

Maximaltherapie der Hypercholesterinämie zur Vorbeugung und Behandlung atherosklerotischer Gefäßerkrankungen speziell der Herzkranzgefäße

In der Bundesrepublik Deutschland – wie in den meisten Industrienationen – stirbt heute nahezu jeder zweite Mensch an den Folgen von Herzkreislauferkrankungen (vornehmlich an einem Herzinfarkt oder Schlaganfall).

Todesursachen in Deutschland

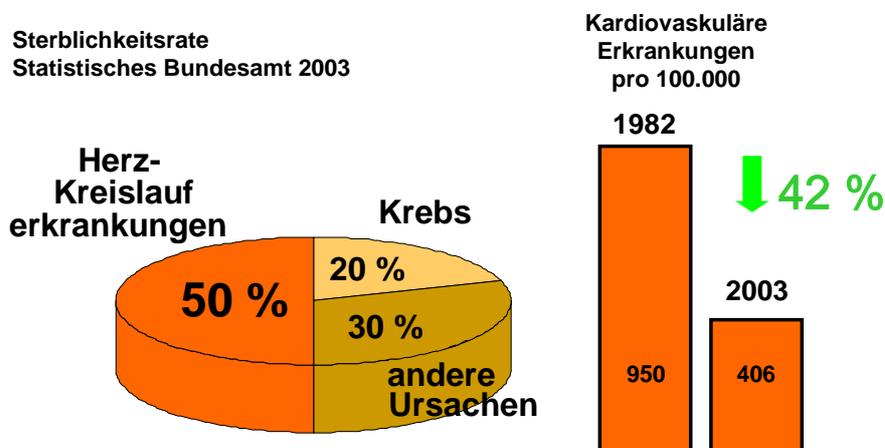


Abb. 1

Dieses gilt, obwohl in Absolutzahlen betrachtet die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen bei uns in den vergangenen zwei Dekaden um 42 % von 950 auf 406 pro 100.000 Einwohner gesenkt werden konnte.

Diese positive Entwicklung ist ohne Zweifel auf den Fortschritt der medizinischen Forschung und deren Umsetzung in die ärztliche Handlung zurückzuführen.

Die sichere Ermittlung von kardiovaskulären Risikofaktoren basiert auf den Ergebnissen der großen epidemiologischen Studien der USA, der Framingham Studie; in der Bundesrepublik auf der GRIPS- sowie Procam-Studie.

Correlation of total Cholesterol and CHD

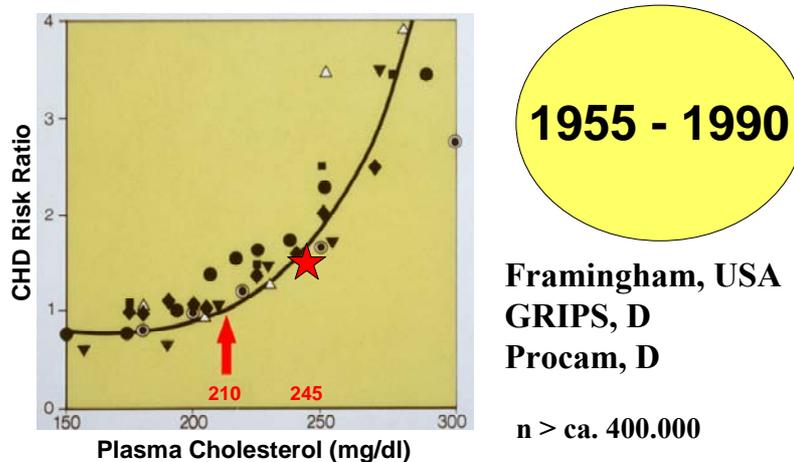


Abb. 2

So konnten zweifelsohne die Hypercholesterinämie, im Wesentlichen bewirkt durch eine starke Erhöhung des LDL-Cholesterins, als hauptsächlicher Risikofaktor ermittelt werden.

Darüber hinaus wurden als weitere sichere Risikofaktoren das Alter, das Geschlecht, eine familiäre Belastung, erhöhte Lp(a)-, erniedrigte HDL-Werte, sowie chronische Entzündungsprozesse, Zigarettenrauchen, ein Diabetes mellitus, die Hypertonie, der Lebensstil und Umweltfaktoren herausgearbeitet (Abb. 3).

Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen

Alter, Geschlecht, Fam. Disposition

Hypercholesterinämie

Inflammation

Diabetes

Hypertonie

Lebensstil

Umweltfaktoren

Abb. 3

Die Erforschung der Ursachen der Hypercholesterinämie, deren Bedeutung für die Atherosklerose sowie die Einführung sehr wirksamer Behandlungsmethoden der Hypercholesterinämie lässt sich in wenigstens **4 bedeutende Zeitabschnitte** gliedern, die mit Bahn brechenden Entdeckungen eingeleitet wurden.

Meilensteine in der Erforschung der Pathobiochemie der Atherogenese, sowie der Prävention und Therapie atherosklerotischer Gefäßerkrankungen

- 1. A. Windaus, 1912 :**
Ein atherosklerotischer Plaque ist durch eine massive Anreicherung von Cholesterinestern gekennzeichnet.
- 2. Müller, 1939 :**
KHK findet sich gehäuft bei der fam. Hypercholesterinämie
- 3. M.S. Brown, und J.L. Goldstein, 1974 :**
Die Cholesterinhomöostase wird durch spezifische Zelloberflächenrezeptoren (LDL) reguliert.
- 4. A. Endo, 1976, und 4-S-Studie, 1994 :**
Die Entdeckung der Statine und ihre Einführung in die Behandlung der Hypercholesterinämie und der Nachweis einer durch Statine herbeigeführten Senkung der KHK- und Gesamtmortalität.

Seidel 2003

Abb. 4

Erster Zeitabschnitt (Beginn 1912):

Er beginnt mit der Entdeckung von Windaus 1912 (Abb. 5), dass ein atherosklerotischer Plaque als Manifestation einer atherosklerotischen Gefäßerkrankung durch eine massive Anreicherung von Cholesterinestern gekennzeichnet ist. Dieses hier abgelagerte Cholesterin entstammt ausschließlich aus atherogenen Lipoproteinen des Blutes, speziell aus Low Density Lipoproteinen.

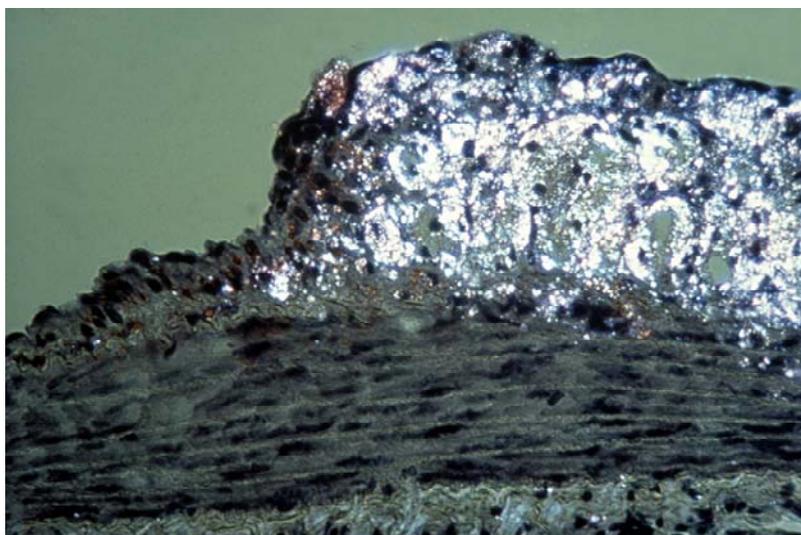


Abb. 5

Zweiter Zeitabschnitt (Beginn 1939):

Mit der Entdeckung der Familiären Hypercholesterinämie (FH) durch Müller 1939, einer Erkrankung, die durch

1. hohe Plasmacholesterinwerte,
2. durch die Ausbildung von Cholesterin-Xantomen (Abb. 6), sowie
3. durch das gehäufte und frühzeitige Auftreten von Herzinfarkten in betroffenen Familien gekennzeichnet ist,

beginnt sich weltweit die klinische Forschung dem Zusammenhang von Fettstoffwechselstörungen und Atherosklerose zu widmen.



Abb. 6

In die Zeit von etwa 1955 bis zur Jahrtausendwende fallen weltweit die wichtigsten epidemiologischen Studien (Abb. 2 + 3).

