

**Aus der Abteilung Nephrologie und
Rheumatologie**

(Prof. Dr. med. G. A.Müller)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Analyse von Effizienz und Komplikationen der
Lipidaphereselangzeittherapie**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Ulrich Hennig

aus Magdeburg

Göttingen 2010

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. A. Müller

| II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. M. Oppermann

| III. Berichterstatter/in: PD Dr. med. Riggert

| Tag der mündlichen Prüfung: 22.02.2011

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1.1 Fettstoffwechselstörungen.....	7
1.1.1 Klassifikation und Struktur von Lipoproteinen.....	7
1.1.1.1 LDL-Cholesterin.....	8
1.1.1.2 HDL-Cholesterin	8
1.2 Folgen der Hyperlipoproteinämien /Endorganschäden	9
1.3 Behandlung.....	10
1.3.1 Konservative Behandlung	13
1.3.2 Medikamentöse Therapie.....	13
1.3.3 LDL-Apherese.....	15
1.3.3.1 Doppelmembranfiltration / Thermofiltration	17
1.3.3.2 Immunadsorption	18
1.3.3.3 Dextransulfat-Adsorption.....	19
1.3.3.4 Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.).....	20
1.3.3.5 Direkte Adsorption von Lipiden (DALI)	21
1.4 Ziele der Studie	22
2. Methoden und Patienten	23
2.1 Patientencharakteristika.....	23
2.1.1 Beobachtungszeitraum.....	23
2.1.2 Patienten	23
2.1.3 Ethikvotum	23
2.2 Vorerkrankungen.....	24
2.3 Apheresetherapie.....	24
2.4 Endpunkte	25
2.4.1 Nachweis der primären Endpunkte.....	25
2.4.2 Sekundäre Endpunkte	25
2.4.2.1 EKG	26
2.4.2.2 Koronarangiographie.....	26
2.4.2.3 Doppler-Ultraschall.....	26
2.5 Effizienzanalyse	27
2.6 Nebenwirkungen	27
2.7 Ursachen des Therapie-Endes	27
2.8 Statistik	28
2.8.1 Verwendete Software.....	28
2.8.2 t-Test.....	28
2.8.3 Odds-Ratio.....	28
2.8.4 Kaplan-Meier-Schätzer	28
3. Ergebnisse.....	29
3.1 Demographische und anamnestische Daten	29
3.2 Effekte der LDL-Apherese auf das Herz	30
3.2.1 Myokardinfarkt.....	30
3.2.2 Koronarangiographie, Stent-PTCA und Bypass-OP	31
3.2.3 Koronare Herz-Krankheit.....	33
3.2.4 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF).....	34
3.3 Effekte der LDL-Apherese auf das ZNS.....	35
3.3.1 Auftreten von TIA, PRIND oder Apoplex	35
3.3.2 Duplex-Verlauf	35
3.3 Effekte der LDL-Apherese auf die periphere Durchblutung.....	37
3.3.1 Amputation.....	37

3.3.2 RI-Verlauf.....	37
3.4 Effekte der LDL-Apherese.....	37
3.5 Kombinierte Endpunkte.....	37
3.6 Effizienzanalyse	39
3.7 Nebenwirkungsanalyse / Therapieabbruch	40
4. Diskussion	43
4.1 Methoden	45
4.2 Effekte der LDL-Apherese.....	45
4.2.1 Kardiovaskuläre Schäden	45
4.2.3 Auswirkungen auf das ZNS	46
4.2.4 Periphere Durchblutung.....	46
4.2.5 Nierenfunktion	47
4.2.6 Kombiniertes Endpunkt	47
4.3 Effizienzanalyse	48
4.4 Nebenwirkungen	48
5. Zusammenfassung	50
6. Literaturverzeichnis	51

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Übersicht zu Therapiezielen bei primärer Hypercholesterinämie.....</i>	<i>12</i>
<i>Tabelle 2: Übersicht zu Therapiezielen bei gemischten Hyperlipidämien.....</i>	<i>12</i>
<i>Tabelle 3: Übersicht über Faktoren der Risikostratifizierung</i>	<i>13</i>
<i>Tabelle 4: Übersicht zu verwandten Verfahren, jeweiligen Entwicklern und deren Erstbeschreibung .</i>	<i>16</i>
<i>Tabelle 5: Übersicht zu in dieser Arbeit verwendeten Verfahren und Geräten.....</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 6: Übersicht zu den Grunderkrankungen des Patientenkollektivs.....</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 7: Übersicht zu den Vorerkrankungen des Patientenkollektivs</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 8: Entwicklung der KHK unter LDL-Apherese</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 9: pAVK-Stadien der Patienten nach 5, 10 und 15 Behandlungsjahren</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 10: Durchschnitts-GFR in ml/min/1,73m² nach 5 und 10 Behandlungsjahren</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 11: Auflistung des Vorkommens eines kombinierten Endpunktes</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 12: Prozentuale Absenkraten der Lipoproteine im Verfahrensvergleich.....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 13: Tabellarische Übersicht der physiologischen Nebenwirkungen der einzelnen Verfahren .</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 14: Tabellarische Übersicht der maschinellen Fehler/Ausfälle der einzelnen Verfahren.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 15: Übersicht über bisherige Veröffentlichungen</i>	<i>44</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kernlipidzusammensetzung, Größe und Dichte.....	8
Abbildung 2: Wirksamkeit der Therapiestufen bei Hypercholesterinämie.....	10
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Doppelmembranfiltration.....	17
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Immunadsorption.....	18
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Dextransulfatadsorption.....	19
Abbildung 6: Schematische Darstellung der H.E.L.P.....	20
Abbildung 7: Schematische Darstellung der DALI (Direkte Adsorption von Lipiden).....	21
Abbildung 8: Auftreten von Myokardinfarkten im Vergleich vor und unter LDL-Apherese.....	30
Abbildung 9: Myokardinfarkte unter 20jähriger LDL-Apherese.....	30
Abbildung 10: Notwendigkeit einer Koronarangiographie unter 20jähriger LDL-Apherese.....	31
Abbildung 11: Notwendigkeit einer Stent-PTCA unter LDL-Apherese.....	32
Abbildung 12: Notwendigkeit einer ACVB-OP unter LDL-Apherese.....	32
Abbildung 13: Koronarangiographiehäufigkeit pro Patient.....	33
Abbildung 14: Entwicklung der Ejektionsfraktion unter LDL-Apherese.....	34
Abbildung 15: Plaquebildung in Hirn versorgenden Gefäße unter LDL-Apherese.....	36
Abbildung 16: Stenosebildung in Hirn versorgenden Gefäßen unter LDL-Apherese.....	36
Abbildung 17: Auftreten des kombinierten Endpunktes unter LDL-Apherese.....	38

1. Einführung

1.1 Fettstoffwechselstörungen

Der Begriff Dyslipoproteinämie, zu Deutsch Fettstoffwechselstörung, beschreibt Abweichungen des Lipoproteintransports und Fettmetabolismus und/oder Kompositionsveränderungen eines oder mehrerer Lipoproteine im menschlichen Blutplasma. Die Ursachen für Fettstoffwechselstörungen werden in Primäre und Sekundäre unterschieden. Primäre Fettstoffwechselstörungen teilt man in drei Gruppen ein:

- Primäre Hypercholesterinämien (LDL-Cholesterinkonzentration erhöht)

- Primäre Hypertriglyceridämien

- familiäre Hypertriglyceridämie
- Chylomikronämie und Chylomikronämie-Syndrom

- Gemischte Hyperlipidämien

- familiäre Dysbetalipoproteinämie
- familiäre kombinierte Hyperlipidämie

Die Hypercholesterinämie, bedingt durch die Vermehrung der LDL-Partikel im Plasma, ist als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (KHK) inzwischen sicher nachgewiesen.

