



H. EPARIN-INDUZIERTE
E. XTRAKORPORALE
L. DL -
P. RÄZIPITATION

ZURÜCK ZUR BALANCE

A person wearing dark green pants is sitting on a concrete surface in a park. A skateboard is lying on the ground next to them. The background shows a line of trees with bare branches, suggesting an autumn or winter setting. The lighting is soft and warm, creating a contemplative atmosphere.

HYPERLIPOPROTEINÄMIE

WENN DIE BALANCE AUS DEM GLEICHGEWICHT GERÄT

Ob durch genetische Veranlagung oder aufgrund dauerhafter Fehlernährung: Bei Fettstoffwechselstörungen sind die Aufnahme, die Verarbeitung und/oder der Abbau von zugeführten Lipiden im Körper aus der gesunden Balance geraten. Unbehandelt kann dieses Ungleichgewicht zum Verschluss der Arterien und damit schlimmstenfalls auch zum Tode führen. Reichen gesunde Lebensweise und medikamentöse Behandlung nicht mehr aus, um die Behandlungsziele zu erreichen, ist die Lipoprotein-Apherese die Ultima-Ratio-Therapie. Und der Bedarf für diese Therapieform steigt dramatisch: Allein Deutschland zählt inzwischen über 3.000 Patienten, die sich einer Apherese-Behandlung unterziehen.

Cholesterin ist kaum wasserlöslich. Daher wird es im Körper mithilfe sogenannter Lipoproteine transportiert. Diese haben unterschiedliche Dichten, die von sehr gering (VLDL, englisch für „very low density lipoproteins“) über gering (LDL, für „low density lipoproteins“) bis zu hoch (HDL, „high density lipoproteins“) reichen. Lipoproteine geringer Dichte werden mit der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Verbindung gebracht, während Lipoproteine mit hoher Dichte in diesem Zusammenhang offenbar eine schützende Wirkung besitzen.

Eine neue Medikamentengruppe, die bei der Behandlung von Patienten mit sehr hohen Cholesterinkonzentrationen im Blut eingesetzt wird, sind die sogenannten PCSK9-Hemmer. Das Enzym PCSK9 bindet im Blutkreislauf innerhalb von Leberzellen gelegene LDL-Rezeptoren und hindert diese daran, nach erfolgtem intrazellulären Transport an die Membranoberfläche zurückzukehren. Durch den Einsatz von PCSK9-Hemmern können mehr LDL-Rezeptoren die Zelloberfläche erreichen und so LDL-Cholesterin aus der Blutbahn entfernen. Hierdurch kommt es zu einer Senkung des LDL-Cholesterinspiegels.²⁵

Veränderungen des Cholesterinstoffwechsels sind allerdings nicht die einzige Ursache von Fettstoffwechselstörungen. Während die Untersuchung auf einen zu hohen Cholesterinspiegel inzwischen in weiten Teilen der Welt zur gängigen Praxis gehört, ist ein anderes Lipoprotein mit schädlichen Auswirkungen – Lipoprotein(a), abgekürzt Lp(a) – in