Dritter Zeitabschnitt (Beginn 1974):

Mit der Entdeckung von Brown und Goldstein im Jahre 1974, die als erste den molekularen Defekt der Familiären Hypercholesterinämie entdeckten, beginnt der so überaus segensreichste Brückenschlag zwischen der molekular-, klinischen und therapeutischen Atheroskleroseforschung. Er beruht darauf (Abb. 7), dass die ständig aus VLDL gebildeten Low Density Lipoproteine nicht oder nur mit stark verminderter Geschwindigkeit und Kapazität von der Leber aus dem Blut eliminiert werden. Der Defekt(e) betrifft die Anzahl und Funktion von Zelloberflächenproteinen (LDL-Rezeptoren), die für den Klärprozess der LDL aus dem Blut die entscheidende Regelgröße darstellen. Eine verminderte LDL-Rezeptoraktivität führt im Patienten zu einem Anstieg von LDL im Blut und in der Folge über einen komplizierten Ablagerungsmechanismus zur Speicherung von LDL-Cholesterin in der Gefäßwand.

Bewirkt wird die Bildung eines atherosklerotischen Plaques durch vielfältige und bisher nur zum Teil verstandene Prozesse, in deren Zentrum zweifelsohne das Cholesterin der LDL-Partikel steht. Die klinische- und Grundlagenforschung in diesem Segment der Medizin ist nicht zuletzt durch die neuen Techniken, insbesondere der molekularen Medizin enorm stimuliert worden.

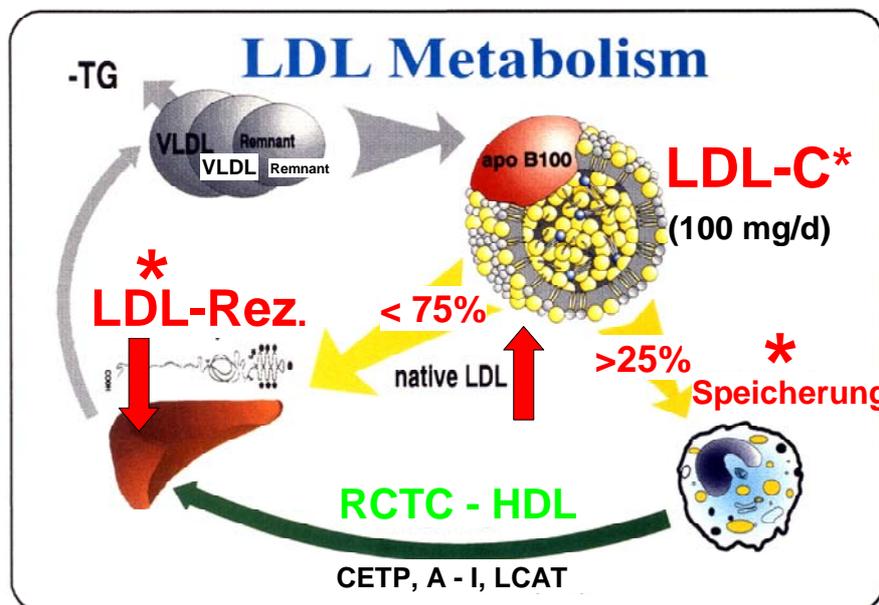


Abb. 7

Risikofaktor Plasma-Cholesterin

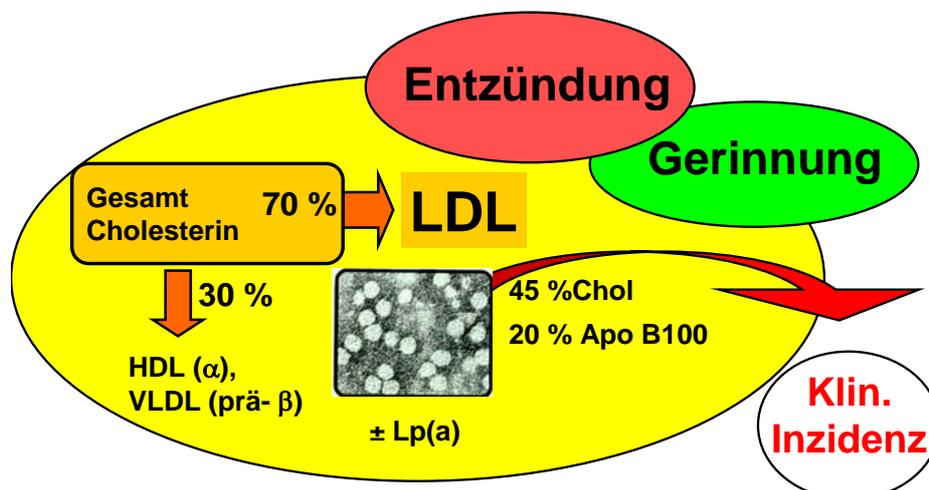


Abb. 8

Besonders in den letzten 10 Jahren hat sich gezeigt, dass die Cholesterinablagerung in der Gefäßwand einem engen Wechselspiel zwischen LDL-C, entzündlichen Faktoren und Komponenten des Gerinnungssystems folgt, das zum einen die Plaquebildung beschleunigt, zum anderen eine äußerst vulnerable Situation im Plaque unterhält, die weit mehr als die reine Lipidablagerung reflektiert, sondern durch eine Plaqueruptur zum Auslöser eines Gefäßver-