Eine Bestimmung des Gesamtcholesterinwertes allein ist nicht ausreichend. Um eine Therapieentscheidung treffen zu können. Es ist also unabdingbar, die Mengenverhältnisse zueinander in Erfahrung zu bringen (Weizel 2009).

Obwohl genetisch bedingt, manifestieren sich die Dyslipoproteinämien jedoch nicht unabhängig von Umwelteinflüssen oder ihrem spezifisch zu Grunde liegendem Defekt. Das kardiovaskuläre Risiko wird durch die Höhe des LDL-Cholesterins bestimmt.

Ein Großteil der Symptome tritt erst durch zivilisationsbedingtes Verhalten, wie Fehlernährung oder körperliche Inaktivität, in seiner vollen Ausprägung zu Tage bzw. kann durch entsprechendes Verhalten weitgehend vermieden werden (König et al. 2004, Durant et al. 1983a, Durant et al. 1983b, Berg et al. 1994).

1.1.1 Klassifikation und Struktur von Lipoproteinen

Die Lipoproteine kann man in verschiedene Untergruppen einteilen: Chylomikronen, VLDL, LDL und HDL. Der Proteinanteil dieser Makromoleküle wird als Apolipoprotein bezeichnet und dient nicht nur Strukturierung und Stabilisierung der Moleküle, sondern wirkt auch enzymatisch regulatorisch bei Synthese und Abbau der Lipoproteine. Dies kann, wie z.B. bei Lipoprotein-a-Erhöhung, auch pathogenetische Auswirkungen haben.

Die jeweiligen Lipoproteinklassen haben unterschiedliche Molekülgrößen – je höher der Triglyceridanteil, desto größer das Makromolekül; ein Fakt, den man sich bei der Apherese zu Nutze macht.

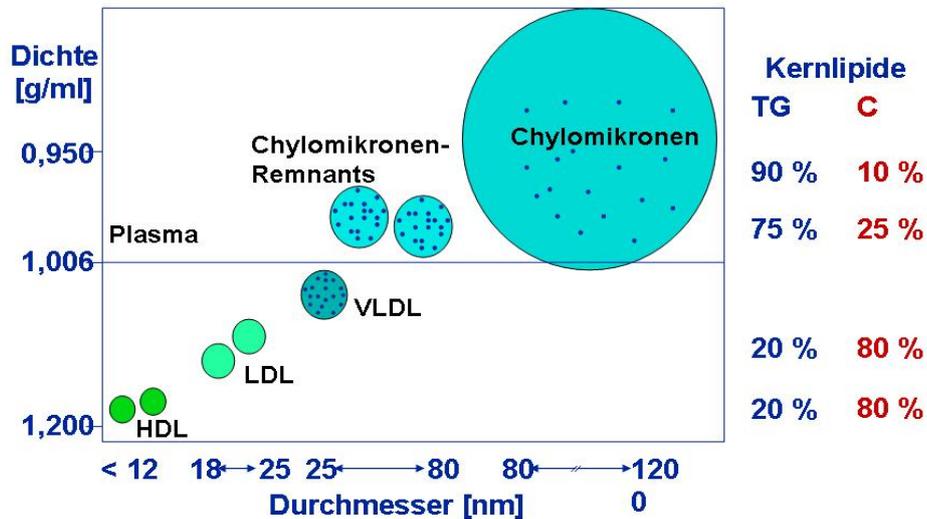


Abbildung 1: Kernlipidzusammensetzung, Größe und Dichte

1.1.1.1 LDL-Cholesterin

Das *Low density lipoprotein* entsteht aus VLDL, wenn es all seine Triglyzeride abgegeben hat. Es besteht praktisch nur aus Cholesterinestern und enthält lediglich ein Apolipoprotein B-100. Das LDL transportiert ca. 70% des Plasmacholesterins. Es schließt also den Kreislauf des Cholesterintransports aus der Leber in die Peripherie. Nahezu alle Zellen können LDL über Membranrezeptoren aufnehmen und somit ihren Cholesterinbedarf decken.

Eine kleine Untergruppe von LDL besitzt ein zusätzliches Glykoprotein, das dem Plasminogen verwandte Apo(a). Derart aufgebaute LDL's werden als Lipoprotein(a) bezeichnet und stellen einen eigenständigen Risikofaktor für die Artherogenese dar, da sie am Gefäßendothel die Thrombololyse hemmen (Dangas et al. 1998, Shindo et al. 1998). Der Anstieg von Lipoprotein (a) und das Risiko für Artherosklerose korrelieren miteinander (Kronenberg et al. 1999).

1.1.1.2 HDL-Cholesterin

High density lipoproteine (HDL) werden als Vorstufen, s.g. „nascents“ sezerniert. Diese Vorstufen dienen dazu, unter der Zirkulation Cholesterin aufzunehmen. HDL werden über den LDL-Rezeptor-Weg aus dem Kreislauf entfernt. Die hepatische HDL-Aufnahme wird vom Scavenger –Rezeptor (SR)-BI vermittelt.

HDL kann also im Gegensatz zu den anderen Lipoproteinen wieder von der Leber aufgenommen werden, stellt also eine Art „reversen Cholesterintransport“ dar. Durch die Entfernung des Cholesterins aus der Blutbahn wurde dem HDL eine vasoprotektive Wirkung zugeschrieben.

Jedoch deuten neue Untersuchungen darauf hin, dass es auch bei diesem Lipoprotein Subtypen geben könnte, welche gefäßinflammatorisch wirken könnten und somit arteriosklerosefördernd (Navab et al. 1991, Opole et al. 2007).

1.2 Folgen der Hyperlipoproteinämien /Endorganschäden

Der Zusammenhang von hohem LDL-Cholesterin und erhöhter Inzidenz von Atherosklerose ist gesichert. Insbesondere gilt dies für die koronare Herzkrankheit (Costa et al. 2006).