20%



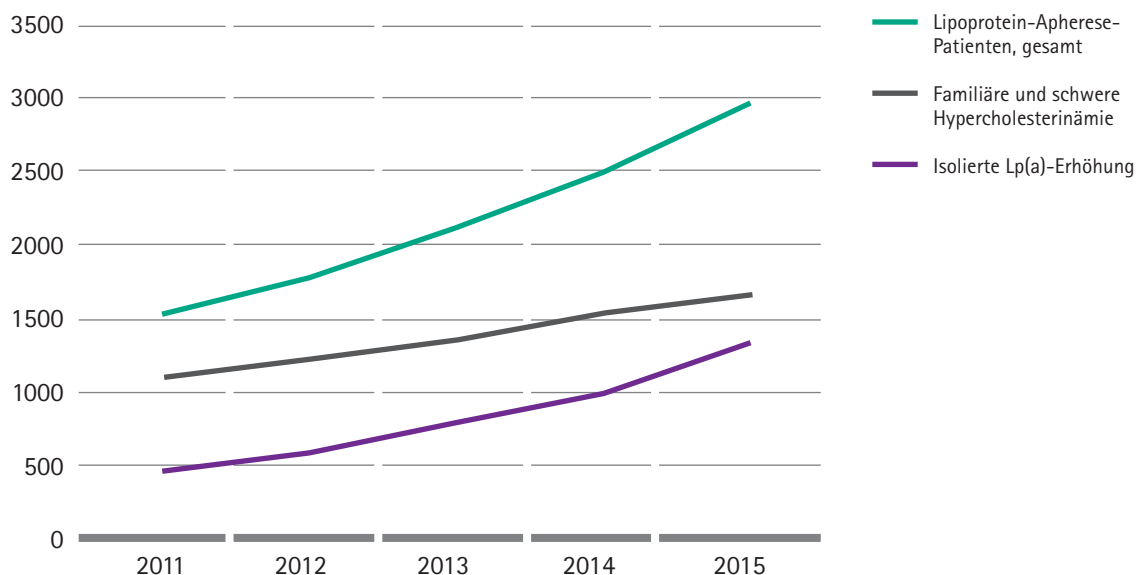
JEDER FÜNFTE IN DER GESAMTBEVÖLKERUNG WEIST EINEN ERHÖHTEN LIPOPROTEIN(A)-WERT AUF.²⁰

der öffentlichen Wahrnehmung noch kaum bekannt. Dabei spielt Lp(a) bei Störungen im Herz-Kreislauf-System der betroffenen Patienten eine bedeutende Rolle: Von den derzeit über

3.000 APHERESE-PATIENTEN

mit Hyperlipoproteinämie, die in Deutschland behandelt werden, leidet etwa die Hälfte an einer isolierten Lp(a)-Erhöhung (Abb. 1). Die pathophysiologische Rolle von Lp(a) ist hierbei noch nicht vollständig geklärt. Bei Patienten, denen die Fähigkeit zur Bildung von Lp(a) vollständig fehlt, werden Herz-Kreislauf-Erkrankungen allerdings so gut wie nie beobachtet, während sie bei Betroffenen mit sehr hohen Lp(a)-Spiegeln besonders häufig sind. Pharmakologische Substanzen zur Behandlung von Patienten mit erhöhtem Lp(a)-Spiegel existieren derzeit nicht. Betroffenen bietet die Lipoprotein-Apherese jedoch eine wirksame Form der Behandlung.

Abb. 1: ENTWICKLUNG DER LIPOPROTEIN-APHERESE-PATIENTEN IN DEUTSCHLAND¹²



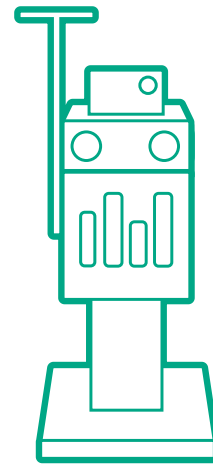
DAS VERFAHREN MACHT DEN UNTERSCHIED

H.E.L.P.-APHERESE AUF BASIS DER LIPOPROTEIN-PRÄZIPITATION

Für eine Apherese-Therapie kommen derzeit überwiegend Patienten mit einer dokumentierten fortgeschrittenen kardio-, peripher- oder zerebrovasculären Erkrankung und erhöhtem Lp(a)-Wert ohne Hypercholesterinämie⁸ in Frage. 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) bei gleichzeitig hohem Erhalt des HDL-Niveaus.^{5, 7, 10, 14-17, 29}

Neben LDL-C und Lp(a) findet zugleich eine signifikante Reduktion weiterer arteriosklerosefördernder Faktoren wie Fibrinogen oder des Akute-Phase-Proteins CRP um ca. 60 % statt.^{5, 16, 17, 29} (vgl. Abb. 2)

Durch das Absenken erhöhter Lipidfraktionen wie Gesamtcholesterin, LDL oder Triglyceride und Fibrinogen verringert die H.E.L.P.-Apherese die Blut- und



Bei schweren Formen von Lipidstoffwechselstörungen stellt die Apherese die einzig wirksame Behandlungsform dar (Ultima-Ratio-Therapie).