schlusses werden kann (Abb. 8, 9). Unterstützt wird diese Erkenntnis durch Laborbefunde, die darauf hinweisen, dass nicht nur erhöhte Cholesterinkonzentrationen im Blut, sondern auch erhöhte Konzentrationen von Entzündungs- und Gerinnungsmarkern (CRP, Fibrinogen u.a.) ein erhöhtes Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall anzeigen können (Abb. 10).

Destabilisierung und Ruptur eines atherosklerotischen Plaques mit Thrombusbildung

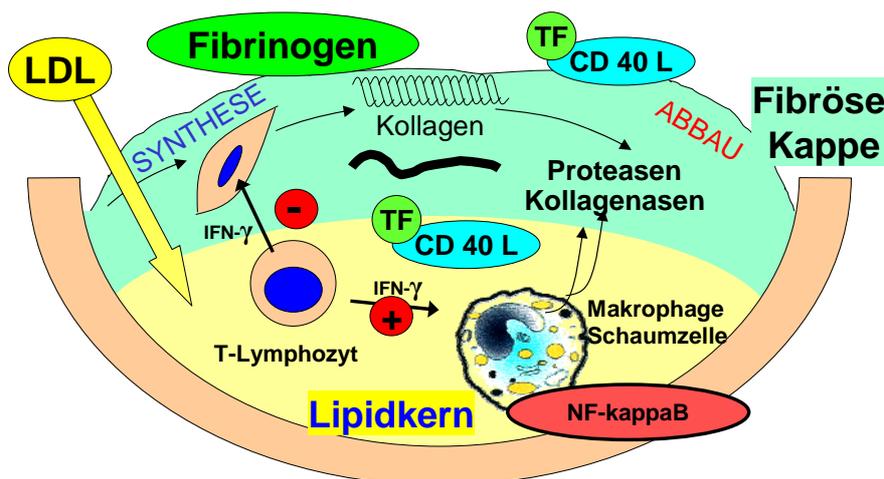
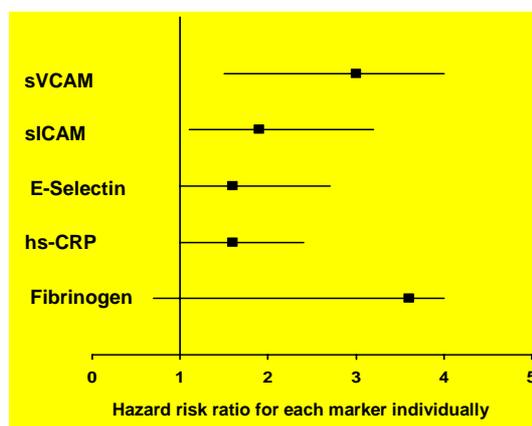


Abb. 9

Circulating Adhesion Molecules, CRP, Fibrinogen and Mortality in CHD Patients



Blankenberg et al., Circulation 2001

Abb. 10

In der Zusammenfassung zeigt der heutige Wissensstand (Abb. 11) die enge Verbindung von Fettstoffwechselstörungen, Gerinnungs- und Entzündungsmechanismen in der Entwicklung degenerativer Gefäßerkrankungen und insbesondere hinsichtlich der Gefahr für klinische Ereignisse wie des Herzinfarktes, einer peripheren Verschlusskrankheit oder eines Schlaganfalls.

