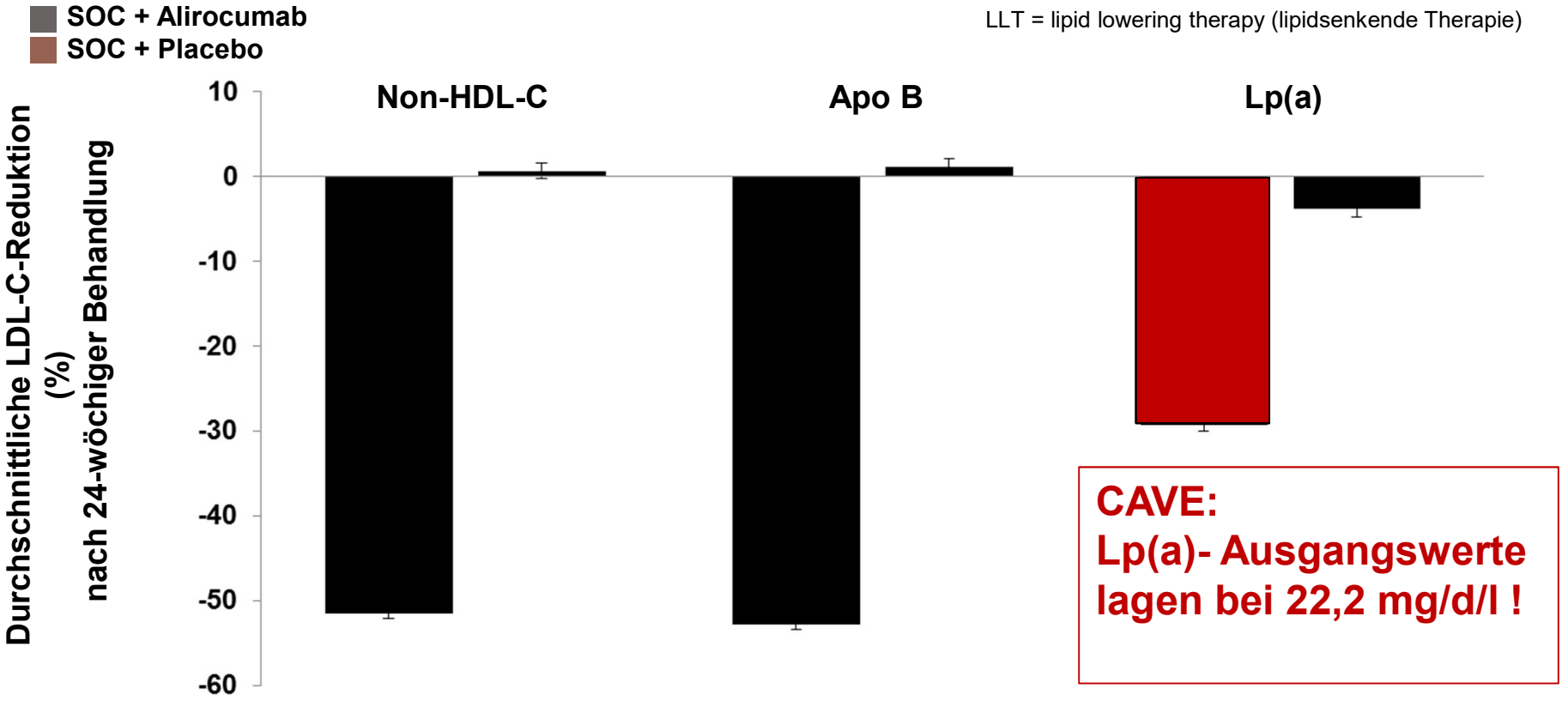
Yeang et al, Curr Opin Lipidol 2015;26:169-78.
Schettler et al., Cardiovasc 2017;17:54-7.

ODYSSEY LONG TERM
Signifikante Reduktion sekundärer Lipid-parameter

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

Alle Patienten + maximal-tolerierter Statin-Therapie (± anderer LLT)

LLT = lipid lowering therapy (lipidsenkende Therapie)



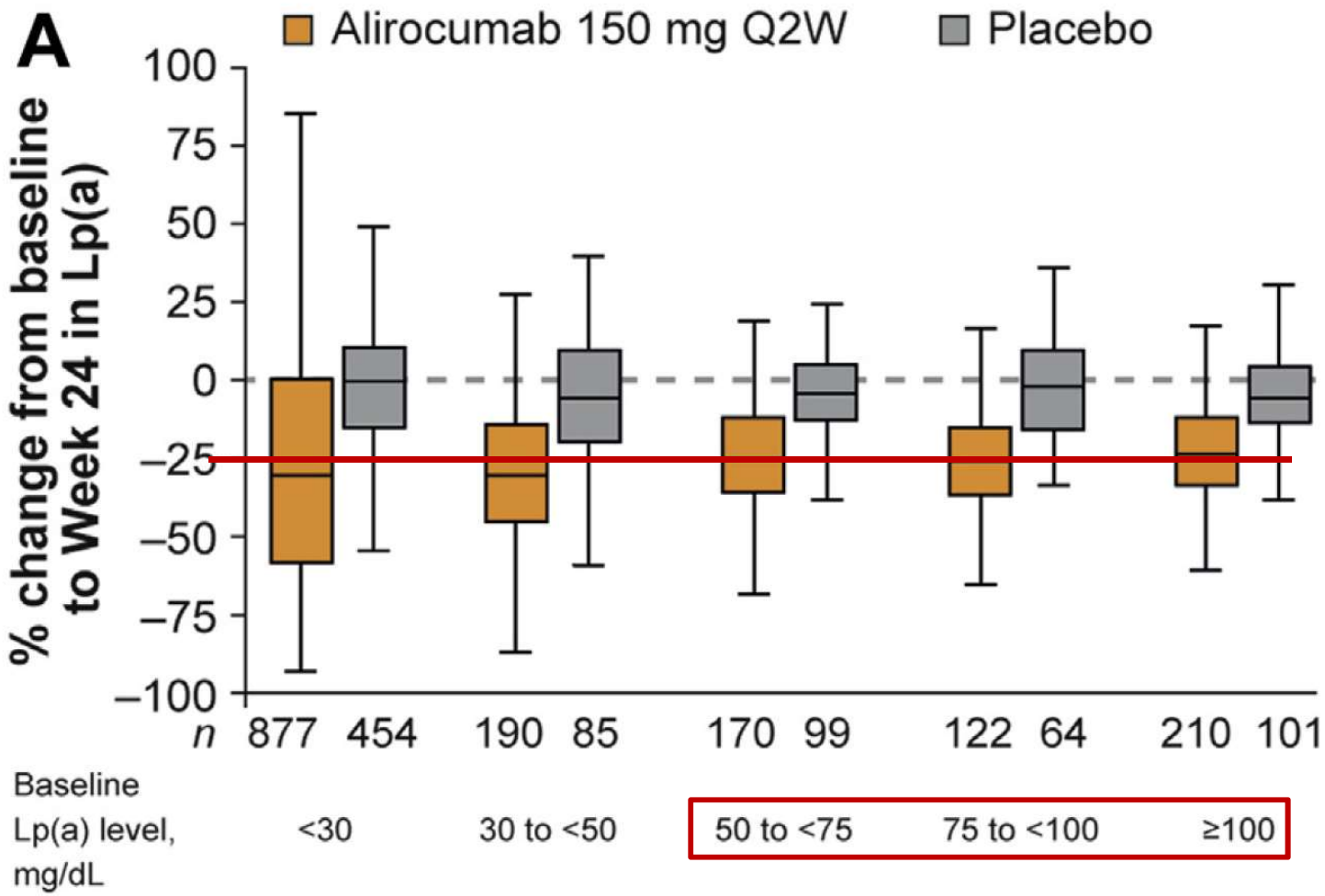
CAVE:
Lp(a)- Ausgangswerte lagen bei 22,2 mg/d/l !

	Non-HDL-C	Apo B	Lp(a)
LS-Mean-Differenz vs. Placebo:	−51,6 %	−52,8 %	−29,3 %
	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001

Robinson et al., N Engl J Med 2015;372:1489-99.