Nur bei wenigen Patienten lassen sich durch Medikamente die Lipide, insbesondere das LDL-Cholesterin, nicht adäquat senken. Die Ursache dafür kann heterozygoter – Inzidenz 1:500 – oder homozygoter Ausprägung – Inzidenz 1:1Million - sein.

Es kommt vor allem zu Endorganschäden, welche mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen sind in den Industriestaaten die führende Todesursache und bedingen maßgeblich Morbidität und Berufsunfähigkeit (Greiser et al. 1989, Ridker 2001).

Zu diesen Erkrankungen zählt z.B. die periphere arterielle Verschlusskrankheit, welche im Zuge einer koronaren Herzkrankheit eine signifikante Steigerung der Mortalität bewirkt (O'Hare und Johansen 2001). Die Erhöhung des relativen Risikos für Herzinfarkt und Schlaganfall stehen in direktem Zusammenhang mit CRP- und HDL-/LDL-Cholesterin-Erhöhung (Ridker 2001).

1.3 Behandlung

Die Behandlung von Dyslipoproteinämien erfolgt in Stufen.

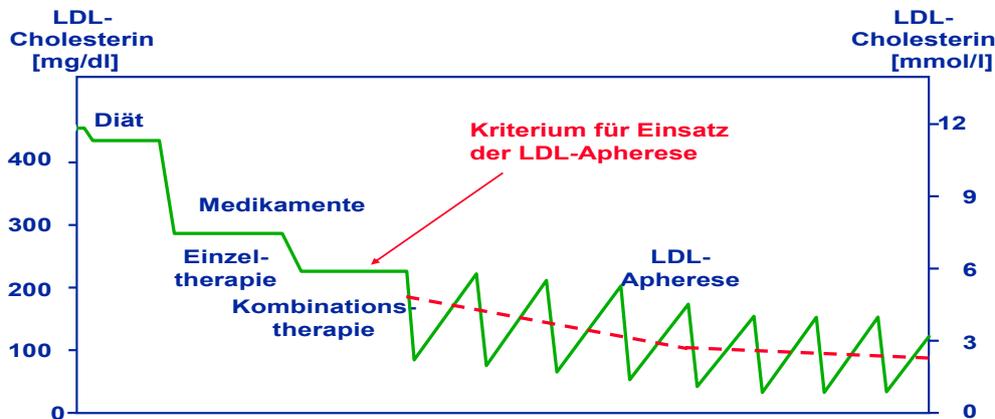


Abbildung 2: Wirksamkeit der Therapiestufen bei Hypercholesterinämie

„Normale“ Referenzwerte sind:

- Gesamtcholesterin < 200 mg/dl
- HDL-Cholesterin \geq 40 mg/dl (Männer)
 \geq 45 mg/dl (Frauen)
- Triglyceride < 200 mg/dl
- negative Familienanamnese für eine koronare Herzkrankheit

Eine Kontrolle dieser Werte sollte alle zwei Jahre erfolgen. Falls sich die Lebensumstände ändern (z. B. Gewichtszunahme, Eintritt in die Menopause, Zigarettenkonsum, Auftreten eines Hypertonus) sind frühere Kontrollen zu erwägen.

Ist die Familienanamnese für eine frühzeitige Manifestation einer koronaren Herzkrankheit positiv, ist der Ausschluss einer familiären Hyperlipidämie zwingend erforderlich. Um zu einer besseren Einschätzung des individuellen Risikos zu gelangen sollte eine Bestimmung von Lipoprotein (a) erwogen werden. Eine erhöhte Konzentration von Lipoprotein (a) ist ein zusätzliches Indiz für die Therapiebedürftigkeit.

Risiken für primäre Hypercholesterinämien (LDL-Cholesterinkonzentration erhöht) werden unterteilt in:

- leicht erhöhtes Risiko,
- mäßig erhöhtes Risiko,
- hohes Risiko.

Ein hohes Risiko liegt vor, wenn folgende Faktoren erfüllt sind:

- Gesamtcholesterin > 200 mg/dl
- LDL-Cholesterin > 100 mg/dl
- Triglyceride > 200 mg/dl
- Manifeste KHK, Diabetes oder vergleichbares Risiko

Primäre Hypertriglyceridämien können unter folgenden Bildern auftreten:

- familiäre Hypertriglyceridämie

Meist liegen bei ihr Triglyceridkonzentrationen zwischen 200 und 500 mg/dl und erniedrigte HDL-Cholesterinkonzentrationen vor.

- Chylomikronämie und Chylomikronämie-Syndrom (Triglyceridkonzentration > 1000 mg/dl)

Hierbei handelt es sich um eine schwere Form der Hypertriglyceridämie, gekennzeichnet durch Vermehrung der VLDL und der Chylomikronen im Blut.

Gemischte Hyperlipidämien

- familiäre Dysbetalipoproteinämie (Remnant-Erkrankung)
- familiäre kombinierte Hyperlipidämie:

Das Auftreten verschiedener Phänotypen einer Hyperlipidämie ist typisch innerhalb einer Familie bei gleichzeitig positiver Familienanamnese für die koronare Herzkrankheit.

Ziele der Therapie

Das Hauptziel einer lipidsenkenden Therapie ist die Verminderung des Risikos von Folgeerkrankungen; dabei orientieren sich die Therapieziele am individuell ermittelten Globalrisiko des einzelnen Patienten. Entsprechend diesem Globalrisiko wird ein anzustrebender Zielwert für das LDL-Cholesterin festgesetzt. Das individuelle_Globalrisiko ergibt sich aus folgenden Risikofaktoren: Geschlecht, Alter,

Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und dem Vorliegen eines Nikotinabusus sowie Diabetes mellitus und genetischer Belastung. Das Ausmaß der Gefährdung lässt sich aus so genannten Risikoscores ermitteln (PROCAM, ESC) (Assmann et al. 2002).

Therapieziele bei primären Hypercholesterinämien (LDL-Cholesterinkonzentration erhöht):

Risikofaktoren	Weniger als zwei Risikofaktoren	Zwei oder mehr Risikofaktoren	Vorliegen einer KHK, DM oder 10-Jahres-Risiko einer Gefäßerkankung > 20%
Therapieziele	LDL-Cholesterin < 160 mg/dl	LDL-Cholesterin < 130 mg/dl	LDL-Cholesterin < 70 mg/dl

Tabelle 1: Übersicht zu Therapiezielen bei primärer Hypercholesterinämie

Therapieziele bei gemischten Hyperlipidämien mit:

Risikofaktoren	weniger als zwei Risikofaktoren	Zwei oder mehr Risikofaktoren	Vorliegen einer KHK, DM oder 10-Jahres-Risiko einer Gefäßerkankung > 20%
Therapieziel	LDL-Cholesterin < 160 mg/dl	LDL-Cholesterin < 130 mg/dl	LDL-Cholesterin < 100 mg/dl
	Triglyceridwerte < 150 mg/dl	Triglyceridwerte < 150 mg/dl	Triglyceridwerte < 150 mg/dl

Tabelle 2: Übersicht zu Therapiezielen bei gemischten Hyperlipidämien

Die klinische Wirksamkeit von lipidregulierenden Maßnahmen konnte in nahezu allen Interventionsstudien nachgewiesen werden (Spieker et al. 2003). Je höher das Gesamtrisiko und die Ausgangswerte lagen und je effektiver die LDL-Cholesterinsenkung durchgeführt wurde, umso ausgeprägter war der günstige Einfluss auf den Verlauf der koronaren Herzkrankheit und anderer Gefäßerkankungen.