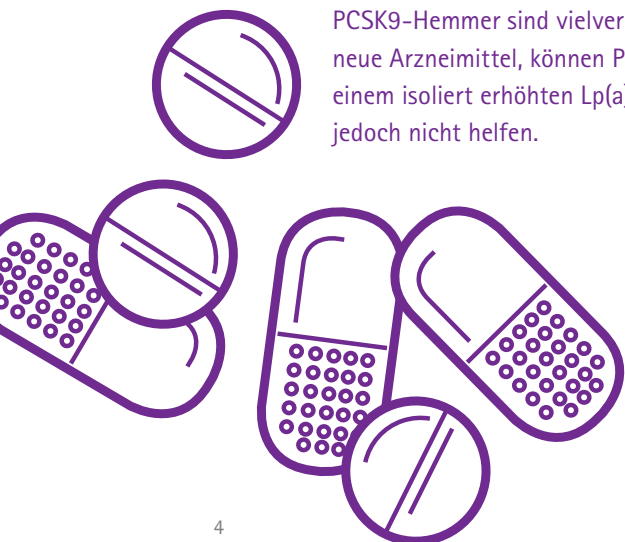
Plasmaviskosität nach einmaliger Anwendung bereits um ca. 10 %.^{15, 17, 19, 23, 28} Auch die Erythrozytenaggregation wird signifikant verringert. Dies führt zu einer verbesserten Mikrozirkulation.^{13, 17, 19, 24, 28}

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.^{6, 3, 4, 9, 26, 27, 1}

Für die H.E.L.P.-Apherese gibt es keine Kontraindikationen in Bezug auf ACE-Hemmer. Die Behandlung zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit für den Patienten aus.^{5, 10, 7, 23} 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.

PCSK9-Hemmer sind vielversprechende neue Arzneimittel, können Patienten mit einem isoliert erhöhten Lp(a)-Spiegel jedoch nicht helfen.

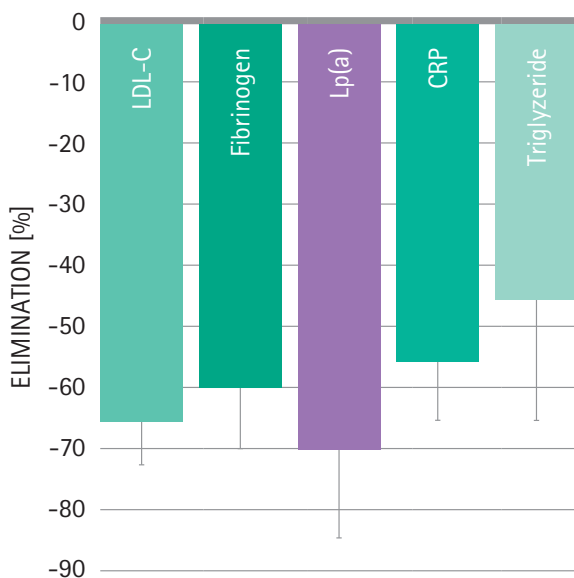




DIE VORTEILE AUF EINEN BLICK:

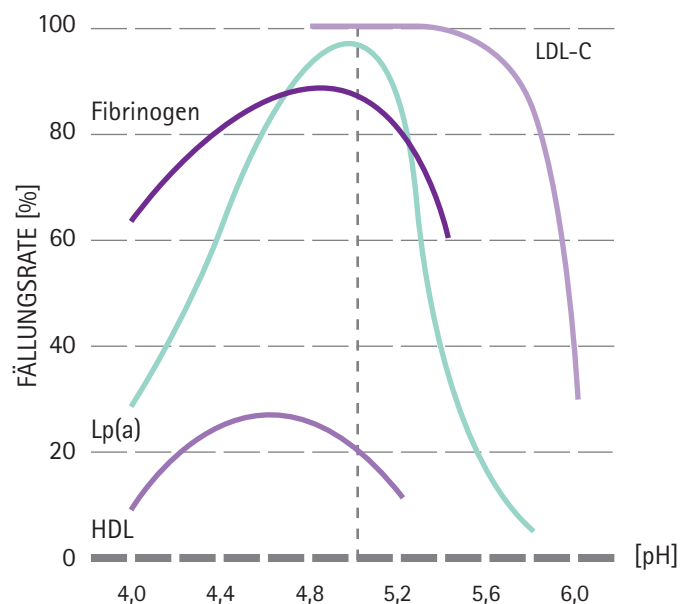
- Absenkung von atherogenen Kausalfaktoren, z.B. LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) ^{5, 7, 10, 14-17, 29}
- Keine Kontraindikationen gegen ACE-Hemmer
- Gute Verträglichkeit für den Patienten ^{5, 10, 7, 23}
- Hoher HDL Erhalt ^{5, 29}
- Reduktion von Entzündungsparametern (CRP) ^{18, 29}
- Fibrinogen-Senkung ^{5, 16, 17, 29}
- 500.000 durchgeführte Behandlungen
- Abnahme der Plasmaviskosität ^{15, 23, 26}

Abb. 2: MITTLERE ABSENKUNG SPEZIFISCHER PLASMABESTANDTEILE BEI EINMALIGER H.E.L.P.-BEHANDLUNG MIT 3 L PLASMAVOLUMEN ^{5, 7, 10, 14-17, 29}



Effektive Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bei gleichzeitiger Reduktion von Entzündungsparametern und Verbesserung der Mikrozirkulation.

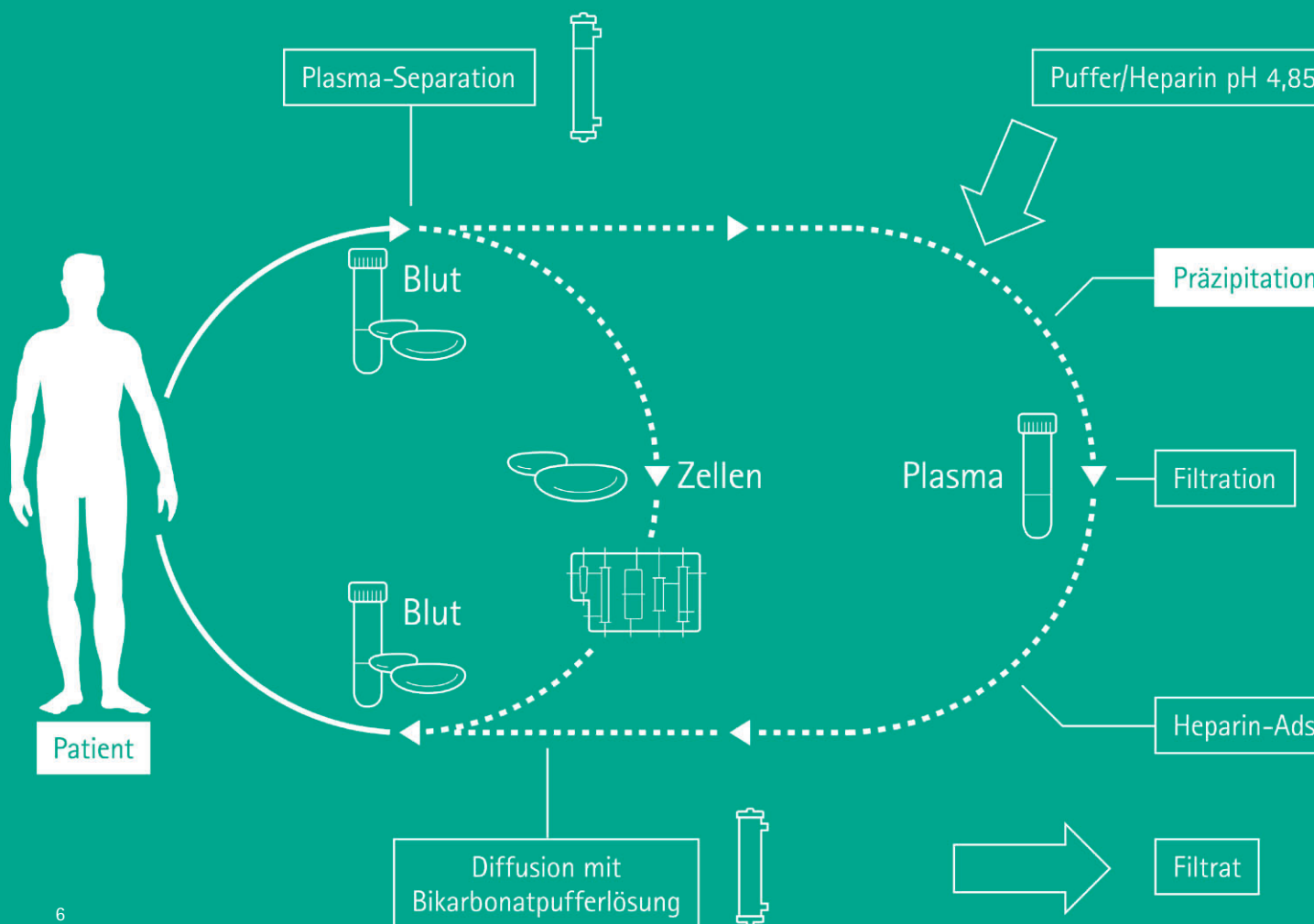
Abb. 3: FÄLLUNGSVERHALTEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM PH-WERT ²