Alirocumabeffekt auf Lp(a) >1,5 Jahre (aus dem Phase 3 ODYSSEY Programm)

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR



max. 25%

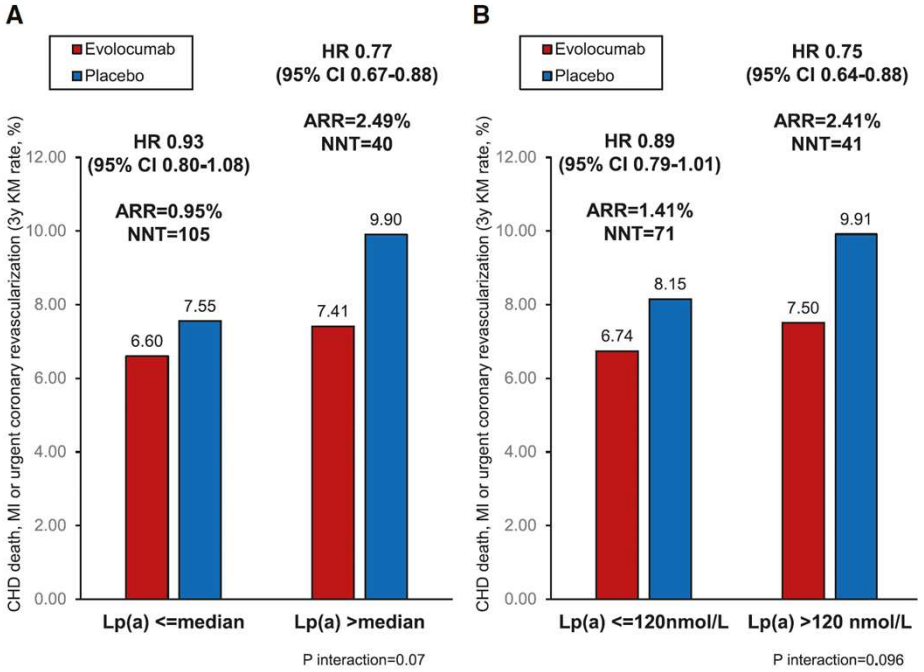
Gaudet et al., Am J Cardiol 2017;119:40-46.

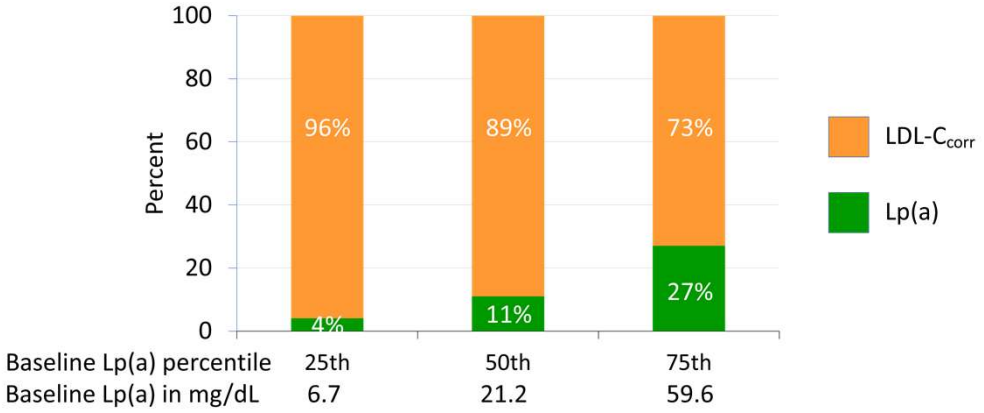
Lp(a)-Absenkung und PCSK9i?

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

fourier

ODYSSEY OUTCOMES





O'Donoghue et al., Circulation 2019;139:1483–1492.
Bittner et al., ACC 03.2019 – Vortrag.

Zwischenzusammenfassung

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

- Mit den modernen Möglichkeiten der Lipidtherapie ist für die meisten Patienten nun jeder beliebige LDL-Cholesterinwert erreichbar.

- Die Rolle von LDL-Cholesterin in der Atherogenese kann evtl. vollständig (?) neutralisiert werden .

- Ob bei progredienter Gefäßerkrankung eine Absenkung des LDL-Cholesterinswerte weit unter 50mg/dl protektive Effekte haben, wird in den nächsten Jahren zu beantworten sein.

- Keine signifikante Lp(a)-Absenkung! → Lp(a) **ist nicht gleich** LDL-C!

Indikation zur Lipoproteinapherese – Lp(a)-Cholesterinabsenkung

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

Grenzwerte für die Lipoproteinapherese

Hochrisiko-Patienten, die an kardiovaskulären, zerebrovaskuläre oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder ausgeprägter Atherosklerose leiden…

- Ist das Lp(a) ***(> 60 mg/dl***; ***>120 nmol/l n. Roche (n. WHO-Standard SRM B2***) bei einem LDL-Cholesterin **<100 mg/dl (freies LDL-C < 80 mg/dl)** trotz maximaler Therapie erhöht, besteht die Indikation zur Lipoproteinapherese, *dabei wird zusätzlich „kardiovaskulärer Progress" gefordert**.
- Unter der LA-Therapie sollten **alle bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren** unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien optimal eingestellt bleiben (AHA, ESC, DGK…).
- Eine Lp(a)-Absenkung von mehr als 60% vom Ausgangswert ist anzustreben.
- Das **optimale** Therapieziel ist ein Lp(a)-Cholesterin von **<30 mg/dl (<70 nmol/l)**.

Meinung der Kommission „Therapeutische Apherese", 2009.
Thompson GR; HEART-UK LDL Apheresis Working Group, Atherosclerosis 2008;198:247-55.
Schettler et al., Clin Res Cardiol Suppl 2012;7(Suppl 1):15-9.

Was bedeutet „kardiovaskulärer Progress“?….

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

Untergruppe „kardiovaskulärer Progress“

Kommentar: Der Begriff „kardiovaskulärer Progress (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankungen)“ bei isolierter Lp(a)-Erhöhung ist im G-BA-Beschluss von 2008 nicht definiert.

Verbindliche Kriterien liegen nicht vor, werden aber derzeit von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe konkretisiert.

Es sei betont, dass eine LA-Therapie bei Erhöhung von Lp(a) ausschließlich im Rahmen einer Sekundärprävention zugelassen ist.

Wenn allerdings zum Zeitpunkt der Erstvorstellung des Patienten bereits ein fortgeschrittenes Stadium der arteriosklerotischen Erkrankung vorliegt, **deren Progress vital gefährdend** ist, sollte auf den **Nachweis der Progredienz verzichtet** werden.

Auszug aus dem Standard „Therapeutische Apherese“, 2019;1:35.
https://www.dgfn.eu/apherese-standard.html

Was bedeutet „kardiovaskulärer Progress“?….

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

- Erneutes Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses trotz optimaler Einstellung aller anderen Risikofaktoren?
- Bedeutet „erneutes Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses“ eine Veränderung bei bestehender KHK, oder kann dies… Gefäßregionen zutreffen, z.B. 1x KH… …er soll in diesen Gef… …ignis gewartet …
- …ger mit KHK (oder CVK, PAVK) auf einen Progress warten oder gilt dieses Alter als untypisch für einen KHK (oder CVK, PAVK)?
- Gibt es einen altersentsprechenden „kardiovaskulären Progress“, wo ist der Anfang und wo ist das Ende zu setzten?
- Würde man in bestimmten Fällen nicht dann konsequenterweise auch auf eine Bypass-Operation/ Herzkatheter verzichten?...
- ….

Bis heute gibt es **keine** allgemein von Fachgesellschaften akzeptierte Definition zum „kardiovaskulären Progress“!

Schwere und/ extensive atherosklerotische Läsionen

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

Box 3 Markers of high risk with coronary computed tomography angiography (CTA)

Global high-risk markers on coronary CTA:

- Left main disease
- Proximal LAD disease
- 3-vessel disease

Focal high-risk markers on coronary CTA:

- Stenosis severity: >50% luminal obstruction
- Lesion composition: Mixed or non-calcified (reflecting earlier, unstable atherosclerosis)

CTA, computed tomography angiography; LAD, left anterior descending artery.

Landmesser et al., Eur Heart J 2018;39:1131-1143.

Was ist aus Ihrer Sicht ein „kardiovaskulärer Progress“ bei erhöhtem Lp(a)? – Lösungsansatz

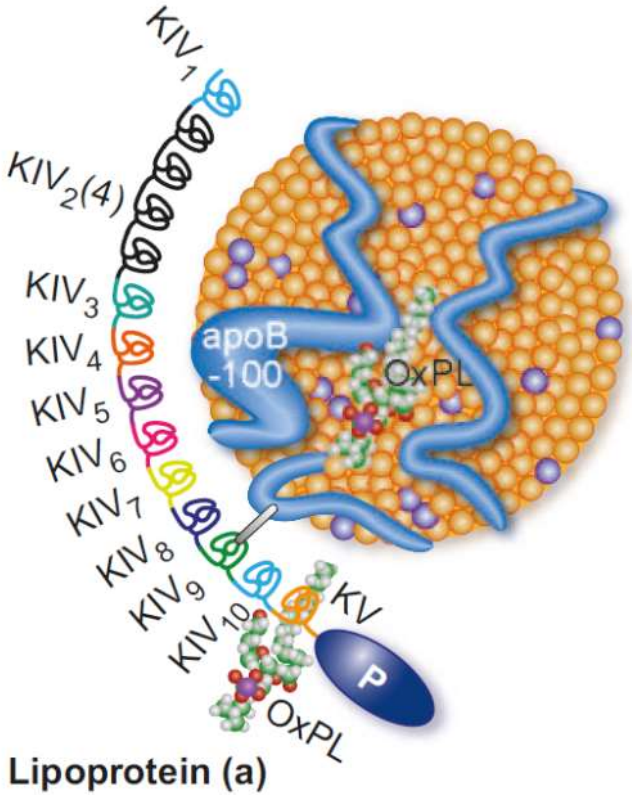
Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