Man beginnt mit einer nicht medikamentösen Ernährungs- und Lebensgewohnheitenumstellung. Nächster Therapieschritt ist eine medikamentöse Behandlung.

1.3.1 Konservative Behandlung

Der Anfang einer jeden Therapie sollte mit einer Risikostratifizierung beginnen.

Folgende Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit sollten bei der Risikostratifizierung berücksichtigt werden:

Nicht beeinflussbare Risikofaktoren	Beeinflussbare Risikofaktoren
Geschlecht, Alter, positive Familienanamnese für KHK vor dem 55. Lebensjahr (m) bzw. dem 65. Lebensjahr (w)	Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, HDL < 40mg/dl (m) bzw. < 45 mg/dl (w)

Tabelle 3: Übersicht über Faktoren der Risikostratifizierung

1.3.2 Medikamentöse Therapie

Zur medikamentösen Therapie werden Statine eingesetzt.

Sind Statine alleine nicht ausreichend, besteht die Möglichkeit der Kombination mit einem Cholesterinresorptionshemmer wie Ezetimib. Dies führt zu einer weiteren Senkung um bis zu 20 – 25 %.

Ionenaustauscherharze wie Cholestyramin sind auch wirksam, sind auf Grund vieler Nebenwirkungen jedoch selten Bestandteil einer medikamentösen Therapie.

Gemischte Hyperlipidämien:

Im Vordergrund steht der Versuch, das LDL-Cholesterin zum Zielwert zu bringen. Bei der familiären kombinierten Hyperlipidämie richtet sich die Therapie nach der aktuell bestehenden Lipoproteinkonstellation.

Die familiäre Dysbetalipoproteinämie und die familiäre kombinierte Hyperlipidämie sollte bereits bei relativ gering erhöhten Triglyceridkonzentrationen, nach Ausschöpfung diätetischer Maßnahmen, medikamentös behandelt werden.

Primär kommen hier Statine zur Anwendung.

Bei Hochrisikopatienten, die hohe Triglyceride und niedrige HDL-Cholesterinwerte vorweisen, kann zusätzlich mit Fibraten und / oder Nikotinsäure kombiniert werden

(Weixel 2009, Grundy et al. 2004, de Backer et al. 2003, Lepor und Vogel 2001, Assmann et al. 1999).

Bei schweren Formen der Hypercholesterinämie, wenn bereits eine koronare Herzerkrankung eingetreten ist und die Ernährungsumstellung in Verbindung mit einer medikamentösen Kombinationstherapie nicht zur ausreichenden Senkung des LDL-Cholesterins geführt hat, ist eine LDL-Apherese indiziert.

1.3.3 LDL-Apherese

Der extrakorporale Austausch von Plasma wurde das erste Mal von De Gennes et al. im Jahre 1957 beschrieben, ist jedoch erst 1975 auch klinisch von Thompson et al. angewendet worden (de Gennes et al. 1967, Thompson et al. 1975). Die Plasmafiltrierung ist gleichbedeutend mit einem unspezifischen Entfernen aller wichtigen Plasmakomponenten.

Heute wird die Apherese definiert als Behandlungsverfahren, deren Therapieeffekt auf der extrakorporalen Elimination und Modulation pathogener Proteine oder Zellen des Blutes besteht.

Der Einsatz einer LDL-Apherese ist in Erwägung zu ziehen:

- bei homozygoter, familiärer Hypercholesterinämie mit funktioneller oder genetisch bedingter Fehlfunktion des LDL-Rezeptors und entsprechenden LDL-Cholesterinwerten > 500mg/dl
- bei Patienten mit symptomatischer KHK, deren LDL-Cholesterinwerte in den letzten drei Monaten mit maximaler medikamentöser und konservativer Therapie nicht unter 130 mg/dl absenkbar waren.
- bei Patienten mit voranschreitender KHK – symptomatisch oder durch bildgebende Untersuchungen belegt – und wiederholt erhöhten Lp(a)-Werten > 60 mg/dl, auch wenn der LDL-Cholesterinwert < 130 mg/dl sein sollte (Schettler et al. 2002, Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen 2000).

Alle für diese Arbeit verwendeten Methoden sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Autoren	Jahr	Verfahren	Vorteile	Nachteile
Thompson et al.	1975	Plasmapherese	Schnell, gute Filtration patholog. Substanzen	Unselektiv; Gefahr der Infektion, Blutung
Agishi et al.	1980	Kaskadenfiltration	Semiselektivität	Infektionsgefahr, niedrige Effektivität
Stoffel	1981	Immunadsorption	Selektivität, effektive Regeneration, wieder verwendbar	Aufwendiges Verfahren
<u>Klemm-Mayer</u> et al.	1983	Immunadsorption	Selektivität, effektive Regeneration, wieder verwendbar	Aufwendiges Verfahren
Wieland	1983	Heparin induzierte LDL-Präzipitation (HELP)	Selektiv, effektiv	Aufwendiges Verfahren
Nosé et al.	1985	Thermofiltration	Selektiv, effektiv	Aufwendiges Verfahren, Makromolekülverhalten unbekannt
Mabuchi et al.	1987	Dextransulfat-induzierte LDL-Adsorption	Selektiv, effektiv	Aufwendiges Verfahren
Schwarztkopff et al.	1988	Dextransulfat-induzierte LDL-Präzipitation/Kaskadenfiltration	Selektiv, effektiv	Aufwendiges Verfahren, kaum verfügbar
Bosch et al.	1993	LDL-Hämoperfusion	Selektiv, effektiv, technisch unaufwendig	Unbekannt

Tabelle 4: Übersicht zu verwandten Verfahren, jeweiligen Entwicklern und deren Erstbeschreibung

Prinzipiell unterscheidet man Vollblut- von Plasma-behandelnden Verfahren. Die weitere Differenzierung der Behandlungsformen ergibt sich aus deren Selektivität in der Abscheidung von Proteinen.