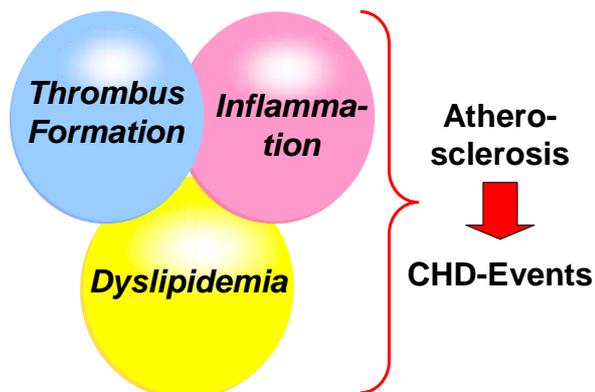


Abb. 11

Vierter Zeitabschnitt (Beginn 1976):

Der vierte Zeitabschnitt im Kampf gegen atherosklerotische Gefäßkrankheiten liefert – zumindest für die praktische Medizin – wohl den bedeutendsten Zugewinn an Nutzen. Er begann mit der Entdeckung einer neuen Familie von Medikamenten (der Statine, Abb. 12) von Endo, zur Behandlung der Hypercholesterinämie. Mit deren richtiger Anwendung könnte es heute gelingen, die meisten Menschen vorbeugend erfolgreich zu behandeln bzw. nach einem erlittenen Ereignis für sie die Gefahr der Wiederholung eines solchen erheblich zu reduzieren.

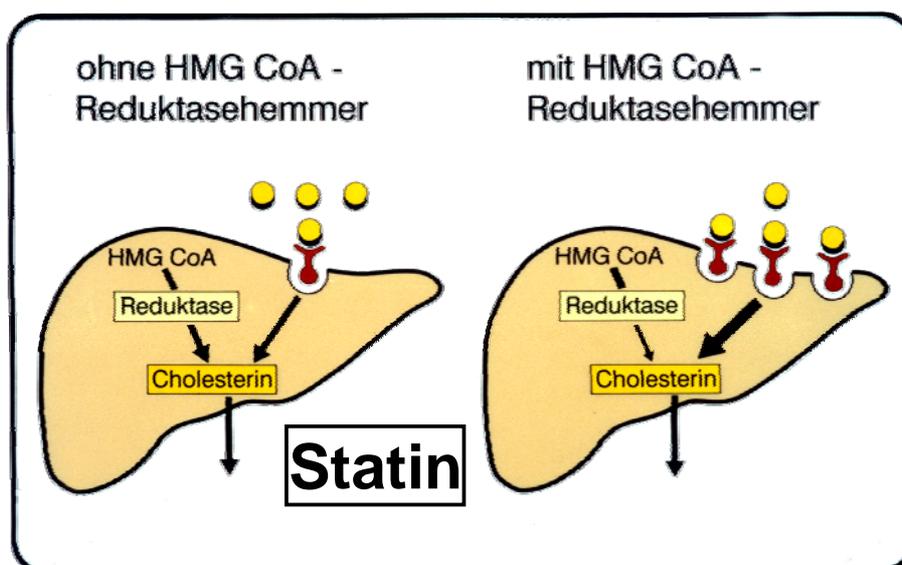


Abb. 12

Die Wirkung der Statine beruht auf einer effizienten Hemmung der Cholesterinbiosynthese in der Leber, was kompensatorisch eine Steigerung der hepatischen LDL-Rezeptoraktivität und in der Folge zu einer zuvor nie erreichten und dauerhaften Senkung der Plasmacholesterinkonzentration führt.

Es ist mehr als bedauerlich, dass trotz des erheblichen Erkenntniszugewinns der letzten 20 – 30 Jahre sowie des therapeutischen Fortschritts auf dem Gebiet der Lipid/Atherosklerose-Forschung in der Bundesrepublik Deutschland heute immer noch, wie leider auch in vielen unserer Nachbarländer, eine streng auf das LDL-Cholesterin ausgerichtete Therapie nur einem geringen Teil (<25%) der Behandlungsbedürftigen zuteil wird.

**Die therapeutische Freiheit sollte dann eingeschränkt werden,
wenn sie klar zum Nachteil der Patienten gereicht.**

Alle nationalen und internationalen therapeutischen Leitlinien zur Vorbeugung der koronaren Herzerkrankung sind auf das LDL-Cholesterin hin ausgerichtet. In Abhängigkeit vom Gesamtrisikoprofil (siehe auch Abb. 3) sollte bei nachgewiesener koronarer Herzerkrankung, nach erlittenem Herzinfarkt oder Schlaganfall, aber auch bei einem manifesten Diabetes mellitus oder einer schweren familiären Disposition ein Zielwert von 70 mg/dl LDL-Cholesterin angestrebt werden.