- Isoliert erhöhtes Lp(a) besteht **bei > 60 mg/dl oder 120 nmol/l** und **LDL-C < 100 mg/dl oder 2,6 mmol/l**.
- Ein **kardiovaskuläres Ereignis** ist immer ein **Progress!**
- **Optimierung** anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren (leitliniengrechte Optimierung des Ziel-LDL-C, art. HTN, Diabetes)
- **Tritt nach 6 Monaten** ein **Progress der kardiovaskuläres** Erkrankung auf, ist **dies ein Therapieversagen**.
- **Progress**:
  - Koronarien: MACE (nichtgeplante Intervention, ACVB-OP, Myokardinfarkt, instabile AP), De-Novo-Stenose, Zunahme des Stenosegrades >20 %, ischämiebedingte Abnahme der LV-Funktion, neue oder zunehmende Aortenklappen- oder supravalvuläre Aortenstenose.

https://www.dgfn.eu/apherese-standard.html
Standard der Therapeutischen Apherese 2019;24-27

Effekte von Lp(a) auf das Gefäßsystem

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR



Lipoprotein (a)

Potentially relevant effects of LP(a)

- Pro-atherogenic
- Pro-thrombotic
- Pro-inflammatory:
  - ↑ Oxidized phospholipid content
  - ↑ Cytokine and interleukin release
  - ↑ Monocyte chemotaxis

Therapeutic options to lower Lp(a) concentration

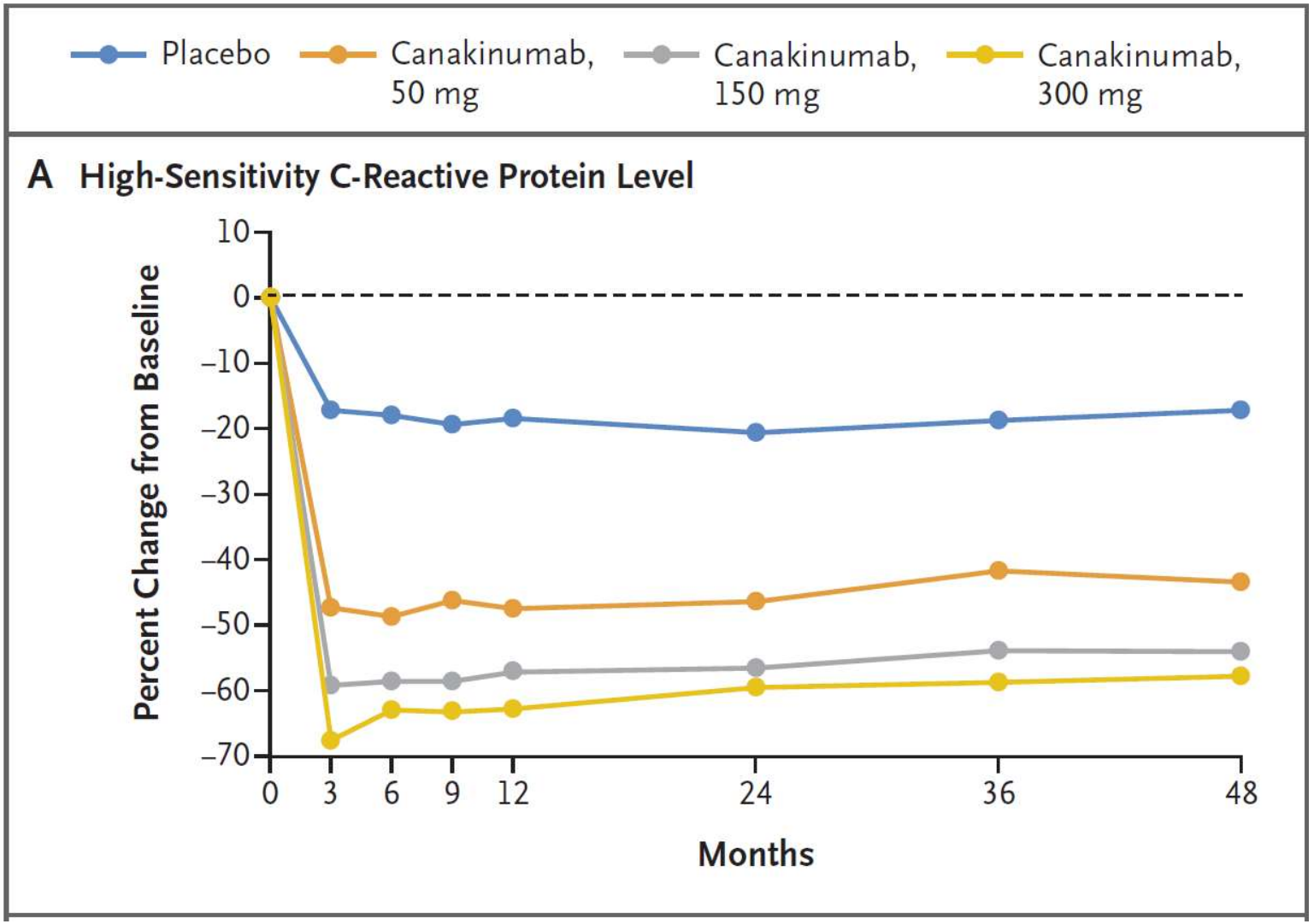
- Statins	No reduction
- PCSK9 inhibitors:	-15% to -25%
- CETP inhibitors	-20% to -30%
- Niacin:	-20% to -30%
- Mipomersen:	-20% to -30%
- LDL apheresis:	-30% to -35%
- Targeted ASO*:	-70% to -90%

*ASO: antisense oligonucleotide

Tardif et al., Eur Heart J 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz087.

Antientzündliche Therapie in der Atherosklerose

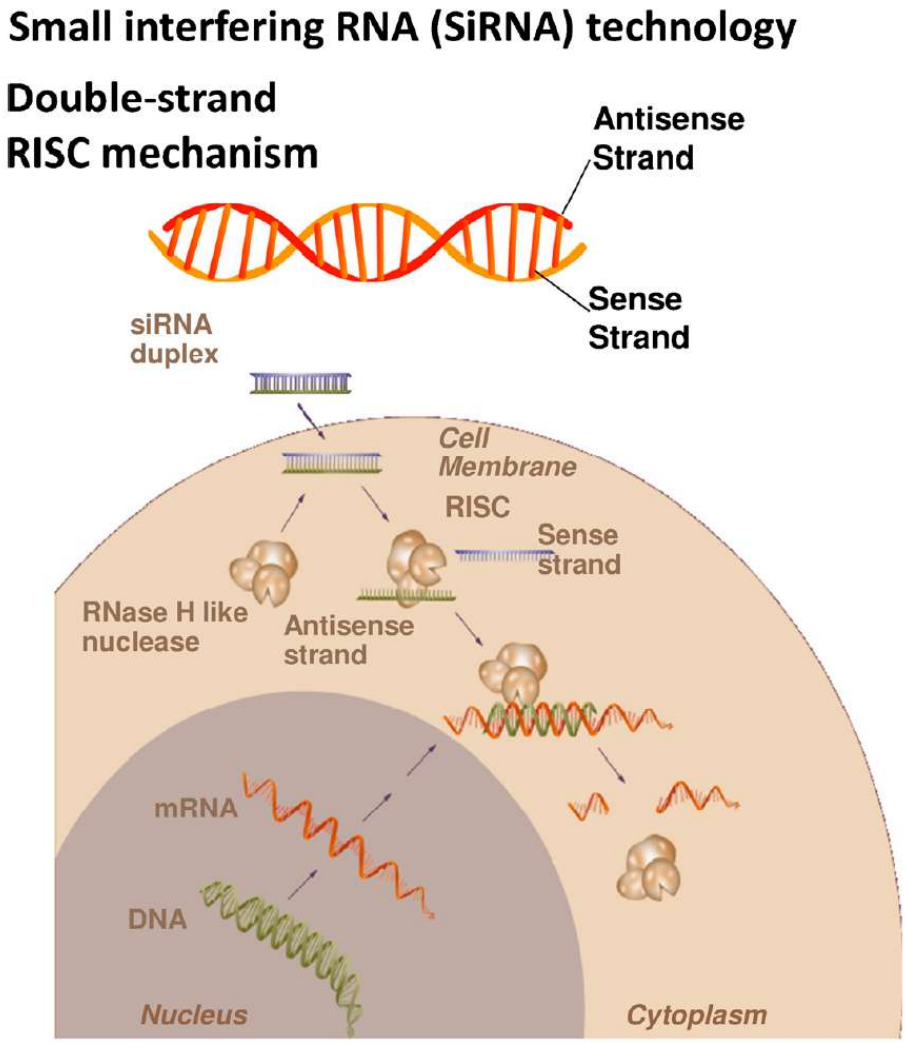
Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