1.3.3.1 Doppelmembranfiltration / Thermofiltration

Bei diesem Verfahren besteht keine Notwendigkeit einer Substitutionslösung. Nach Trennung des Plasmas von Blutzellen, wird Plasma durch einen zweiten Hohlfaserfilter geleitet (Porengröße ca.20nm). Da die Größe des LDL-Cholesterinpartikels $\geq 20\text{nm}$ ist, besteht keine Durchlässigkeit für Cholesterin. Die Reduktionsrate für LDL beträgt 50-80%. Allerdings besteht eine Unspezifität, da HDL, Fibrinogen, Immunglobuline, Komplement und Albumin ebenfalls entfernt werden.

Die Effizienz des Verfahrens variiert, da

- einerseits die Porengröße nicht genau konstant ist, so dass entsprechend der Verteilung auch eine Anzahl kleinerer Poren vorhanden ist, die den Durchtritt von HDL nicht erlauben
- andererseits sich während der Behandlung durch Anlagerung verschiedener kleiner Eiweißmoleküle eine Sekundärmembran ausbildet, die die Effizienz der Behandlung mit zunehmender Dauer reduziert (Langer 2004).

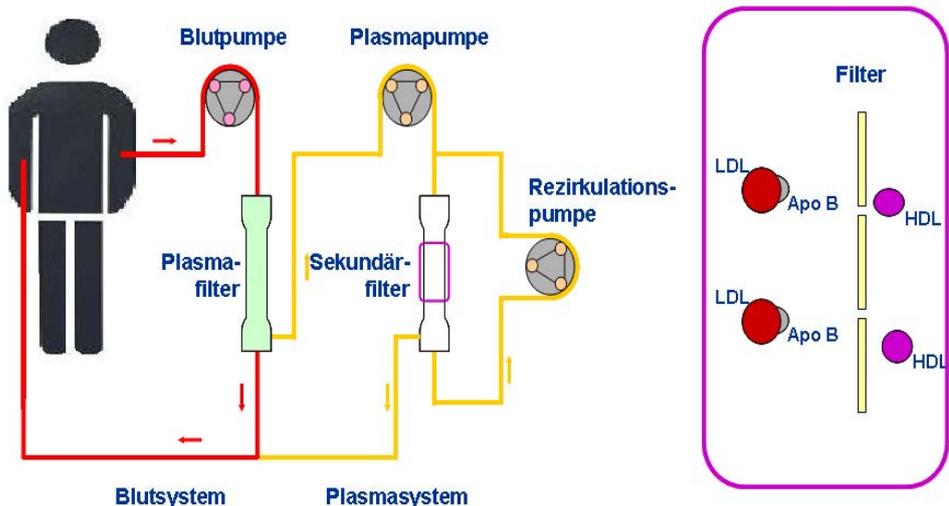


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Doppelmembranfiltration modifiziert nach B.Braun®

Die unerwünschten Nebenwirkungen sind gering und äußern sich in Hypotension, Hypoglykämie und venösen Blutungen nach Behandlung.

1.3.3.2 Immunadsorption

International besteht z. Zt. kein eindeutiger Konsens zur Definition des Begriffes Immunadsorption. Unter Immunadsorption versteht man klinisch die Bindung immunologisch aktiver Moleküle an immobilisierte Aminosäuren, Peptide oder Proteine (Riegel 1999). Die auf Adsorption basierenden Verfahren entfernen entweder bestimmte Proteinklassen oder spezifisch einen pathogenen Antikörper. Verfahrenstechnisch wird umgekehrt auch die LDL-Bindung an Anti-Apoprotein-B-Antikörper als LDL-Immunadsorption bezeichnet.

Nach Primärtrennung wird das Plasma durch eine Sepharosesäule geleitet, in der LDL-Antikörper kovalent gebunden sind, die durch Antigen-Antikörperbindung LDL-Cholesterin fixieren. Nach Sättigung einer Säule wird die Antigen-Antikörperbindung durch Glycin gelöst. Die Spülung mit phosphatgepufferter isotoner Kochsalzlösung stellt den ursprünglichen Zustand wieder her. Die regenerierten Säulen werden sterilisiert und können für ca. 50 Behandlungen wieder verwendet werden.

Die Reduktion anderer Plasmaproteine durch die Immunadsorption liegt im Bereich von 7-15%. Bei den in Deutschland üblicherweise zur Anwendung kommenden Säulen wurde keine Abschilferung von Antikörpern, die aus dem Schaf gewonnen wurden, beobachtet. Mindere Qualität der Säulen kann beim Patienten zur Entwicklung von Antikörpern gegen Schaf-IgG führen.

Als schwerwiegende, unerwünschte Wirkungen wurden Schüttelfrost, Flush, Hypokalzämie und technische Probleme beschrieben (10-13%) (Riegel 1999).

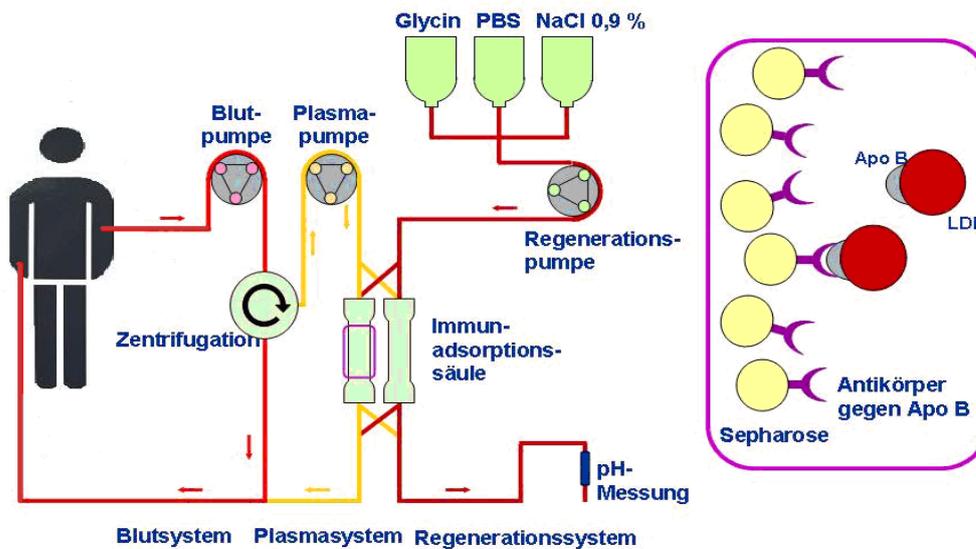


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Immunadsorption modifiziert nach B.Braun®

1.3.3.3 Dextranulfat-Adsorption

Dextranulfat ist stark negativ geladen und adsorbiert das positiv geladene LDL-Cholesterin. Dextranulfat ist an Zellulose gebunden. Nach Primärtrennung des Plasmas vom Blut wird LDL-Cholesterin an das Dextran in der zweiten Säule gebunden. Nach Sättigung erfolgt die Freispülung des LDL-Cholesterins von Dextran durch 4,1%ige Kochsalzlösung. Die Bindungskapazität der Säule wird nahezu vollständig wieder hergestellt (Riegel 1999).

