

Therapeutische Apherese 2010

Themen des 10. Apherese-Therapie-Seminars
am 3. Dezember 2010 in Berlin

A. Heibges¹, N. Galdiks², G. Pütz³, L. Pape⁴, H.K. Berthold⁵, W. Ramlow⁶ und R. Klingel¹

¹Apherese Forschungsinstitut, Köln, ²Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Köln, ³Abteilung Klinische Chemie, Universitätsklinikum Freiburg, ⁴Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, ⁵Interdisziplinäres Stoffwechsellabor, Charité – Universitätsmedizin Berlin, ⁶Apherese Centrum Rostock (ACR)

Schlüsselwörter

Therapeutische Apherese – Immunadsorption – chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie – Guillain-Barré-Syndrom – Doppelfiltrations-Plasmapherese – pegyliertes liposomales Doxorubicin – Lipidapherese – familiäre Hypercholesterinämie – Lipoprotein(a)

Key words

therapeutic apheresis – immunoadsorption – chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – Guillain-Barré syndrome – double filtration plasmapheresis – pegylated liposomal doxorubicin – lipid apheresis – familial hypercholesterolemia – lipoprotein(a)

Therapeutische Apherese 2010: Themen des 10. Apherese-Therapie-Seminars am 3. Dezember 2010 in Berlin

Das Apherese-Therapie-Seminar bietet jährlich aktuellen Entwicklungen in der therapeutischen Apherese ein Informations- und Diskussionsforum für wissenschaftliche Ergebnisse, aktuelle gesundheitspolitische Entwicklungen und Fragen der Kostenerstattung. Im Folgenden werden die Themen des Apherese-Therapie-Seminars 2010 zusammenfassend dargestellt. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sehen den Plasmaaustausch und zunehmend die Immunadsorption als Therapieoption von Immunneuropathien bei Versagen der medikamentösen Therapie, insbesondere im Schub. Guillain-Barré-Syndrom, CIDP und Multiple Sklerose sind zu nennen. Erfahrungen der Uniklinik Köln und anderer spezialisierter Zentren in Deutschland bestätigen die Wirksamkeit der Immunadsorption bei diesen Patienten in der Akuttherapie und als Bestandteil der langfristigen Therapie. Die moderne Malignom-Chemotherapie nutzt Liposomen zum zielgerichteten Transport von Zytostatika in die Tumorzellen. Eine hohe Konzentration und lange Wirkungsdauer im Tumor bei gleichzeitiger Schonung nicht erkrankter Gewebe werden angestrebt. Die extrakorporale Elimination nicht im Tumor aktiver liposomaler Zytostatika aus dem Plasma mittels Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP) ist ein vielversprechender neuer Ansatz. Die Lipidapherese, unverzichtbar im Stufenplan lipidsenkender Maßnahmen verankert, ist auch in der Pädiatrie fester Bestandteil bei der Therapie schwerer Fettstoffwechselstörungen. Langzeiterfahrungen belegen Wirksamkeit und Verträglichkeit. Im September 2008 wurde durch Beschluss des gemeinsamen Bun-

desausschusses (G-BA) die Lipidapherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung für Hochrisiko-Patienten zur geregelten GKV-Leistung. Durch die gleichzeitige Forderung des G-BA, die Wirksamkeit der Lipidapherese bei Lp(a)-Hyperlipoproteinämie in einer prospektiv kontrollierten Studie zu überprüfen, gerieten ärztliche Praxis und Wissenschaft in ein Spannungsfeld. Das vorgelegte randomisierte Studiendesign wurde von der Ethikkommission abgelehnt. Aktuell ist das weitere Vorgehen zur Erfüllung der G-BA-Forderung daher offen.

Therapeutic apheresis 2010: topics of the 10th Apheresis Therapy Seminar in Berlin, December 3, 2010

Apheresis Therapy Seminar is an annual forum for discussion and information on current scientific results, developments in health care policy and questions of reimbursement in the field of therapeutic apheresis. The following review summarizes the topics of the 2010 Apheresis Therapy Seminar. In acute flares or relapses of autoimmune neuropathies refractory to drug based therapeutic strategies, plasma exchange and increasingly immunoadsorption are recommended therapies according to German neurological guidelines, e.g. in Guillain-Barré syndrome, CIDP and multiple sclerosis. Experience at Cologne university hospital and further specialized centers in Germany confirms the efficacy of immunoadsorption in these patients as acute and long-term treatment option. Modern cancer chemotherapy uses nanoscale particle-based drug delivery systems like long circulating liposomal doxorubicin for targeted drug transport into tumor tissue.