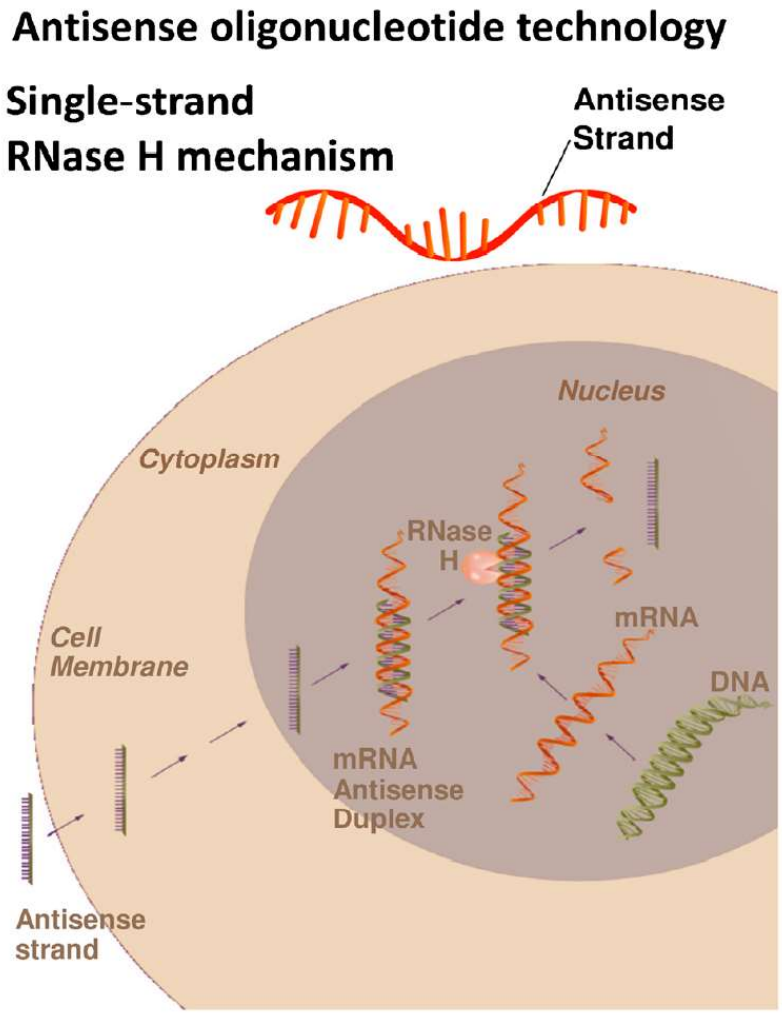


Ridker et al., N Engl J Med 2017;377:1119-31.

Diese Maßstäbe müsste für alle Lp(a)-absenkenden Medikamente/ Verfahren gelten…

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

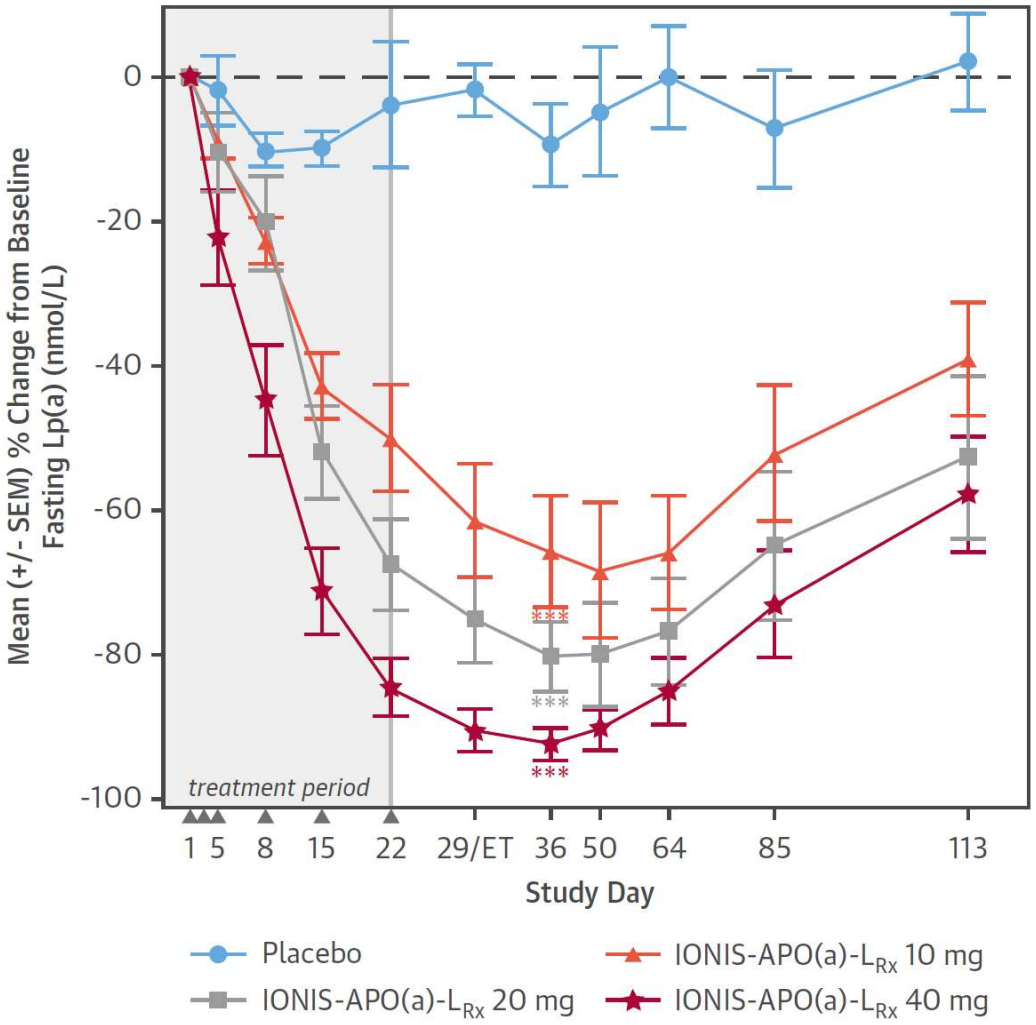


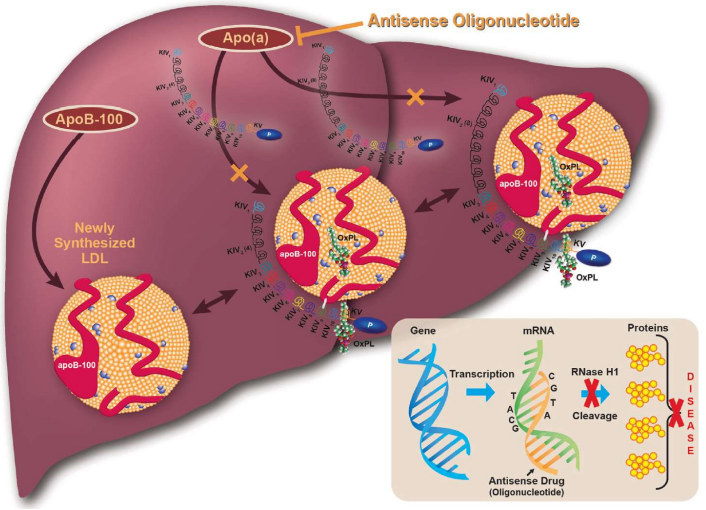


Langsted & Nordestgaard, Curr Atheroscler Rep 2019;21:30. doi: 10.1007/s11883-019-0792-8.

Antisense Oligonucleotidtherapie gegen apo(a)