Aus allen großen epidemiologischen und Interventionsstudien zur Reduktion von klinischen Ereignissen kardiovaskulärer Erkrankungen lässt sich in Annäherung ableiten, dass eine Senkung des LDL-Cholesterins um 30 mg/dl oder um 1 mmol/L das KHK-Risiko um ~25 % reduziert, unabhängig vom Ausgangswert des LDL, vom Geschlecht und dem Alter des Patienten.

In wenigen Einzelfällen und nur in den schwersten Formen von Fettstoffwechselstörungen gelingt es durch medikamentöse und diätetische Maßnahmen nicht das therapeutische Ziel von 70 mg/dl LDL-C zu erreichen. Für solche Patienten stehen seit über 2 Jahrzehnten verschiedene Blutreinigungsverfahren zur Verfügung, mit deren Hilfe es gelingt, technisch ähnlich einer Dialyse, LDL aus dem Blut betroffener Patienten zu entfernen (Abb. 13).

LDL-Apheresis Techniques

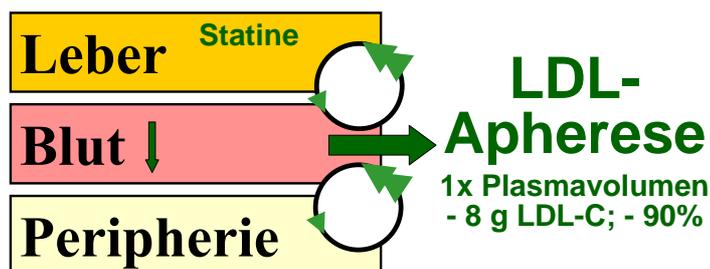
- **Filtration** (*Cascade, Thermo*)
- **Immuno-Adsorption**
(*Mono/Polyclonal Antibodies*)
- **Dextran Sulfat Cellulose Adsorption** (*DSC*)
- **Polyacrylate Adsorption** (*DALI*)
- **Heparin Extracorporeal LDL/Fib
Precipitation** (*H.E.L.P.*)

**LDL-C Reduction ~ approximately 60%/
per Treatment of 1 plasma volume**

In der Kombination solcher Aphereseverfahren mit einer gezielten medikamentösen Therapie lassen sich nahezu alle Patienten, auch die mit den höchsten Cholesterinausgangswerten, befriedigend und Ziel bringend behandeln (Abb. 14).

Cholesterin-Stoffwechsel

Maximale Therapie : Statine - 50%



Seidel 2003

Abb. 14

Die üblichen Behandlungsintervalle sind nicht wie bei der Blutdialyse bei Nierenpatienten alle 3 Tage, sondern in der Regel nur alle 8 bis 14 Tage notwendig. Die Wirksamkeit der Aphereseverfahren für LDL ist zumindest für einige Systeme eindeutig belegt und gleichzeitig zeigt deren chronische Anwendung auch über viele Jahre keine unerwünschten Wirkungen oder Probleme.

Unter den verschiedenen LDL-Aphereseverfahren ist das H.E.L.P.-Verfahren, das über eine weltweite Zulassung verfügt, einzig in seiner Wirkungsweise, indem es nicht nur LDL und Lp(a), sondern insbesondere auch inflammatorische und prokoagulatorische Fraktionen aus dem Blut wirksam mit entfernt (Abb. 15, 16, 17).



H.E.L.P.-Apheresis

Heparin-mediated

Extracorporeal

LDL + Fibrinogen

Precipitation

**Chemical and
Physico-Chemical Basis**

- Affinity binding
- Protein: Protein interactions
- Protein precipitation at low pH (5.12) in the presence of Heparin
- DEAE anion exchange chromatography

Abb. 15

Elimination of LDL, Lp(a), CRP and Fibrinogen from Plasma by H.E.L.P.

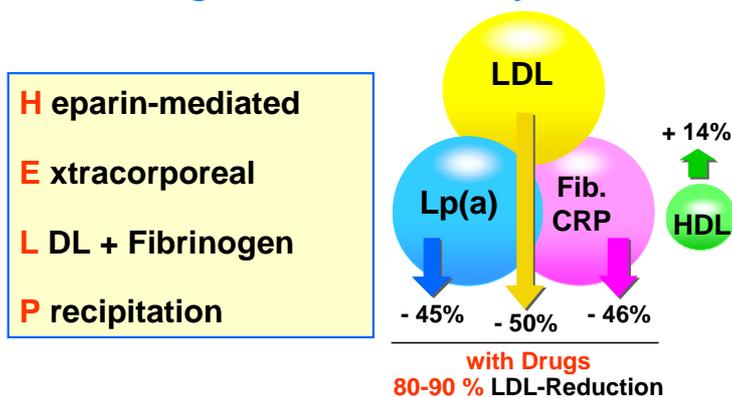


Abb. 16

Reduction of Proatherogenic, Proinflammatory and Pro-Coagulatory Factors by H.E.L.P. Apheresis in CHD Patients