A fast and long lasting accumulation of the drug within the tumor is required while adverse events in non-affected tissue should be lowered. Extracorporeal removal of the predominant part of a given dose, circulating in the blood after accumulation is completed, by double-filtration plasmapheresis (DFPP) will presumably reduce severe side effects during chemotherapy. Lipid apheresis is established within the graduated scheme of lipid-lowering therapeutic options, also for pediatric patients suffering from severe familial hypercholesterolemia. Experience from long-term treatments approves the efficacy and tolerability of the treatment. In September 2008, the Federal Joint Committee (G-BA) in Germany has authorized the use of lipid apheresis for high-risk patients with isolated Lp(a)-hyperlipoproteinemia. Concurrently, the committee asked the care providers to conduct a controlled study to prove the efficacy of lipid apheresis in the treatment of these patients with additional scientific data, raising a conflict between science and clinical practice. The planned randomized study design has been rejected by the ethics committee. Further steps to meet the committees requirement remain to be defined.

Immunadsorption bei GBS und CIDP

In der Behandlung von immunvermittelten Neuropathien wie der chronisch inflammatorisch demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) oder des Guillain-Barré-Syndroms (GBS) inklusive der Variante des Miller-Fisher-Syndroms sind intravenöse Immunglobuline (IVIG) und der Plasmaaustausch etablierte Therapieoptionen [2]. In Anbetracht hoher Kosten, möglicher allergischer Nebenwirkungen und potenzieller Infektiösität sind Alternativen wünschenswert. Bei Patienten mit GBS konnte gezeigt werden, dass die selektive Immunadsorption hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der IVIG-Gabe gleichwertig zu sein scheint [6, 7, 8, 17]. Bei Patienten mit CIDP liegen derzeit noch kaum Ergebnisse über die Sicherheit und Wirksamkeit der Immunadsorption vor.

Untersuchungen der Kölner Universitätsklinik identifizierten Patienten mit klinisch und elektrophysiologisch gesichertem GBS (inklusive Miller-Fisher-Syndrom) bzw. gesicherter CIDP, bei denen eine Behandlung durch die Immunadsorption erfolgte, und

analysierten diese retrospektiv in Hinblick auf Nebenwirkungen und Änderung des Schweregrades der Behinderung mithilfe etablierter klinischer Scores [6, 7]. Die Immunadsorption wurde mit dem Tryptophanadsorber TR-350 nach Membranplasmaseparation mit dem Polyethylen-Plasmaseparator OP-05 (Asahi Kasei Kuraray Medical, Tokyo, Japan) in Kombination mit der Octo Nova Technologie (Diamed Medizintechnik, Köln) durchgeführt. Die retrospektive Datenerhebung erfolgte für einen Zeitraum von 6 Jahren (2003 – 2009).

10 CIDP-Patienten (Alter: 63 ± 10 Jahre; 4 Frauen, 6 Männer) konnten identifiziert werden. Davon wurden 5 Patienten durch einen Behandlungszyklus (bestehend im Mittel aus 4 einzelnen Immunadsorptionssitzungen) behandelt. Die übrigen 5 Patienten wurden durch $4,6 \pm 2,7$ Behandlungszyklen (Spanne: 2 – 8 Zyklen) im Mittel aus 3 Immunadsorptionssitzungen behandelt. Durch die Behandlung mittels Immunadsorption sank der IN-CAT-Score signifikant von $5,7 \pm 1,8$ auf $4,7 \pm 2,0$ ($p = 0,004$) (Tab. 1). Die Besserung hielt bei Patienten mit mehrfachen Behandlungszyklen ($n = 5$) mindestens 4 Wochen an. Weitere 10 GBS-Patienten (Alter: 60 ± 13 Jahre; 4 Frauen, 6 Männer; Hughes-Grad 5: $n = 2$, Grad 4: $n = 1$, Grad 3: $n = 5$, Grad 2: $n = 2$) wurden identifiziert und $2,6 \pm 1,1$ Tage nach Symptombeginn mit $4,7 \pm 0,7$ IA-Behandlungen therapiert. Der Hughes-Grad bei Aufnahme betrug $3,3 \pm 1,1$ und besserte sich während des Krankenhausaufenthalts auf $2,2 \pm 1,1$ ($p < 0,05$) nach 15 ± 3 Tagen (Tab. 2). Ein Patient mit einem Miller-Fisher-Syndrom wurde mit einem Behandlungszyklus bestehend aus 4 Immunadsorptionssitzungen behandelt. Dabei sank der EGS-Score (Expanded Grading Scale [20]) von 5 auf 2. Unter der Immunadsorption traten bei allen Patienten keine Nebenwirkungen auf.