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR



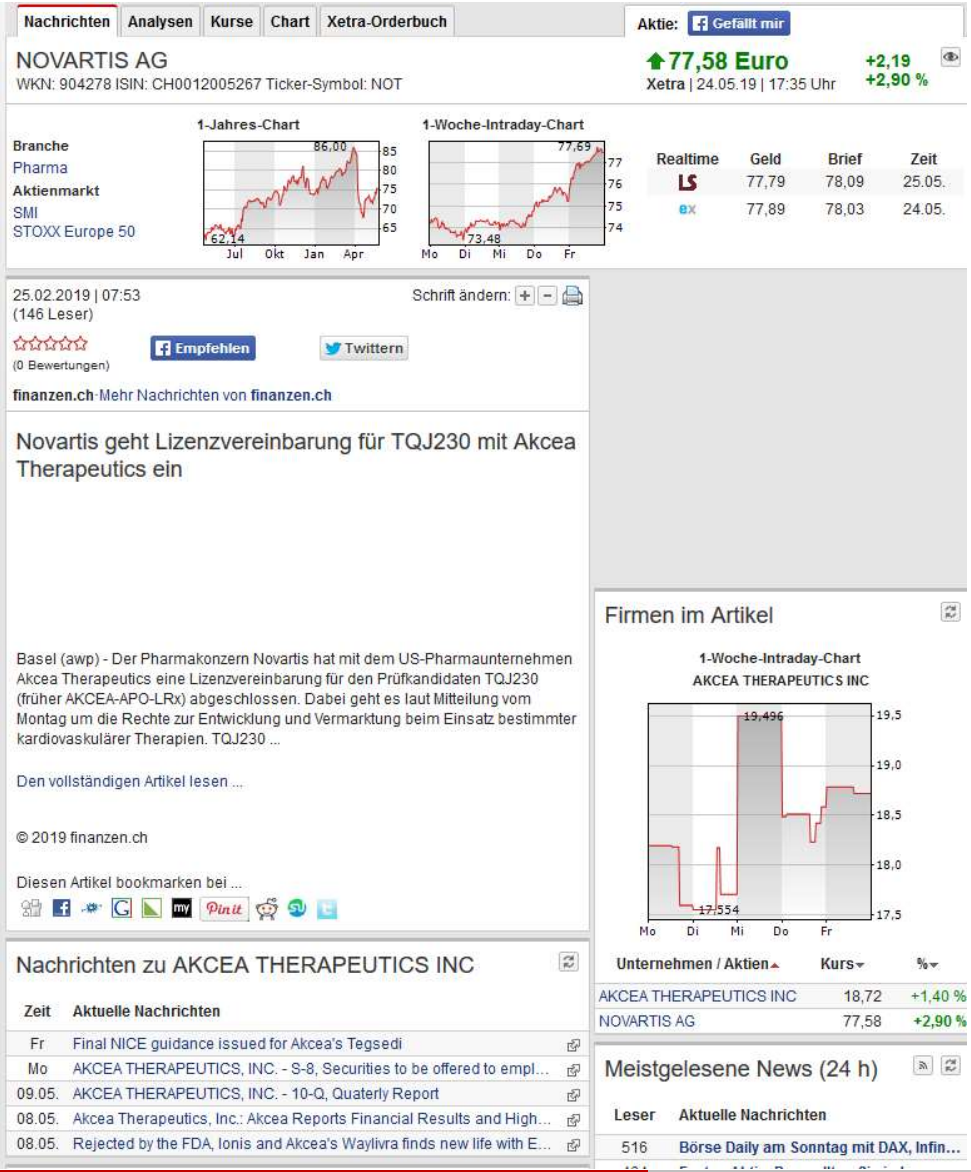


Auswirkungen auf die Gefäßinflammation?

Viney et al., Lancet 2016;388:2239-2253.

Das Design und Ergebnisse zu einer Phase III-Studie fehlten…

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR



Viele Fragen sind zu beantworten:

- Bekannte Risiken zu einer Antisensetherapie
- Ab welchem LDL-C wird die Therapie begonnen?
- Wie wird die Indikation gesehen – Nachweis eines Progresses – Definition?
- Werden SNP´s mit berücksichtig?
- Messmethode von Lp(a) – was wird genommen?
- Dauer der Studie > 2-3 Jahre, ansonsten wird es statistisch schwierig?
- Preis der Substanz?
- …

…aber seit April 2019…

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

Find Studies
About Studies
Submit Studies
Resources
About Site

Trial record **1 of 1** for: NCT03887520

Previous Study | Return to List | Next Study

Lipoprotein(a) in Patients With Cardiovascular Disease (CVD)

Study Design Go to

Study Type :	Interventional (Clinical Trial)
Estimated Enrollment :	45000 participants
Intervention Model:	Single Group Assignment
Intervention Model Description:	This is a multi-center cross-sectional epidemiological study to estimate the prevalence (%) of patients with elevated Lp(a) in patients with established CVD defined by their medical history. One study visit is planned for data collection. Relevant medical history and laboratory values for LDL-cholesterol (LDL-C) and Lp(a) within a past pre-specified period will be collected retrospectively. In case laboratory data are not available, blood sampling will be performed.
Masking:	None (Open Label)
Primary Purpose:	Diagnostic
Official Title:	Multi-center Cross-sectional Epidemiological Study to Characterize the Prevalence and Distribution of Lipoprotein(a) Levels Among Patients With Established Cardiovascular Disease
Actual Study Start Date :	April 1, 2019
Estimated Primary Completion Date :	July 30, 2021
Estimated Study Completion Date :	July 30, 2021

Erhöhtes Lp(a) – Absenkung durch Lipoproteinapherese – Verbesserung einer refraktären Angina ?

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

European Heart Journal (2017) **38**, 1561–1569
doi:10.1093/eurheartj/ehx178

CLINICAL RESEARCH
Coronary artery disease

Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): a randomized controlled cross-over trial

Tina Z. Khan[1,2], Li-Yueh Hsu[3], Andrew E. Arai[3], Samantha Rhodes[1], Alison Pottle[1], Ricardo Wage[1], Winston Banya[1], Peter D. Gatehouse[1,2], Shivraman Giri[4], Peter Collins[1,2], Dudley J. Pennell[1,2*†], and Mahmoud Barbir[1,2†]

[1]NIHR Cardiovascular Biomedical Research Unit, Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London SW3 6NP, UK; [2]National Heart and Lung Institute, Imperial College, Sydney Street, London SW3 6NP, UK; [3]National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, 9000 Rockville Pike, Bethesda, Maryland 20892, USA; and [4]Siemens Healthcare, 737 North Michigan Ave, Chicago, IL 60611, USA

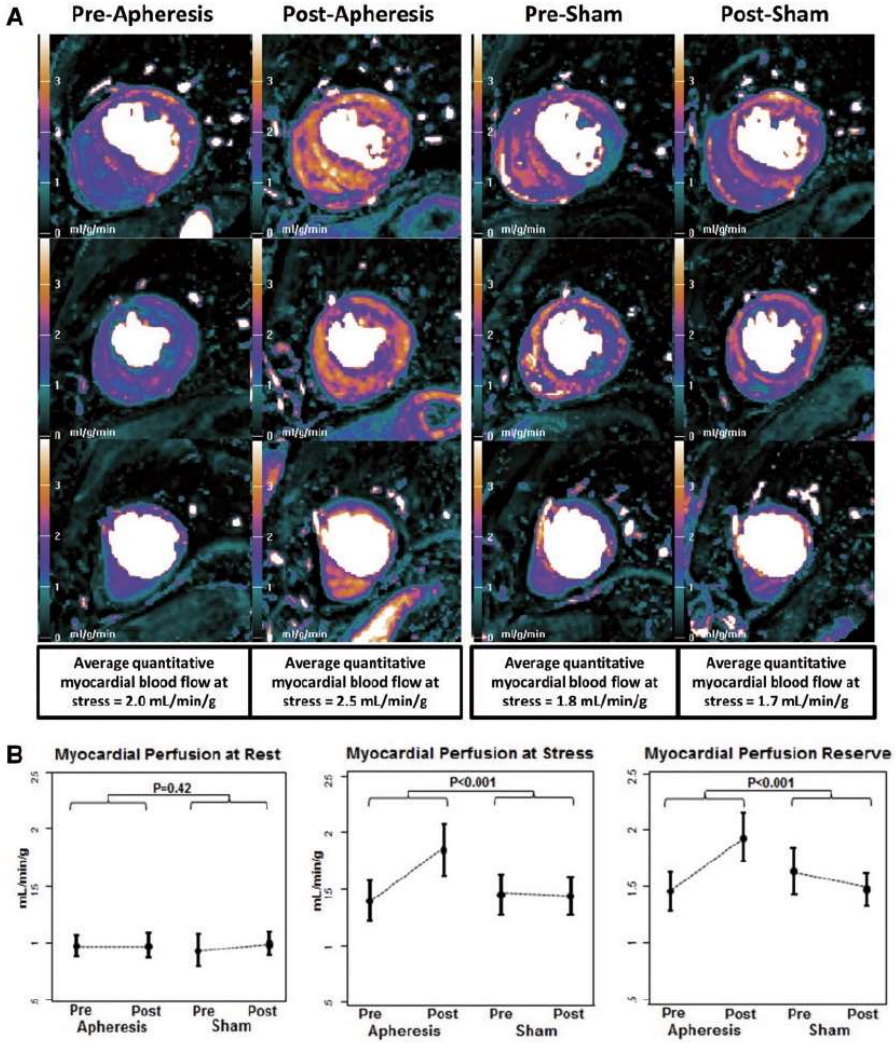
Received 28 September 2016; revised 9 January 2017; editorial decision 17 March 2017; accepted 22 March 2017; online publish-ahead-of-print 26 April 2017

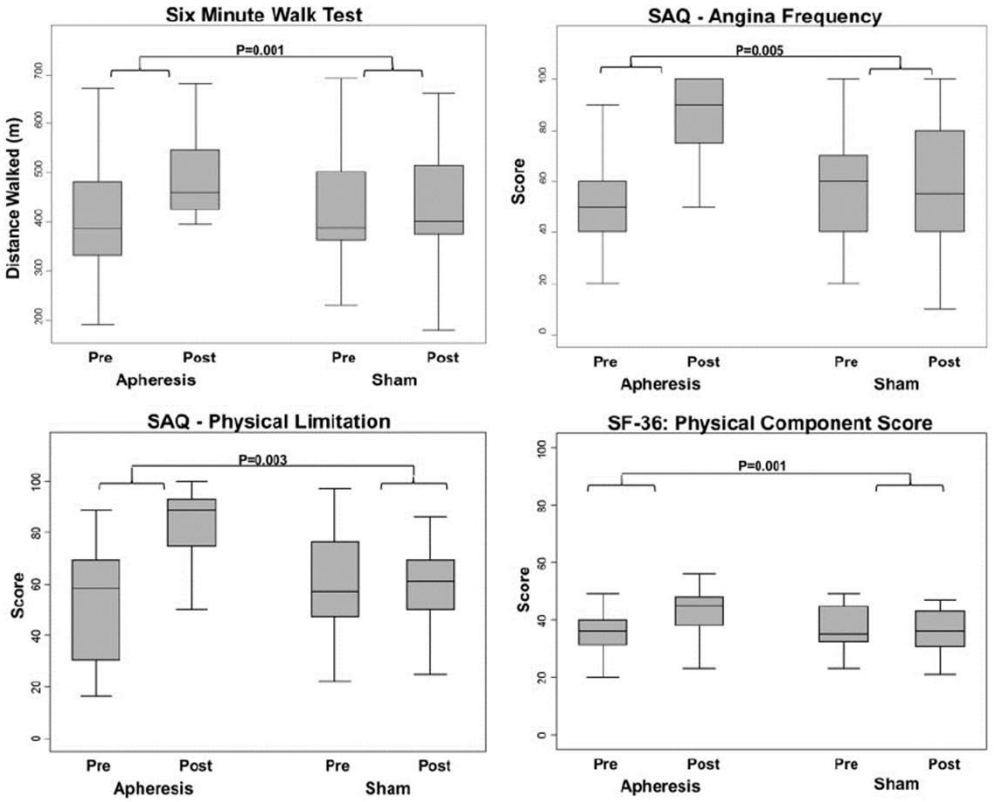
See page 1570 for the editorial comment on this article (doi: 10.1093/eurheartj/ehx232)

Khan et al., Eur Heart J 2017;38:1561-1569.