Die Senkung des Plasma pH-Wertes führt zur Ausfällung verschiedener relevanter Blutplasma-Proteine bei einem pH-Wert von 5,12.

H.E.L.P.- LIPOPROTEINPRÄZIPITATION

SO FUNKTIONIERT DAS H.E.L.P.-VERFAHREN



Beim H.E.L.P.-Verfahren (Abb. 4) wird im ersten Schritt das Plasma von den übrigen Blutbestandteilen getrennt. Danach werden Heparin und ein Azetatpuffer hinzugefügt, wodurch der pH-Wert des Plasmas sinkt. Hierdurch ändert sich die Oberflächenladung von LDL-C, Lp(a) und anderen Stoffen, was zu einer verstärkten Bindung an das eingesetzte Heparin führt. Die entstehenden Präzipitate werden herausgefiltert und anschließend aus dem Plasmakreislauf entfernt.

Das überschüssige Heparin wird durch Adsorption eliminiert. Durch Entfernung der Pufferlösung mittels einer Dialyse wird im Anschluss der physiologische pH-Wert wiederhergestellt. Das gereinigte Blut wird dem Patienten schließlich am Ende der Behandlung wieder zugeführt. Es besteht keine Kontraindikation in Bezug auf ACE-Hemmer. Bis heute wurden mehr als 500.000 H.E.L.P.-Behandlungen erfolgreich durchgeführt.



Abb. 4: DAS B. BRAUN H.E.L.P.-VERFAHREN

DAS B. BRAUN H.E.L.P.-SYSTEM

VIEL MEHR ALS NUR EIN APHERESE-VERFAHREN



Eine Therapie mit dem H.E.L.P.-System geht weit über das reine Behandlungsverfahren selbst hinaus: Unser umfassendes Produktangebot wird unterstützt durch das B. Braun-Netzwerk aus fachlicher Kompetenz, Service sowie Schulungs- und Einarbeitungskonzepten.



Hohe medizinische Wirksamkeit und **Sicherheit** bildeten die grundlegenden Elemente bei der Entwicklung unseres H.E.L.P.-Konzepts. Der Plasmät® Futura sowie alle dazugehörigen Komponenten und Verbrauchsmaterialien sind Ausdruck dieser Philosophie.

Das Apherese-Gerät Plasmät® Futura sowie sämtliche Komponenten und Verbrauchsmaterialien sind dabei perfekt aufeinander abgestimmt. Das **vorkonnectierte Behandlungsset** führt zu einem effizienten Aufbau des Systems.