Es konnte bestätigt werden, dass die Immunadsorption bei autoantikörperassoziierten Neuropathien eine sichere und wirksame Therapiemöglichkeit darstellt. Bei CIDP-Patienten, die refraktär gegenüber der medikamentösen Standardtherapie inklusive Steroiden, IVIG und Immunsuppressiva sind, sollte die Immunadsorption in Betracht gezogen werden. Auch bei schwer betroffenen GBS-Patienten scheint die Immunadsorption eine sichere und wirksame Therapiemöglich-

Tab. 1. Behandlungsergebnisse der CIDP-Patienten mittels Immunadsorption (IA).

Patient (#)	Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	Alter bei Beginn der IA (Jahre)	Anzahl IA pro Zyklus	Anzahl Zyklen (n)	INCAT Baseline	INCAT nach IA	Co-Therapie Steroide	Co-Therapie Azathioprin
1	69	73	3	8	6	5	nein	ja
2	58	59	3	7	4	3	ja	ja
3	51	55	3	3	6	5	ja	ja
4	48	50	3	3	2	1	ja	nein
5	54	71	3/5	2	5	4	ja	ja
6	71	71	5	1	8	7	ja	ja
7	73	78	4	1	6	4	ja	ja
8	62	62	4	1	5	4	ja	ja
9	24	24	4	1	7	6	nein	nein
10	64	64	3	1	8	8	ja	nein
MW	63	61	3,6	2,8	5,7*	4,7*	(80%)	(70%)
SD	10	16	0,7	2,6	1,8	2,0		
Median	60	63	3,5	1,5	6,0	4,5		

*p = 0,004; Wilcoxon-Signed-Rank-Test.

Tab. 2. Behandlungsergebnisse der GBS-Patienten mittels Immunadsorption (IA).

Patient (#)	Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	Beginn IA (d)	Hughes-Grad vor Beginn IA	Hughes-Grad nach IA	Verbesserung um 1 Hughes-Grad nach (d)
1	49	3	3	2	16
2	73	2	3	2	16
3	65	1	3	2	14
4	57	3	3	2	14
5	69	3	3	2	16
6	47	2	5	3	16
7	70	2	5	5	10
8	77	2	4	2	21
9	55	3	2	1	12
10	35	5	2	1	14
MW	60	2,6	3,3	2,2	14,9
SD	13	1,1	1,1*	1,1*	2,9
Median	61	2,5	3,0	2,0	15,0

*p = 0,05; Wilcoxon-Signed-Rank-Test.

keit darzustellen, die rasch zu einer Symptomverbesserung führt. Gegenüber der isolierten Immunadsorption scheint die sequenzielle Therapie aus Immunadsorption und IVIG keinen Vorteil aufzuweisen. Einen wesentlichen Vorteil der Immunadsorption stellt die Unabhängigkeit von humanen Blutprodukten dar.

Elimination toxischer liposomaler Zytostatika mittels Doppelfiltrations-Plasmapherese

Chemotherapien bei malignen Erkrankungen führen zu einer sehr großen Belastung für den Organismus des Patienten und sind mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden. Doxorubicin besitzt eine ausgezeichnete Wirksamkeit beispielsweise bei Mamma- und Ovarialkarzinomen, aber auch eine ausgeprägte Kardiotoxizität. Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) vermindert diese unerwünschte Arzneimittelwirkung,