Veränderungen unter Apherese vs. Shamapherese

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

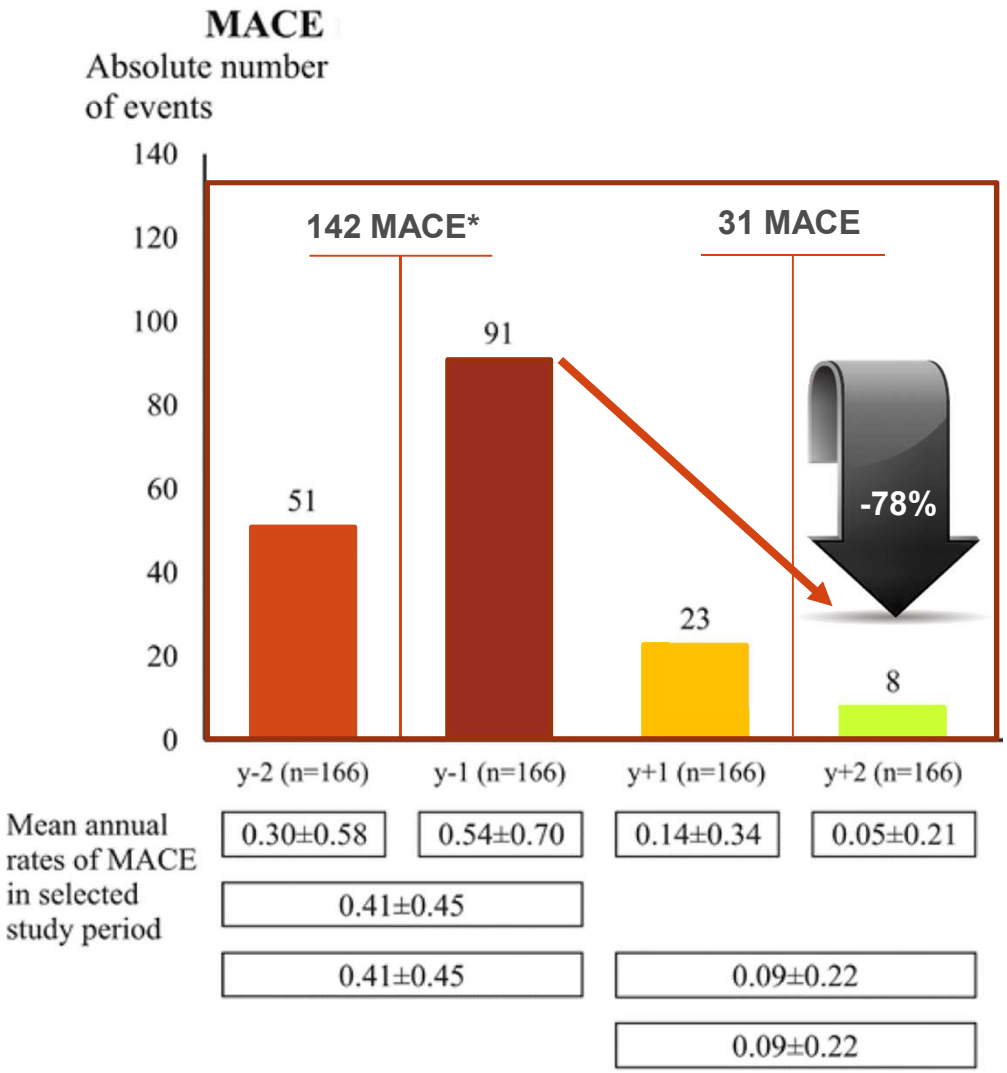




Khan et al., Eur Heart J 2017;38:1561-1569.

MACE-Reduktion…Pro(a)-LiFe-Studie (II)
5 Jahresauswertung…

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR



n=166

*MACE = major coronary events

Roeseler et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 2016;36:2019-27.

Lipoproteinapherese – pleiotrope Effekte

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

- **Reduktion** der **LDL-C-** und **Lp(a)-Last**
- **Reduktion** von **oxidativem Stress** und deren Abbauprodukte
- **Stimulation** von **antioxidativ** wirkenden Enzymsystemen
- **Entfernung** von **proinflammatorischen** Mediatoren
- **Reduktion** von **prokoagulatorischen** Faktoren
- **Verbesserung** der **Rheologie**, des „Shear stresses“ und damit der Perfusion von Gefäßen…
- **Verbesserung** der **Sauerstoffaufnahme** in der Muskulatur
- Durch den **Abbau** des **Circulus vitiosus** der **hochaktiven** Plaques („**Plaqueaustrocknung**“) kommt es zur Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen bei regelmäßig behandelten Apheresepatienten.