Die unspezifische Absenkung anderer Serumproteine liegt zwischen 5 und 10%. Dies gilt insbesondere für Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren VIII, XI und XII. Bei einer Elimination von mehr als 70ml Plasma /kg KG können Absenkungen der Gerinnungsfaktoren klinisch relevant werden; Folge wäre eine verlängerte Blutungszeit. Eine weitere potentielle Gefahr stellt die Abschilferung von Dextranulfat dar, was eine Aktivierung der Gerinnung und unerwünschte inflammatorische Reaktionen zur Folge haben könnte (Riegel 1999).

Unerwünschte Wirkungen haben einen Anteil von 3-6% und äußern sich in Hypotonie, Migräne und technischen Problemen. Bradykinin steigt unter Dextranulfat-Adsorption an, da die stark negative Ladung des Dextranulfats zu einer Kontaktaktivierung führt. Bei Patienten mit gleichzeitiger ACE-Hemmer-Behandlung könnte dies relevant werden. Hypotonie, Bronchospasmen und Flush wären die Folge.

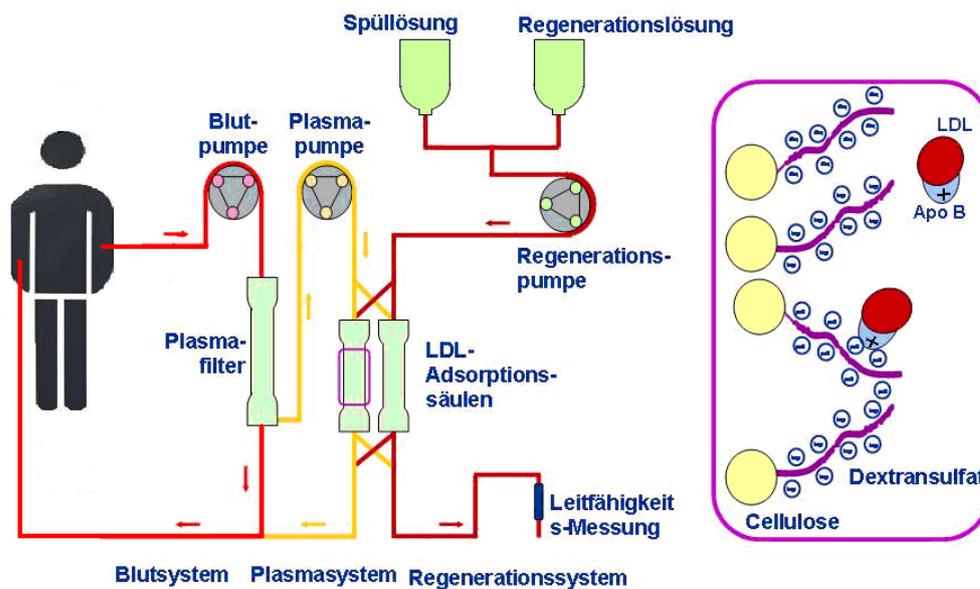


Abbildung 5: Schema der Dextranulfatadsorption modifiziert nach B.Braun®

1.3.3.4 Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.)

Die Apo-Lipoprotein-B-Fraktion des LDL-Cholesterins nimmt bei niedrigem pH-Wert eine stärker positive Ladung an. Das ausgeprägt negativ geladene Heparin induziert dann eine Präzipitation. Es entstehen große LDL-Heparin-Fibrinogen-Komplexe. Nach Primärtrennung vom Blut wird dem Plasma Natriumacetat und Heparin im Überschuss zugegeben. Der pH-Wert sinkt auf 5,1 ab. Das Präzipitat wird durch Filter aus dem Plasma entfernt. Im Anschluss wird das überschüssige Heparin adsorbiert. Eine nachgeschaltete Bikarbonatdialyse justiert den pH-Wert des Plasmas auf 7,4 zurück. Die Erniedrigung anderer Plasmaproteine erfolgt für Fibrinogen zu 50%, Plasminogen zu 50% und AT III zu 25%. Die übrigen Plasmaproteine werden um 5-15% erniedrigt. Unerwünschte Wirkungen sind zu etwa 3% Schwindel, Hypotonie, Schüttelfrost und Brennen der Augen (Riegel 1999).

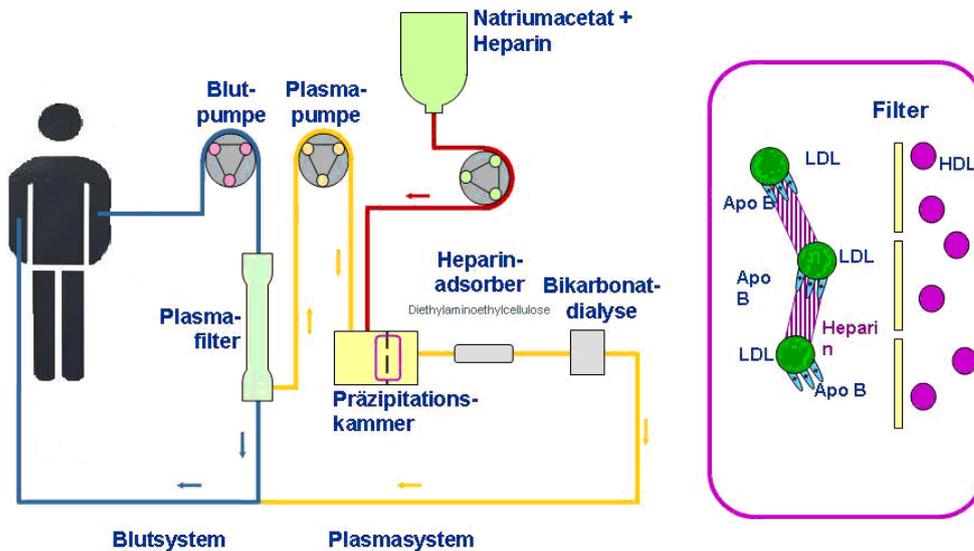


Abbildung 6: Schema der H.E.L.P. (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation) modifiziert nach B.Braun®

1.3.3.5 Direkte Adsorption von Lipiden (DALI)

Dieses System eliminiert im Gegensatz zu den Plasma-behandelnden Verfahren LDL-Cholesterin und Lp(a) direkt aus dem Vollblut. Ein immobilisiertes Polyacrylatgel dient als Adsorber; die LDL-Körperchen binden mit dem integralen Bestandteil Apolipoprotein B, welcher positiv geladen ist, an das Polyacrylamid im Adsorber, welches negativ geladen ist. Die Antikoagulation wird mit einem initialen Heparinbolus und anschließender Gabe von Zitrat durchgeführt. Komplementaktivierung und Leukozytenanstieg sind minimal. Die Effektivität der LDL-Reduktion ist größer als 60%, ebenso die Lp(a)-Elimination. Fibrinogen wird in geringerem Maß eliminiert.