Die H.E.L.P.-Therapie wird als **Behandlungspauschale** angeboten, inklusive Maschinen- und Serviceanteil sowie aller Verbrauchsmaterialien, welche für die Durchführung der Therapie notwendig sind.

Lipoprotein-Apherese bedeutet jedoch mehr als eine reine Produktlösung. Die H.E.L.P.-Therapie steht für ein umfassendes **Service- und Schulungsangebot**. Unsere erfahrenen Anwendungsberater unterstützen Sie bei der **Einführung, Organisation und Planung der Behandlungen**.

**ÜBERZEUGEN SIE SICH SELBST!
H.E.L.P. HILFT!**

SCHNELLER ANS ZIEL KOMMEN

MIT DER B. BRAUN H.E.L.P.-APHERESE ZU EINER
EFFIZIENTEREN HYPERLIPOPROTEINÄMIE-THERAPIE

DIE ERFAHRUNG AUS ÜBER EINER HALBEN MILLION BEHANDLUNGEN sowie die Ergebnisse mehrerer klinischer Studien belegen die Leistungsfähigkeit und Wirksamkeit der H.E.L.P.-Apherese. Dieses gut verträgliche Therapieverfahren senkt die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisraten^{5, 10, 7, 23, 11, 21, 22} bei einer Vielzahl von Hochrisikopatienten.

Das H.E.L.P.-Verfahren wird in zahlreichen Behandlungszentren auf der ganzen Welt eingesetzt. Ein Zentrum auch ganz in Ihrer Nähe finden Sie auf unserer Website:

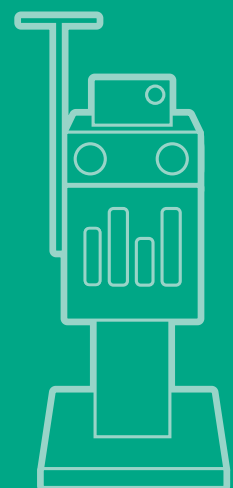


WWW.BBRAUN.DE/HELP-FINDER

AUF DER VERLINKTEN KARTE KÖNNEN SIE SEHEN,
WO IN DEUTSCHLAND H.E.L.P.-ZENTREN
LOKALISIERT SIND.

Sie sind Lipidologe und bieten noch keine H.E.L.P.-Therapien an? Sprechen Sie uns an und werden Sie Mitglied in unserem Netzwerk.

KEINE KONTRAINDIKATION GEGENÜBER ACE-HEMMERN:
Die H.E.L.P.-Apherese ist ein ausgesprochen schonendes
Verfahren. HOHE WIRKSAMKEIT BEI ISOLIERT ERHÖHTEN
LP(A)-WERTEN: Keine pharmakologische Alternative.
ULTIMA-RATIO-THERAPIE BEI SCHWEREN FETTSTOFF-
WECHSELSTÖRUNGEN: Kann trotz einer über 12 Monate
dokumentierten maximalen diätetischen und medika-
mentösen Therapie keine ausreichende Senkung des
LDL-Cholesterinspiegels erreicht werden, so ist die
Lipoprotein-Apherese die einzig verbleibende wir-
kungsvolle Behandlungsoption. REDUKTION WEITERER
ARTERIOSKLEROSE FÖRDERNDER FAKTOREN wie
Fibrinogen oder des Akute-Phase-Proteins CRP um ca.
60 %.^{5, 6, 2, 29} VERBESSERUNG DER MIKROZIRKULATION:
Für einen Einsatz bei trockener altersbedingter
Makuladegeneration und / oder akutem Hörsturz,
wenn konventionelle Therapiemöglichkeiten nicht
mehr helfen können. BEWIESENE WIRKSAMKEIT
IN ÜBER 500.000 BEHANDLUNGEN: Langjährige
klinische Erfahrung und sorgfältig durchgeführte
klinische Studien belegen, dass H.E.L.P. ein sicheres,
schonendes und wirksames Verfahren ist.^{5, 10, 7, 23}
SENKUNG DER MORTALITÄT: Studiendaten
und Daten aus dem Lipoprotein-Apherese-
Register zeigen, dass nach Beginn der
Apherese-Therapie die Ereignisraten um über
70 % zurückgehen im Vergleich zur Zeit vor
der Apherese.^{10, 11, 21, 22}



LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ Ali et al. 2008, Heparin-induced Extracorporeal Lipoprotein Precipitation (HELP) Therapy for Dry AMD. *Retina Today*, 9/10: 72-75
- ² Armstrong, VW 1994. Die säureinduzierte Präzipitation von Low-Density-Lipoprotein mit Heparin: Grundlagen zum H.E.L.P.-Verfahren. Bibliomed, Med.Verl.-Ges (zugleich Göttingen, Univ., Habli.-Schr., 1987); ISBN: 3-921958-99-7.)
- ³ 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.
- ⁴ Bianchin, G et al., Treatment with HELP-Apheresis in patients suffering from sudden sensorineural hearing loss: A prospective, randomized, controlled study. *Laryngoscope*. 2010; 120(4):800-7.
- ⁵ Buuren, van F et al 2012, HELP apheresis in hypercholesterolemia and cardiovascular disease: efficacy and adverse events after 8,500 procedures. *Clin Res Cardiol Suppl* 7:24-30
- ⁶ 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.
- 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.
- ⁸ G-BA Beschluss vom 19.08.2008
- ⁹ Hagemeyer B D., Fibrinogen- und LDL-Apherese zur Behandlung des akuten Hörsturzes im Vergleich zur Standardtherapie nach Stennert (2013); <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:15-qucosa-132656>
- ¹⁰ Heigl et al 2015, 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* 18 154-162.
- ¹¹ Jaeger, BR et al., Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *nature clinical practice cardiovascular medicine* march 2009 vol 6 no 3
- ¹² KBV Qualitätsberichte 2012-2016 (Berichtszeiträume 2011-2015)
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Lane et al. 1995, Selective removal of plasma low density lipoprotein with the HELP system: biweekly versus weekly therapy, *Atherosclerosis* 114(1995)2 03-211
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ Mellwig, KP et al., Heparin-induced Extracorporeal Low density Lipoprotein Precipitation. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2003; 7 (3): 365-369.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ Moriarty et al. 2001, C-reactive protein and other markers of inflammation among patients undergoing HELP LDL apheresis. *Atherosclerosis* 158, 495-498
- ¹⁹ Moriarty, PM et al., Effect of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Apheresis on Blood Viscosity. *The American Journal of Cardiology* 2004, 93:1044-46.
- ²⁰ Nordestgaard et al. 2010, Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European Heart Journal* 31, 2844-2853
- ²¹ Roeseler E, et al., Lipoprotein Apheresis for Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Disease -Prospective 5 Years of Follow-Up and Apolipoprotein(a) Characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36: 2019-2027.
- ²² Schettler et al. 2017, The German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR) - almost 5 years on. *Clin Res Cardiol Suppl*.2017 Mar;12 (Suppl1):44-49
- ²³ Schuff-Werner, P. Clinical long-term results of H.E.L.P.-apheresis. *Z Kardiol* 2003 (92): Suppl 3, III/28-III/29.
- ²⁴⁰ Schuff-Werner, P. Untersuchungen zur hämorrhologischen Wirksamkeit der LDL-Apherese. Bibliomed, Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Melsungen 1993.
- ²⁵ Schulz & Schlüter 2017, PCSK9 targets important for lipid metabolism. *Clin Res Cardiol Suppl* 12:2-11
- ²⁶ 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.
- ²⁷ Suckfuell 2002, Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicenter trial. *Lancet*; 360: 1811-17
- ²⁸ Walzl et al 1998, Effects of ameliorated haemorheology on clinical symptoms in cerebrovascular disease. *Atherosclerosis* 139 (1998) 385-389.
- ²⁹ Zanetti et al 2014, HELP LDL apheresis reduces plasma pentraxin 3 in familial hypercholesterolemia. *PLoS ONE* 9(7): e101290.

B. Braun Avitum AG | Schwarzenberger Weg 73-79 | 34212 Melsungen | Deutschland
Tel. 0800 9140210 | www.bb-avium.de