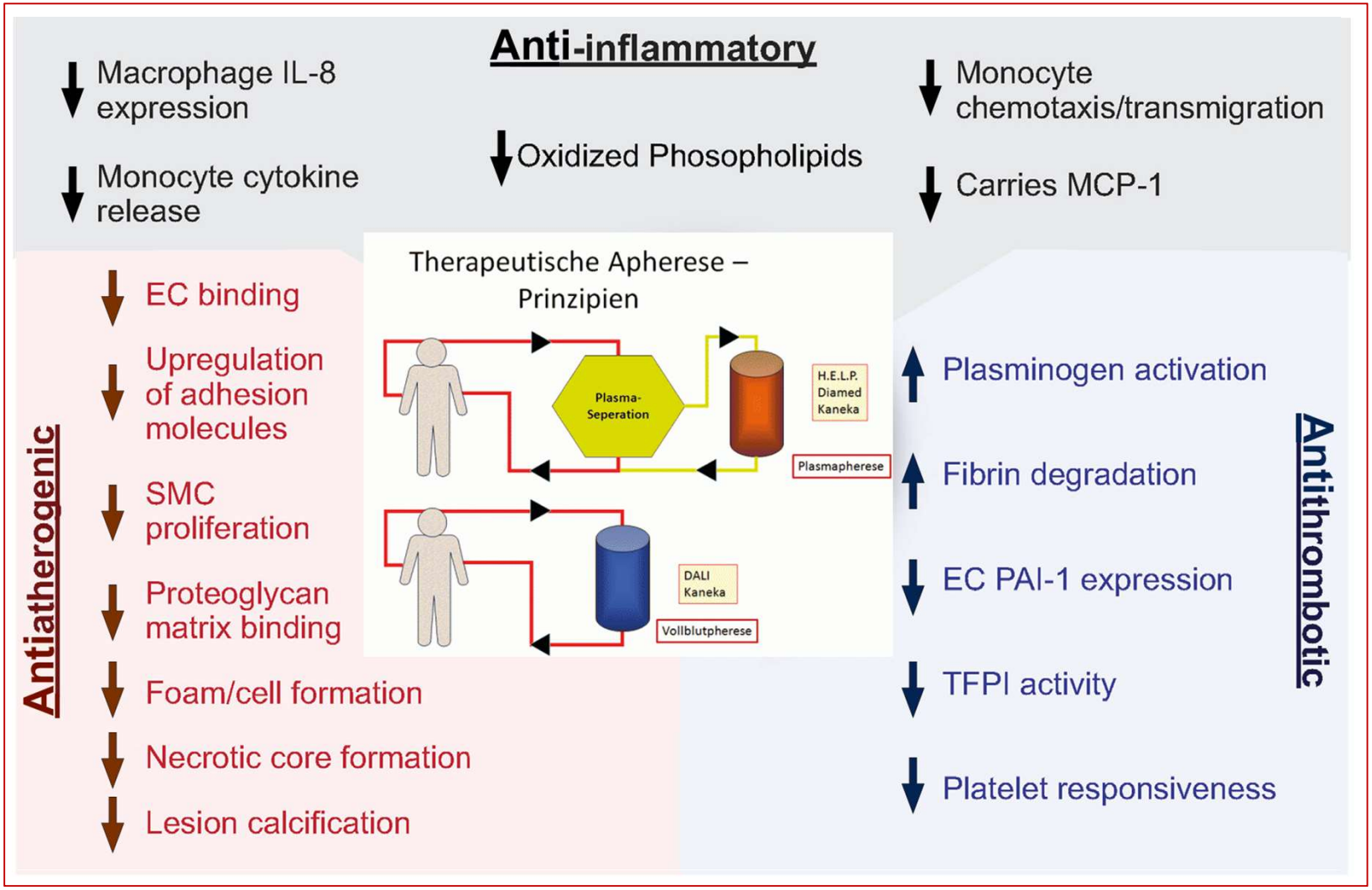
Ausblick

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

- Diese **Besonderheiten**, die die Lipoproteinapherese zusätzlich zu den „Lipidsenkern“ an günstigen Effekten an den Organen, Gefäßsystem etc. hervorruft, gilt es **deutlicher gegenüber** den Kostenträgern zu formulieren, um damit auch den „anderen Preis“ zu rechtfertigen.
- Allein das Absenken von LDL-C oder **Lp(a)** wird den Progress der Atherosklerose nur verzögern, wohl aber **nicht vollständig hemmen** können...
- … dazu ist die **Pathogenese** der Atherosklerose zu **komplex**
- Es geht nicht nur um Quantität**, sondern** auch um die **qualitative Verbesserung/ Veränderung** der an der Atherosklerose **beteiligen Faktoren!**

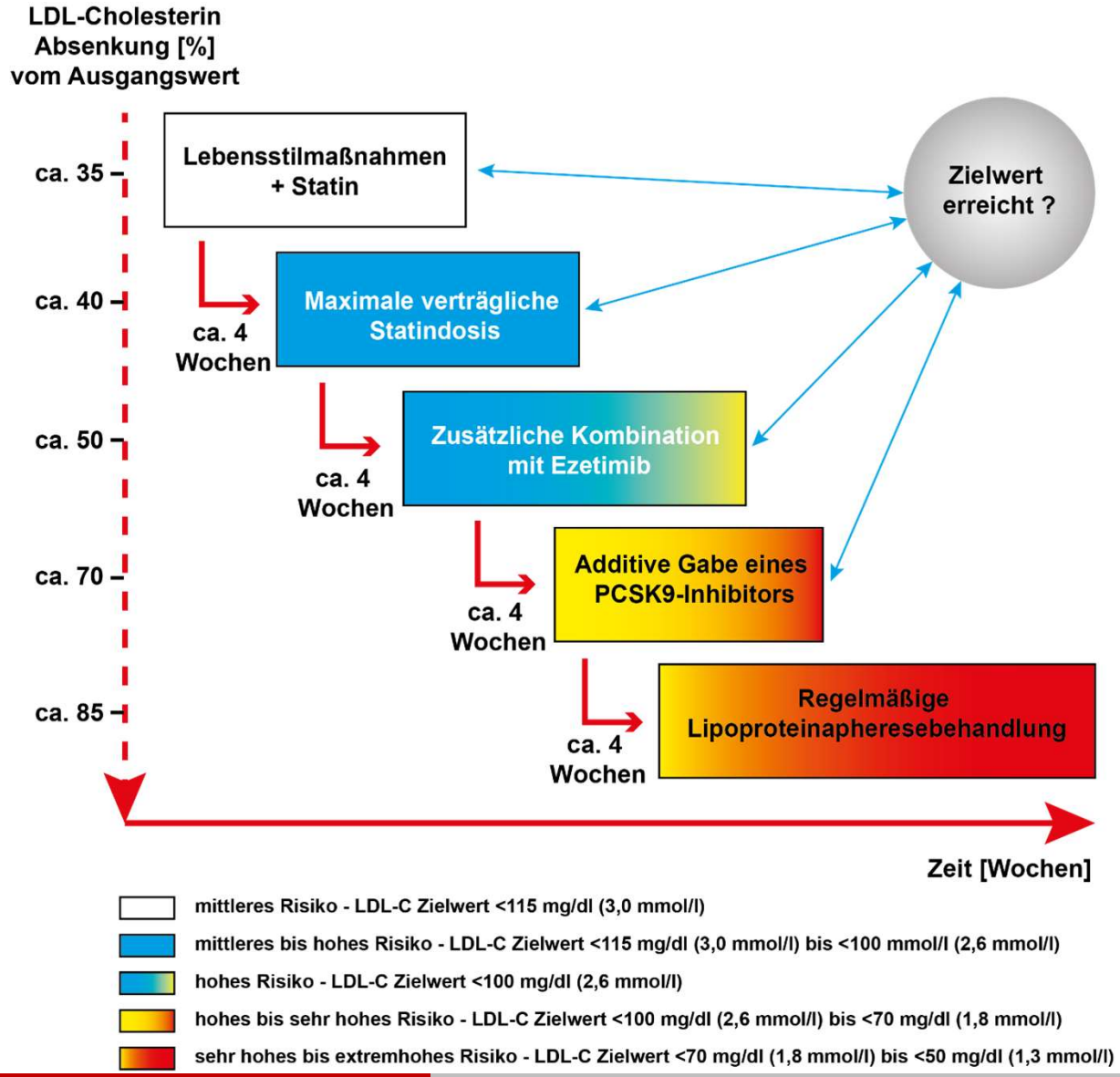
…Lp(a) – Lipoproteinapherese verhindert hier weiteren Progress …

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR



Aktuell!
Schwere HLP - Therapiealgorithmus

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR



Schettler, Nephrologie im Dialog 2018 (submitted)

Zukunft Lipoproteinapherese

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

NONSTATIN DRUGS (R. CARMENA, SECTION EDITOR)

Current Role of Lipoprotein Apheresis

Gilbert Thompson[1] · Klaus G. Parhofer[2]

Recent Evidence of Therapeutic Benefit of Lipoprotein Apheresis via Lowering of

a. Low-Density Lipoprotein

Data from the German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR), based on over 15,000 apheresis procedures, showed a median acute reduction in LDL-cholesterol of 69% and of Lp(a) of 70% in hyperlipidaemic patients with cardiovascular disease [17]. These reductions were associated with a 97% decrease in the incidence of major adverse coronary events (MACE) during the first year of lipoprotein apheresis compared with the 2 years preceding the start of this treatment. These data were obtained prior to the introduction of PCSK9 inhibitors in Germany.

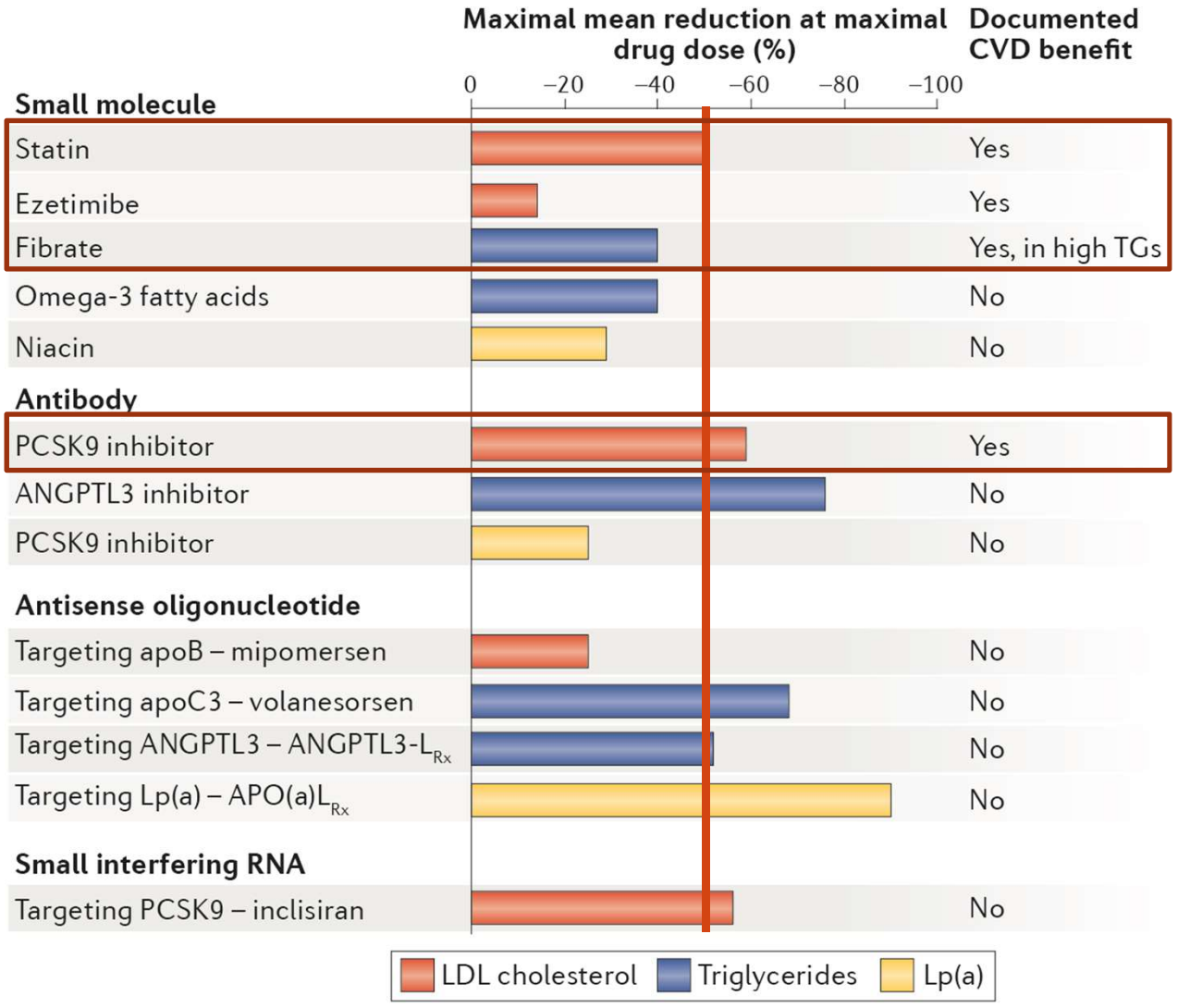
Table 1 Guidelines for using lipoprotein apheresis