Unklar ist bislang, ob Materialbestandteile in den Blutkreislauf gelangen können.

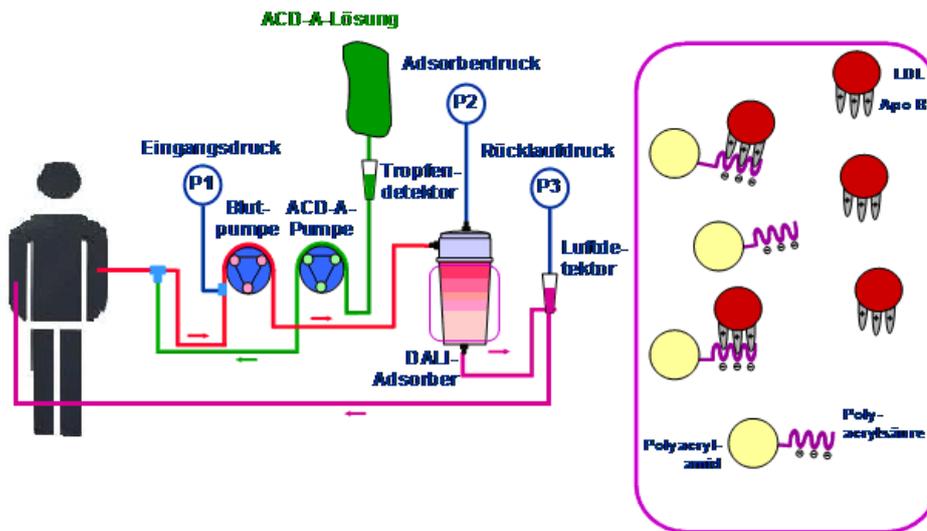


Abbildung 7: Schema der DALI (Direkte Adsorption von Lipiden) modifiziert nach B.Braun®

Hinsichtlich der Wirkungsweise sind alle Verfahren weitgehend vergleichbar und somit in der Lage, zwischen 60 und 80 % des LDL-Cholesterins im Laufe einer Behandlung aus dem behandelten Blut oder Plasma zu entfernen. Diese Therapieformen nehmen nicht nur positiven Einfluss auf das Lipidprofil und die rheologischen Eigenschaften des Blutes, sondern verbessern auch wesentlich die subjektiven klinischen Beschwerden und die ergometrische Belastbarkeit (Bosch et al. 2002, Bambauer et al. 2003). So reduzierte sich die Rate kardiovaskulärer Ereignisse beispielsweise durch die DALI®-Therapie von 0,48 auf 0,09 pro Patientenjahr (Bosch et al. 2006). Trotz der Therapieerfolge kommt es dennoch bei einem Teil der Patienten weiterhin zu einer Progression der kardiovaskulären Erkrankung, was zusätzliche LDL-unabhängige Mechanismen als Progressionsfaktoren vermuten lässt.

Umgekehrt führt der Kontakt extrakorporal zirkulierenden Blutes bzw. Plasma mit „Fremdstoffen“ (Schlauchsystem, Filter etc.) zu einer systemischen Reaktion (Bioinkompatibilität). Schettler et al. bewiesen, dass eine LDL-Apheresebehandlung zu einer Aktivierung anti-oxidativer Systeme in Granulozyten führt (Schettler et al. 2002). Klinisch können systemische Reaktionen des Körpers auf das Therapieverfahren als verfahrens-spezifische Nebenwirkungen beobachtet werden. Komplikationen der Lipidapheresebehandlung sind in 2,6 - 5% der Fälle beschrieben (Bosch et al. 1993, Bambauer et al. 1999). Als schwerwiegende Komplikationen wurden das Auftreten von Angina_pectoris-Beschwerden, Herzrhythmusstörungen und anaphylaktoiden Reaktionen, als weniger schwerwiegend das Auftreten von Kopfschmerzen, Spannungsgefühl der Extremitäten, Augenbrennen, Müdigkeit, Abgeschlagenheit u.a. dokumentiert. Das Auftreten der anaphylaktoiden Reaktionen konnte mit der Generierung von Bradykinin assoziiert werden (Koga et al. 1999). Die Ursachen anderer Nebenwirkungen sind bislang nicht oder nur unzureichend erklärt.

1.4 Ziele der Studie

Primäre Studienziele

- Todesursachen
- Auftreten von Endorganschäden

Sekundäre Studienziele

- Effizienz und Modalitäten der Therapie
- Abbruchrate
- Nebenwirkungen durch die Therapie
- Dauer der Hospitalisation
- Unabhängige Begleiterscheinungen

Die primären Ziele dieser Studie waren, zu erfassen, wie die Entwicklung von Endorganschäden unter LDL-Apheresetherapie voranschreitet, ob Patienten versterben und wenn ja weshalb. Zu diesen beobachteten Endorganschäden zählten wir die Progression einer Koronaren Herzkrankheit, die pAVK, das Ausbilden von neurologischen Defiziten wie TIA, PRIND oder Apoplex, die negative Entwicklung der glomerulären Filtrationsrate sowie eines arteriellen Hochdrucks und die Ausbildung von Myalgien.

Die Erfassung der Therapieeffizienz und ihrer Modalitäten, ihre Abbruchrate und deren Gründe, ihre Nebenwirkungen, ob maschinell oder physisch, und die Dauer der Hospitalisation durch die Therapie bilden die sekundären Studienziele.

Bislang gibt es nur wenige Daten, die die Effizienz, aber auch mögliche Komplikationen der Langzeitanwendung der Lipidapheresetherapie untersuchten (Bambauer et al. 1999, Koga et al. 1999, Jovin et al. 2000).

2. Methoden und Patienten

2.1 Patientencharakteristika

In dieser Arbeit wurden die klinischen Resultate und labortechnischen Ergebnisse von 38 Patienten des Apheresezentrums der Universitätsklinik Göttingens ausgewertet. Diese wurden gemäß der Richtlinien (Weizel 2009, Schettler et al. 2002) wegen einer schweren Hyperlipoproteinämie mit LDL-Apherese behandelt.

Eine Selektion des Patientenkollektivs fand nicht statt. Der Ausschluss erfolgte lediglich bei Verwendung eines anderen Verfahrens als in der Studie beobachtet und bei Einwilligungsunfähigkeit.

Alle Patienten willigten in den Einschluss in die Studie ein, respektive der gesetzliche Vormund bei den nicht volljährigen Studienteilnehmern.

2.1.1 Beobachtungszeitraum

Der untersuchte Zeitraum erstreckt sich über etwa 20 Jahre, beginnend mit dem 01.10.1985. Das gemeinsame Ende des Beobachtungszeitraumes wurde festgelegt für den 31.12.2005.