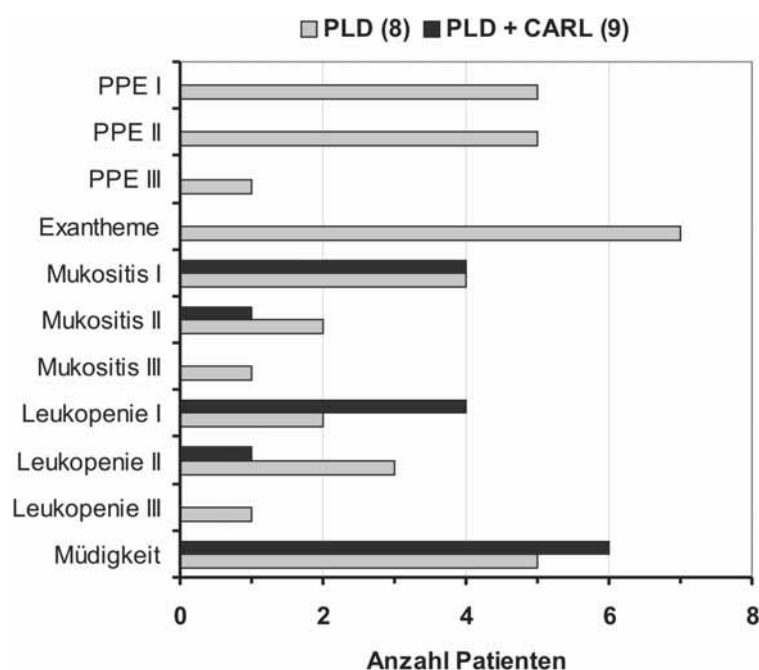


Abb. 1. Unerwünschte Wirkungen bei mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) und PLD + CARL behandelten Patienten im Vergleich. PPE: palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom ("Hand-Fuß-Syndrom"); I–III: zunehmende Schweregrade der Erkrankung.

führt im Gegenzug jedoch bei ca. 50% der behandelten Patienten zu teilweise schwerwiegenden Hautschäden (Hand-Fuß-Syndrom/PPE) [12]. PLD besitzt eine sehr lange Plasmahalbwertszeit ($\sim 70 - 90$ h) und ein sehr geringes Verteilungsvolumen [5]. Die Anreicherung der liposomalen Wirkstoffe im Tumor erfolgt über den sogenannten "enhanced permeation and retention effect", diese Anreicherung erfolgt sehr viel schneller als die Anreicherung in der Haut und anderen Organen, in denen Nebenwirkungen auftreten ("Kinetisches Targeting") [1]. Die Menge des Wirkstoffes, die in den Tumor gelangt, ist direkt linear zur Konzentration des Wirkstoffträgers im Plasma, sodass eine hohe Plasmakonzentration erreicht werden muss, um einen ausreichenden Diffusionsgradienten aufzubauen. Auf der anderen Seite erreicht nur ein sehr geringer Teil einer gegebenen Dosis den Tumor, der weitaus überwiegende Teil findet sich in anderen Geweben und richtet dort zum Teil erheblichen Schaden an. Auf der Basis dieser speziellen Pharmakokinetik der partikulären Wirkstoffträger wurde das CARL-Konzept (Controlled Application and Removal of Liposomal Therapeutics) ent-

wickelt [15]: Nach Anflutung im Tumor werden die weiterhin zirkulierenden Wirkstoffträger durch eine extrakorporale Elimination entfernt und so die Nebenwirkungsrate verringert.

Partikuläre Wirkstoffträger wie Liposomen (Durchmesser ~ 100 nm) können durch Plasmapherese aus dem Blut entfernt werden [14], wobei die Doppelfiltration (Porengröße 50 nm) das am besten geeignete Verfahren darstellt [16]. Mit der vorliegenden Pilotstudie wird erstmals die Sicherheit und Effizienz einer extrakorporalen Elimination von liposomalen Chemotherapeutika untersucht.

In der Pilotstudie am Universitätsklinikum Freiburg wird CARL zurzeit in einem neoadjuvanten Protokoll beim Mammakarzinom in Kombination mit Vinorelbine (40 mg/m^2 alle 3 Wochen) sowie beim refraktären Ovarialkarzinom in Monotherapie (50 mg/m^2 alle 4 Wochen) eingesetzt. Nach Infusion von PLD (Caelyx[®]) wird nach ~ 48 Stunden eine CARL-Apherese durchgeführt. Primäre Endpunkte der Studie sind Sicherheit und Effizienz der extrakorporalen Elimination von Caelyx, sekundäre Endpunkte sind Tumorreduktion, UAWs und Lebensqualität.

Bisher wurden 12 Behandlungen abgeschlossen ($10 \times$ Mamma- und $2 \times$ Ovarialkarzinom) und 47 Plasmapheresen durchgeführt. Durchschnittlich 63% des im Plasma zirkulierenden PLD wurden durch die Apherese entfernt. Zu Beginn der Apherese zirkulierten noch $\emptyset 73\%$ der gegebenen Dosis, nach Beendigung der CARL-Behandlung verblieben $\emptyset 27\%$. Somit konnten $\sim 46\%$ der Gesamtdosis entfernt werden. Die AUC von Doxorubicin wurde zu 52% vermindert. Während der Elimination wurde kein Doxorubicin aus den Liposomen freigesetzt. Die Apheresen mit CARL verliefen abgesehen von einem moderaten Blutdruckabfall ereignislos. Bei 9 von 10 Patientinnen mit Mammakarzinom kam es zu einem Ansprechen, die durchschnittliche Reduktion des Tumorumfanges lag bei 70%. Bei den Ovarialkarzinompatientinnen zeigte eine von zwei Patientinnen ein Ansprechen. Bei keiner der Patientinnen wurde ein Hand-Fuß-Syndrom beobachtet, nicht einmal ersten Grades. Insgesamt traten bei 47 Zyklen nur 5 Grad-II-Nebenwirkungen und ein einziges Ereignis vom Schweregrad III auf (Abb. 1).