Country	Recommendation
USA	• Homozygous FH: LDL-c ≥ 500 mg/dl (12.9 mmol/L) on maximal possible drug therapy • Heterozygous FH: LDL-c ≥ 300 mg/dl (7.8 mmol/L) (0–1 additional risk factor), LDL-c ≥ 200 mg/dl (5.2 mmol/L) (≥ 2 additional risk factors or additional high lipoprotein(a)), LDL ≥ 160 mg/dl (4.1 mmol/L) (if at very high risk)
Germany	• Homozygous FH • Severe hypercholesterolaemia (including but not restricted to heterozygous FH): LDL-c elevated on maximal possible drug therapy (taking the overall risk of the patient into account) • Lipoprotein(a): progressive CVD (clinically and on imaging) despite optimal control of all other risk factors and lipoprotein(a) ≥ 60 mg/dl
Japan	• Homozygous FH • Heterozygous FH: total cholesterol ≥ 250 mg/dl (6.5 mmol/L) on maximal possible drug therapy
UK	• Homozygous FH: LDL-c reduction < 50% on max. drug therapy or LDL-c ≥ 350 mg/dl (9.1 mmol/L) • Other hypercholesterolaemia (including heterozygous FH): CVD progression and LDL-c ≥ 190 mg/dl (4.9 mmol/L) or lower if lipoprotein(a) elevated or LDL-c reduction < 40%
Australia	• Homozygous FH: LDL-c ≥ 270 mg/dl (7.0 mmol/L) on maximal possible drug therapy • Heterozygous FH: CVD and LDL-c ≥ 193 mg/dl (5.0 mmol/L) on maximal possible drug therapy • Alternative criteria (homozygous FH and heterozygous FH): < 50% reduction on maximal possible drug therapy
Spain	• Homozygous FH • Heterozygous FH: LDL-c ≥ 200 mg/dl (5.2 mmol/L) with CVD or ≥ 300 mg/dl (7.8 mmol/L) without CVD

Thompson & Parhofer, Curr Atheroscler Rep 2019:21;https://doi.org/10.1007/s11883-019-0787-5

Effekte unterschiedlicher Therapieansätze auf die Lipidabsenkung

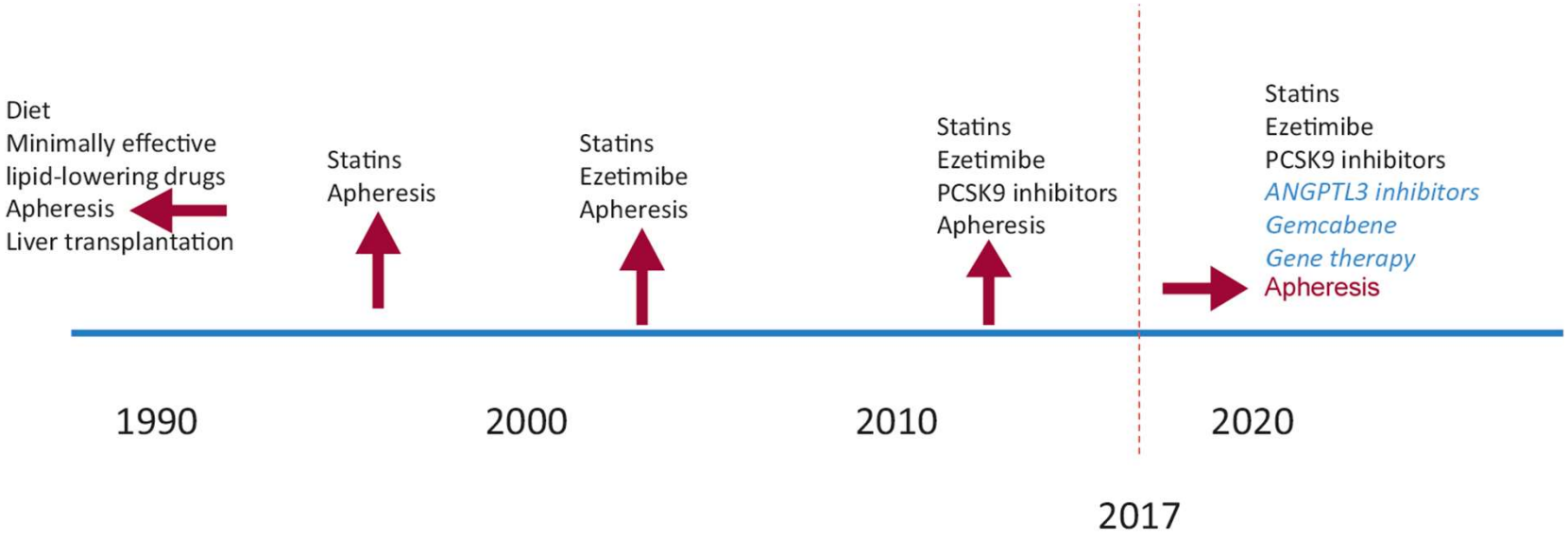
Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR



Nordestgaard et al., Nat Rev Cardiol 2018;15:261-272.

Zukunft der lipidsenkenden Therapie?

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR



	Advantages	Disadvantages
Statins	Widely available, affordable, effective, tolerability	Effect depends on residual LDL receptor activity
Ezetimibe	Widely available, affordable, independent of residual LDL receptor activity, tolerability	Less effective
PCSK9 inhibitors	Effective, less frequent dosing (especially inclisiran), tolerability	Effect depends on residual LDL receptor activity, expensive
Apheresis	Effective, works independent of residual LDL receptor activity	Cumbersome, expensive, side-effects
ANGPTL3 inhibitors	Effective, works independent of residual LDL receptor activity	Limited evidence, not yet available outside of clinical studies

modifiziert nach Stoekenbroek et al., Eur Heart J 2018;39:1169–1171.

Zusammenfassung (I)

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

- Das frühe Screening von Familien, das Erkennen von Risikofaktoren wie hoher RR-Wert, Adipositas ist der erste Schritt.
- In Kindergärten, Schulen, Medien muss parallel aufgeklärt werden – sachlich und nicht stigmatisierend.
- 1. Schritt: Änderung des Lebensstils, Ernährung, körperlichen Aktivität
- 2. Schritt: Hausärztliche Betreuung (Primärprävention)

- **HERAUSFORDERUNG:** Überweisung an einen kompetenten Lipidologen, der sich den therapeutischen Herausforderungen stellt.

- 3. Schritt: Fachärztliche Betreuung u.a. durch Lipidologen/ Endokrinologen (Sekundärprävention)
- 4. Schritt: Einleitung einer spezifischen Therapie ggf. in Kombination bestehend aus einem Statin, Ezetimib, Cholesterinbinder, omega-3-FS, …und in schweren Fällen muss eine PCSK9-AK und /oder Lipoproteinapheresetherapie durchgeführt werden.

Zusammenfassung (II)

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR

- Die **neuen ECS/EAS-Leitlinien** fordern eine **risikoabhängige** Einstellung des LDL-C.
- Es stehen **hochpotente Medikamente (PCSK9-I)** zur Verfügung, die in Kombination mit Statinen eine **hocheffektive** LDL-C Absenkung erreichen.
- …**Endpunktstudien sind zu den PCSK9-I vorhanden – RRR 20% - nur in einer Studie Mortalitätsreduktion (ODYSSEY Outcomes)!**
- …in **Ausnahmefällen** muss auch die Indikation zur Lipoproteinapherese bei isoliert erhöhtem LDL-C geprüft werden.
- Besteht **eine signifikante Lp(a)-Erhöhung** (> 50 mg/dl und >120 nmol/l) mit kardiovaskulärer Affektion, so besteht die **Indikation zur Lipoproteinapherese**.
- Bei **kritischem** Screening und bisher bekannten **ineffektiven Therapieansätzen** trotz neuerer Therapiewege bei Hochrisiko- und **Extremhochrisiko**patienten **(z.B. Patienten mit chronischen Infektionen)** wird weiterhin das Lipoproteinaphereseverfahren **bestehen bleiben**.