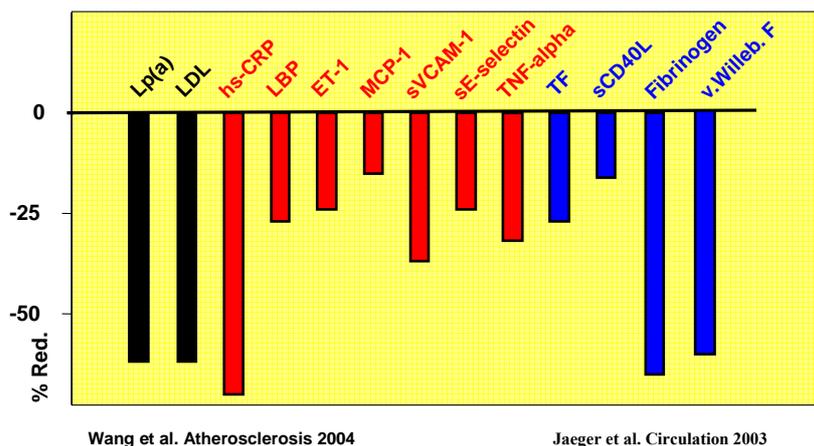


Abb. 17

Durch das Zusammenspiel von Fettstoffwechsel, Entzündung und Blutgerinnung bei der Entwicklung der klinischen Ereignisse ist der weiterreichende therapeutische Ansatz des H.E.L.P.-Systems (Abb. 16, 17) nicht nur theoretisch plausibel, sondern hat sich auch in der klinischen Beobachtung und Anwendung bestätigt. In einer großen Zahl unabhängiger klinischer Studien konnte gezeigt werden, dass die Anwendung des H.E.L.P.-Verfahrens zu einer Senkung von Herzinfarkten in betroffenen Gruppen um 85 % führt (Abb. 18).

Reduction of Myocardial Infarcts and Regression of CHD under long term H.E.L.P. Therapy

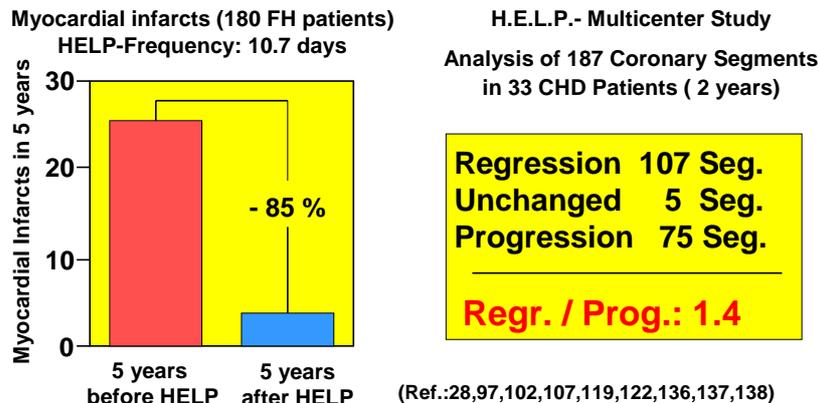


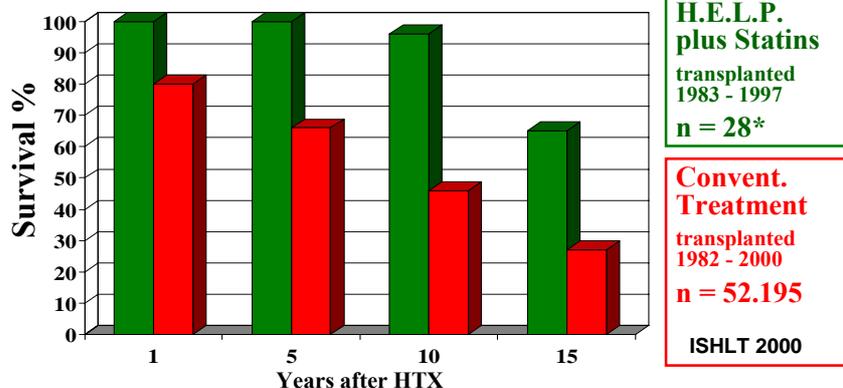
Abb. 18

Dieses läuft zumindest teilweise mit einer Verkleinerung der atherosklerotischen Plaques in betroffenen Gefäßen parallel (Abb. 18).