Die extrakorporale Elimination von PLD mit CARL ist sicher und effizient. Durch das CARL-Konzept kann beim Einsatz von lang zirkulierenden Wirkstoffträgern zur Tumortherapie die Nebenwirkungsrate deutlich verringert werden. Zurzeit befindet sich eine Phase-II-Studie in der Planungsphase. Bei einzelnen Patienten erfolgt bereits die Anwendung des Verfahrens. Da die Doppelfiltrations-Plasmapherese verschiedenste Wirkstoffträger aus dem Blut eliminieren kann, ist zukünftig neben dem Einsatz des CARL-Verfahrens zur Entfernung von PLD auch eine Verwendung für andere lang zirkulierende Wirkstoffträger wie beispielsweise Nanopartikel der dritten Generation denkbar.

Lipidapherese bei schweren Fettstoffwechselstörungen im Kindesalter

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine autosomal dominant vererbte Fettstoffwechselerkrankung. Die schwere homozygote Form ist mit einer Prävalenz von 1 je 1 Million sehr selten. Betroffene Kinder weisen ein deutlich erhöhtes Risiko für frühzeitige kardiovaskuläre Ereignisse auf. Ein plötzlicher Herztod oder akuter Herzinfarkt kann bereits in einem Alter von 1–2 Jahren eintreten. Ohne Interventionen zur drastischen Senkung des LDL-Cholesterins ist ein Überleben über das junge Erwachsenenalter hinaus unwahrscheinlich. Beispielhaft wurden zwei Geschwister mit homozygoter FH dargestellt, von denen eins seit mehr als einem Jahr und das andere seit 5,5 Jahren regelmäßig mit Lipidapherese behandelt wird.

Bei beiden Kindern (7-jähriges Mädchen, 4-jähriger Junge; Eltern blutsverwandt) wurde die Diagnose in früher Kindheit gestellt bei LDL-Cholesterin-Konzentrationen über 700 mg/dl (18,1 mmol/l). Die Haut des Mädchens wies zusätzlich Xanthelasmen auf. Nachdem unter Behandlung mit Statinen und Ezetimib ein weiterer Anstieg des LDL-Cholesterins bei beiden Kindern nicht verhindert werden konnte, wurde mit der chronischen Lipidapherese unter Verwendung der Gerätetechnik Octo Nova® (Diamed Medizintechnik, Köln) mit dem Plasmaseparator Plasmaflo® und dem Lipidfilter Cascadeflo® EC-50W

(Asahi Kasei Medical, Tokyo, Japan) begonnen. Die Antikoagulation erfolgte bei dem Mädchen mittels regionaler Zitratantikoagulation, bei dem Jungen mit Heparin. Die Apheresebehandlungen wurden zu Beginn der Therapie in Abständen von 10 Tagen durchgeführt. Bei beiden wurde die Apherese mit 14-tägigen Abständen begonnen und das Intervall inzwischen auf 7 Tage verkürzt.

Unter Apherese konnte eine deutliche Reduktion der Plasmalipoproteine erzielt werden. Vor Beginn der Therapie lag das Gesamtcholesterin vor Apherese von Patient 1 bei 705 mg/dl (18,3 mmol/l), von Patient 2 bei 912 mg/dl (23,6 mmol/l). Das Gesamtcholesterin vor Apherese wurde bei Patient 1 in den ersten 6 Monaten unter Behandlung auf 400–500 mg/dl (10,4–13,0 mmol/l) gesenkt und lag innerhalb des letzten Jahres zwischen 396 mg/dl und 451 mg/dl (10,3–11,7 mmol/l). Die mittlere Reduktionsrate des Gesamtcholesterins betrug 70% (52–79%), die mittlere Absenkung des LDL-Cholesterins 73% (48–81%), die des HDL-Cholesterins 32% (5–44%). Patient 2 wird seit 3 Monaten mit der Lipidapherese behandelt mit einer mittleren Absenkung des LDL von 54% (40–66%). Die Xanthelasmen bei Patient 1 verschwanden innerhalb der ersten beiden Jahre unter chronischer Lipidapherese. Kardiologische Untersuchungen zeigten bei beiden Patienten bis heute keine Auffälligkeiten.