H.E.L.P.-Therapie nach Herztransplantation

Die chronische Anwendung der H.E.L.P.-Therapie nach einer Herztransplantation und weiter bestehender Hypercholesterinämie kann, insbesondere wenn gleichzeitig Entzündungszeichen vorliegen, anhaltend über viele Jahre eine Verdoppelung der Überlebenszeit bewirken (Abb. 19).

Cardiac Allograft Vasculopathy-Intervention: Comparison of H.E.L.P. plus Statins with Conventional Treatment (ISHLT Report 2000)



*Jaeger et al. Oral presentation at the AHA meeting Orlando 2003

Abb. 19

H.E.L.P.-Therapie bei der homozygoten Hypercholesterinämie

Die größte therapeutische Herausforderung stellt die homozygote Form der Familiären Hypercholesterinämie mit Cholesterinwerten von über 800 mg/dl bei gleichzeitig sehr geringem Ansprechen auf Statine dar. Für solche Patienten, die regelhaft schwerste Koronarskrosen meist mit tödlichem Ausgang eines Infarktes vor oder kurz nach der Pubertät erleiden, gibt es außer der LDL-Apherese bis heute keine therapeutische Option. Umgekehrt ist diese Therapie dazu geeignet, den Stoffwechseldefekt der Patienten nahezu vollständig zu kompensieren.

Long-term (20 y) treatment with H.E.L.P.-Apheresis of a homozygous fam. hypercholesterolemia female

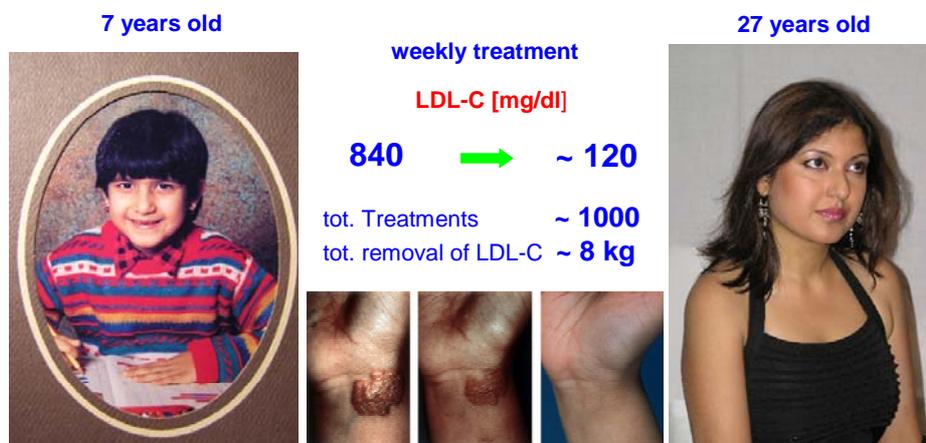


Abb. 20

Ohne jegliche unerwünschten Wirkungen erbringt die chronische Therapie mit dem H.E.L.P.-System in solch gelagerten Fällen nicht nur eine normale Entwicklung vom Kleinkind bis zum Erwachsenen, sondern für den Erwachsenen ein Leben ohne anderweitig zu erwartenden schweren atherosklerotischen Gefäßkomplikationen (Abb. 20).

Ähnliche Verhältnisse findet man in den seltenen Fällen von stark erhöhten Lp(a)-Werten im Blut. Auch diese genetisch bedingte Form einer Fettstoffwechselstörung, für die es bislang keine medikamentöse Therapie gibt, die aber im Einzelfall zu einer schweren Atherosklerose führen kann, ist die technische Entfernung von Lp(a) aus der Blutzirkulation die bis heute einzige therapeutische Option.

Da die koronare Herzerkrankung und der Schlaganfall, die zusammen genommen mehr als die Hälfte aller Todesursachen in den modernen Industriegesellschaften ausmachen, ohne Frage durch verschiedene Faktoren, die sich zudem gegenseitig potenzieren, bedingt sind, bedarf auch die Therapie in diesem wichtigen Segment der Medizin stets eine individuelle Bewertung des Risikos und ein individuelles Therapieschema.

Das Individuum zählt, nicht nur der Mittelwert

In Anlehnung an Volker Fintelmann



Abb. 21