Die Lipidapherese kann den LDL-Cholesterinspiegel bei Kindern mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie signifikant absenken [4, 18]. Bei den beiden hier beschriebenen pädiatrischen Patienten traten keine unerwünschten Ereignisse auf. Bei der Durchführung der Lipidapherese in der Pädiatrie sind methodische und patientenbezogene Besonderheiten zu berücksichtigen. Die Einsicht der Familie in die Notwendigkeit der Therapie stellt häufig ein erhebliches Problem dar. Möglichkeiten zur Heilung der FH durch eine Lebertransplantation oder Leberzelltransplantation werden diskutiert, sind aber mit vielen Risiken behaftet oder technisch noch nicht realisierbar, sodass die Lipidapherese die derzeit einzige lebensverlängernde Maßnahme für diese Patienten darstellt.

Lipidapherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung mit progredienter Gefäßerkrankung – Konsens von Praxis und Wissenschaft

Die beiden folgenden Abschnitte "ELAILa-Studiengruppe" und "Ärztlicher Therapieanspruch und klinische Forschung aus Sicht der Praxis" der Autoren Heiner K. Berthold und Wolfgang Ramlow repräsentieren eine Pro- und Kontra-Diskussion, die keinen Konsens gefunden hat, und beinhalten daher gegensätzliche Positionen der beiden Autoren.

ELAILa-Studiengruppe

Leitung: H.K. Berthold und E. Steinhagen-Thiessen (Berlin), weitere Mitglieder: C. Erley (Berlin), I. Gouni-Berthold (Köln), M. Leitzmann (Regensburg), K.G. Parhofer (München), G. Schmitz (Regensburg), J. Thiery (Leipzig), A. Vogt (München).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 19. Juni 2008 die Lipidapherese bei Patienten mit erhöhten Lp(a)-Konzentrationen ($> 60 \text{ mg/dl}/2,14 \mu\text{mol/l}$) und trotz maximaler medikamentöser Therapie progredienter kardiovaskulärer Erkrankung als erstattungsfähige Leistung der GKV anerkannt. Gleichzeitig hat er die Leistungserbringer aufgefordert, in Zusammenarbeit mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften eine prospektive kontrollierte Studie zur Verbesserung der Evidenzlage durchzuführen. Dabei hat er darauf hingewiesen, dass dies im Idealfall eine randomisierte Studie sein soll, die "grundsätzlich auch angesichts relativ kleiner Fallzahlen durchgeführt werden könnte."

Die aktuelle Datenlage zur Wirksamkeit der Lipidapherese bei dieser Indikation basiert auf Fallserien bzw. longitudinalen Fall-Kontroll-Untersuchungen an Patienten mit isolierter Erhöhung des Lp(a) [9]. Die Daten liefern deutliche Hinweise für eine günstige Beeinflussung des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse. Die zugrunde liegende statistische Methodik und die Berechnung einer Ereignisrate sind falsch und werden kritisch diskutiert [21]. Randomisierte Studien zur

exakten Bestimmung des Ausmaßes der Risikoreduktion fehlen bis dato.

Die ELAILa-Studiengruppe unter Federführung der Berliner Charité hatte in Abstimmung mit dem G-BA ein Studienprotokoll zu einer Hybridstudie vorgelegt, deren Design neben einem randomisierten Arm auch einen Beobachtungsarm vorsah [10]. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) hatten grundsätzlich einem Studiendesign mit Randomisierung zugestimmt. Das Protokoll wurde auch dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), dem Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherung und der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) zur Kenntnis gegeben.

Von der Arbeitsgruppe Apherese der DGfN und einem Teil der niedergelassenen Nephrologen wird die Randomisierung abgelehnt. Die Ethikkommission der Charité hat für den randomisierten Teil der Studie ein negatives Votum erteilt. In Übereinstimmung mit einem Gutachter kommt die Kommission zu dem Ergebnis, dass eine randomisierte Studie "als unethisch angesehen wird, solange keine aktive, wahrscheinlich wirksame Kontrolle existiert oder solange keine neuen Kohortenstudien die Resultate von Jaeger et al. [9] durch wesentlich andere Ergebnisse infrage stellen." Zudem dürften Patienten "angesichts der plausiblen Wirksamkeit und der faktischen Erstattung der Apherese einer Randomisierung bei fairer Aufklärung kaum zustimmen, was der praktischen Durchführbarkeit entgegensteht".

Basierend auf dem negativen Votum der Ethikkommission scheint die Durchführung einer randomisierten Studie zum gegenwärtigen Zeitpunkt fraglich. Die ELAILa-Studiengruppe ist jedoch der Ansicht, dass eine Verbesserung der Evidenzlage nur durch eine randomisierte Studie gelingen kann. Nur bei Vorhandensein einer randomisiert zustande gekommenen Kontrollgruppe ohne Apheresebehandlung kann prospektiv die Wirksamkeit des Verfahrens nachgewiesen werden.

Ärztlicher Therapieanspruch und klinische Forschung aus Sicht der Praxis

Seit der Entscheidung des G-BA hat sich die Rolle von Lp(a) als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor weiter bestätigt. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse mit Daten von über 120.000 Patienten hat das noch einmal eindeutig unterstrichen [3]. Diese Metaanalyse veranschaulicht aber zugleich das Dilemma, da bei der Auswertung von Daten an großen Kollektiven die Höhe des Lp(a)-Spiegels lediglich mit einer moderaten Erhöhung des kardiovaskulären Erkrankungsrisikos assoziiert ist. Diese Feststellung scheint zunächst in deutlichem Widerspruch zu den Beobachtungen in deutschen Aphereseeinrichtungen zu stehen, in denen sich insbesondere junge Patienten mit hohen Lp(a)-Spiegeln gerade durch vorzeitige, schwerwiegende und rezidivierende kardiovaskuläre Ereignisse auszeichnen. Jüngste Daten einer europäischen Konsensusgruppe (European Atherosclerosis Society Consensus Panel) [13] sehen Lp(a) als einen Parameter des globalen kardiovaskulären Risikoprofils. Eine routinemäßige Bestimmung bei Hochrisiko-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und eine Absenkung unter 50 mg/dl (1,79 $\mu\text{mol/l}$) werden empfohlen. Als Definition für Hochrisiko-Patienten wird ein Lp(a)-Spiegel von mehr als 60 mg/dl (2,14 $\mu\text{mol/l}$) kombiniert mit dem Auftreten einer frühzeitigen kardiovaskulären Erkrankung (frühzeitiges klinisches Ereignis und/oder dokumentierte relevante Gefäßstenose von $\geq 75\%$) oder einer progredienten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung (jährliche Ereignisrate $\geq 0,6$ für die letzten 5 Jahre) vorgeschlagen.

Die in den letzten Jahren erschienenen Arbeiten lassen eine deutliche Zunahme der Risikogefährdung bei extrem hohen Lp(a)-Werten (jenseits der 90. Perzentile) erkennen. Zusätzlich verdichtet sich die Erkenntnis, dass insbesondere Lp(a)-Partikel mit kleinen Apolipoprotein(a)-Isoformen das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Durch deren antifibrinolytische Eigenschaften wirken sie der Auflösung von Thromben nach Endothelverletzungen und an fremden Oberflächen (Stents) entgegen. Lp(a) scheint daher seine atherogene Wirkung insbesondere als aggravierender

Kofaktor anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren zu entfalten. Suk Danik et al. [19] hatten bereits 2006 in einer prospektiven Untersuchung an ca. 28.000 initial gesunden Frauen demonstriert, dass insbesondere bei gleichzeitiger LDL-Cholesterin-/Lp(a)-Erhöhung ein überproportional gesteigertes kardiovaskuläres Risiko vorliegt.

Jaeger et al. [9] stellten 2009 die Ergebnisse einer Kohortenstudie mit 120 Patienten vor, bei denen die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse vor und nach Beginn der Apheresetherapie verglichen wurde. Trotz aller bekannten Einschränkungen in der Bewertung retrospektiver Datenanalysen über einen längeren Zeitraum ist die beobachtete Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate nach Beginn der Apheresetherapie so prägnant, dass sie schwerlich durch andere Einflussvariablen ausreichend erklärt werden kann. Sicher ist zu berücksichtigen, dass dieser klinische Effekt der Apherese neben der Lp(a)-Absenkung auch auf die effektive Reduktion von LDL-Cholesterin (LDL-C) bei allen Patienten zurückzuführen ist. Die Verwendung der mittleren Ereignisrate, adjustiert auf den patientenindividuellen Beobachtungszeitraum als Parameter für den Nutzen einer Therapie, erfüllt die statistischen Anforderungen, ist klinisch klar zu interpretieren und bezieht alle relevanten Ereignisse in die Untersuchung ein [11].

Aus Sicht der Mehrzahl der Apheresezentren in Deutschland ist eine randomisierte Studie mit einer Kontrollgruppe ohne Apherese abzulehnen, da angesichts der Variabilität des Lp(a) eine kontrollierte Studie zum Effektivitätsnachweis der Apheresetherapie nur bei Patienten mit hoher kardiovaskulärer Ereignisrate durchgeführt werden könnte. In Übereinstimmung mit dem Ethikgutachten kann die persönliche ärztliche Verantwortung, einen Hochrisiko-Patienten in einer Kontrollgruppe lediglich zu beobachten, nicht übernommen werden. Eine prospektive Studie im Vorher-/Nacher-Design und die Erfassung und kontinuierliche Evaluation aller Behandlungen im Rahmen des geplanten deutschen Lipidaphereseregisters sind geeignete Maßnahmen, um den Nutzen der Apheresetherapie bei kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten mit Lp(a)-Erhöhung zu belegen und die wissenschaftlichen Datenlücken zu füllen.



Literatur

- [1] Charrois GJR, Allen TM. Multiple injections of pegylated liposomal doxorubicin: pharmacokinetics and therapeutic activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 306: 1058-1067.
- [2] Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien der DGN – Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden. <http://www.dgn.org>; 2008.
- [3] Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di AE, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009; 302: 412-423.
- [4] Fernández-Fuertes LF, Martín MT, Plá IN, Mogollón FJN, Cremades JD. Low-density lipoprotein apheresis using Double Filtration Plasmapheresis: 27-month use in a child with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial.* 2010; 14: 484-485.
- [5] Gabizon A, Shmeeda H, Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42: 419-436.
- [6] Galdiks N, Dohmen C, Neveling M, Fink GR, Haupt WF. Selective immune adsorption treatment of severe Guillain-Barré syndrome in the intensive care unit. *Neurocrit Care.* 2009; 11: 317-321.
- [7] Galdiks N, Teschner S, Leebmann J, Frischmuth N, Hollinger P, Nazli N, Fassbender C, Klingel R, Fink GR, Haupt WF. Immunoabsorption for chronic inflammatory demyelinating polyneuritis. *NDT Plus.* 2010; 3 (Suppl): iii148-iii149.
- [8] Haupt WF, Rosenow F, van der Ven C, Borberg H, Pawlik G. Sequential treatment of Guillain-Barré syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. *J Neurol Sci.* 1996; 137: 145-149.
- [9] Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, Roeseler E, Parhofer K, Ramlow W, Koch M, Utermann G, Labarrere AC, Seidel D. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Card Med.* 2009; 6: 229-239.
- [10] Kassner U, Vogt A, Rosada A, Barz F, Giannakidou E, Berthold HK, Steinhagen-Thiessen E. Designing a study to evaluate the effect of apheresis in patients with elevated lipoprotein(a). *Atherosclerosis.* 2009; 10 (Suppl): 85-88.
- [11] Laitinen K. Use individual event rate adjustment for follow up time. *BMJ.* 1995; 310: 1469-1470.
- [12] Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, Fagotti A, Pisconti S, Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ("hand-foot" syndrome). *Ann Oncol.* 2007; 18: 1159-1164.
- [13] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2844-2853.
- [14] Pütz G, Schmah O, Eckes J, Hug MJ, Winkler K. Controlled application and removal of liposomal therapeutics: effective elimination of pegylated liposomal doxorubicin by double-filtration plasmapheresis in vitro. *J Clin Apher.* 2010; 25: 54-62.
- [15] Pütz G, Schmah O, Eckes J, Hug MJ, Winkler K. Controlled application and scheduled removal of nanoparticle based chemotherapeutics (CARL) will reduce dose limiting adverse events in anticancer chemotherapy. *Med Hypotheses.* 2009; 72: 393-397.
- [16] Pütz G, Eckes J, Schmah O, Winkler K, Wieland H. Elimination of liposomes by different separation principles used in LDL-apheresis. *Ther Apher.* 2008; 12: 2-12.
- [17] Seta T, Nagayama H, Katsura K, Hamamoto M, Araki T, Yokochi M, Utsumi K, Katayama Y. Factors influencing outcome in Guillain-Barré syndrome: comparison of plasma adsorption against other treatments. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005; 107: 491-496.
- [18] Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Bosco G, Berni A. Aorta and coronary angiographic follow-up of children with severe hypercholesterolemia treated with low-density lipoprotein apheresis. *Transfusion.* 2009; 49: 1461-1470.
- [19] Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007; 4: 242-243.
- [20] Vedeler CA, Raknes G, Myhr KM, Nyland H. IgG Fc-receptor polymorphisms in Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 2000; 55: 705-707.
- [21] Windeler J, Lange S. Events per person year – a dubious concept. *BMJ.* 1995; 310: 454-456.

Prof. Dr. med. R. Klingel
Apherese Forschungsinstitut
Stadtwaldgürtel 77
D-50935 Köln
e-mail: afi@apheresis-research.org