2.1.2 Patienten

Das Patientenkollektiv setzte sich zusammen aus 17 Frauen und 21 Männern, also insgesamt 38 Patienten. Drei der weiblichen Patienten waren dabei zum Startzeitpunkt der Studie unter 18. Alle Patienten wurden diätetisch und mit lipid-senkender Therapie behandelt. Zusätzlich erhielten sie eine individuelle Begleitmedikation. Bei immerhin drei Patienten kam es jedoch zu einem Verzicht auf die Statingabe auf Grund von Unverträglichkeiten.

2.1.3 Ethikvotum

Aufbau, Methoden und Zielsetzung der Studie wurden von der Ethikkommission der Universitäts-Medizin Göttingen geprüft und unter der Referenznummer 25/11/04 angenommen.

Jeder in die Studie eingeschlossene Patient erfüllte die Bedingungen der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung in der Fassung vom 17. Januar 2006 (Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 2006).

2.2 Vorerkrankungen

An Vorerkrankungen in unserem Patientenkollektiv berücksichtigten wir den Myokardinfarkt, die Durchführung etwaiger Bypass-OP's, die Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, arteriellen Bluthochdruck, das Auftreten einer pAVK sowie einer Hyperurikämie.

2.3 Apheresetherapie

Verfahren	Verwendete Geräte	Hersteller
H.E.L.P.	Plasmat Secura® Plasmat Futura®	B Braun, Melsungen, Deutschland
DALI	DALI 750® DALI 1250®	Fresenius HemoCare Adsorber Technology GmbH St.Wendel, Deutschland
Doppelmembranfiltration (Thermofiltration, Kaskadenfiltration, MDF)	OctoNova® mit EC50®-Filter	Diamed, Köln, Deutschland Asahi, Japan
Dextransulfatadsorption (DSA)	Liposorber LA-15® Liposorber DL-75®	Kaneka Corporation, Osaka, Japan
Immunadsorption (IA)	Life 18® Therasorb®	Plasma Select, Teterow, Deutschland Therasorb, Unterschleissheim, Deutschland

Tabelle 5: Übersicht zu in dieser Arbeit verwendeten Verfahren und Geräten

Die Entscheidung für eines der jeweiligen Behandlungsverfahren wurde an Hand der Vorerkrankungen des Patienten, der Verträglichkeit und der jeweiligen Verfügbarkeit des Verfahrens gefällt. Ebenso war davon der Behandlungszyklus abhängig, welcher entweder wöchentlich oder jede zweite Woche stattfand.

Als Apherese-relevante Daten wurde die Anzahl der Behandlungen, ihre Nebenwirkungen, Zwischenfälle und Abbrüche erfasst.

Die LDL-Apherese wurde durchgeführt durch eine Punktion einer vorher chirurgisch angelegten Fistel zwischen Arteria ulnaris/ radialis und Vena cephalica.

Das Behandlungsvolumen wurde vor jeder Behandlung berechnet anhand von Körpergewicht und angenommenem zirkulierenden Plasmavolumen. Die durchschnittliche Behandlungsmenge betrug Ausgenommen davon ist das DALI-Verfahren, welches konträr zu den anderen Behandlungsmethoden mit Vollblut arbeitet und auf die Plasmaseparierung verzichtet.

2.4 Endpunkte

Primäre Endpunkte waren das Auftreten eines Myokardinfarktes, eines Apoplex, einer transienten ischämischen Attacken (TIA) oder eines prolongierten ischämischen neurologischen Defizits (PRIND), die Amputation einer Extremität bedingt durch Fortschreiten einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz der Nieren infolge einer Nierenarterienstenose sowie der Tod infolge eines kardiovaskulären Ereignisses. Als kombinierten Endpunkt werteten wir das Eintreten eines der vorgenannten Ereignisse innerhalb des Therapiezeitraums.

2.4.1 Nachweis der primären Endpunkte

Ein Myokardinfarkt wurde nachgewiesen durch entsprechende EKG- und Erhöhung der Laborparameter Troponin I, Troponin T und CK-MB, eine Herzechokardiographie mit sichtbaren, bisher nicht dokumentierten, Wandbewegungsstörungen (WBST) sowie der Durchführung eines Linksherzkatheters und Kontrolle der Ejektionsfraktion (EF) (Rieber et al. 2005).

Den Eintritt eines neurologischen Ereignisses evaluierten wir durch Dokumentation der Dauer und klassifizierten sie dementsprechend als

- Transitorische ischämische Attacke (TIA), bei welcher kurzfristige reversible neurologische Ausfälle auftreten, die sich innerhalb von 24 Stunden zurückbilden.
- Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND), bei dem es zu einer vollständigen Rückbildung neurologischer Auffälligkeiten über mehr als 24 Stunden kommt.
- Apoplex, der komplette Hirninfarkt, bei dem es nur zu einer partiellen oder fehlenden Rückbildung der neurologischen Defizite kommt (Janssen 2007).

Bei allen Patienten wurde routinemäßig einmal pro Jahr eine Doppler-Ultraschalluntersuchung der extrakraniellen Zerebralarterien als auch der Extremitätenarterien durchgeführt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde berechnet nach Marwick (2003).

Plaques der Carotiden wurden ebenso erfasst wie signifikante Stenosen, welche eine Lumeneinengung von mindestens 70% aufweisen mussten, um als solche zu gelten. Stenosen wurde erfasst per Doppler-Sonografie, Doppler-Druck-Index (Ankle-Brachial-Index) und farbcodierter Duplex-Sonografie der Extremitätenarterien.

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und damit das mögliche Eintreten einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz wurde durch stete Kontrolle per Laborparametern und MDRD-Formel durchgeführt.

2.4.2 Sekundäre Endpunkte

Zu den sekundären Endpunkten zählten wir, auf das Herz bezogen, die Notwendigkeit einer Koronarangiographie, einer perkutanen transluminären Koronarangiographie (Stent-PTCA) oder einer Bypassoperation (ACVB-OP). Zur Verlaufsbeurteilung der kardialen Belastbarkeit und Funktion dienten die erreichte Wattzahl beim Belastungselektrokardiogramm sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei der Echokardiographie.

Für den Gefäßbereich stellte die Verschlechterung einer bereits bestehenden, bzw. das erstmalige Auftreten einer pAVK einen sekundären Endpunkt dar. Auch über Neurodopplersonografie aufgefallene Gefäßverengungen gingen in unsere Bewertung mit ein.

Ähnlich verfahren wir für die Parameter der Niere; hier werteten wir das Auftreten oder die Verschlechterung einer Niereninsuffizienz als inzidentales sekundäres Schadensereignis. Leitwert zur Beurteilung bildete hier die Kreatininclearance nach MDRD-Formel:

$$\begin{aligned} eGFR(\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2) &= \\ &= 186 \times (S_{Cr})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ falls weiblich}) \times (1,210 \text{ falls schwarze Hautfarbe}) \\ &= \exp(5,228 - 1,154 \times \ln(S_{Cr}) - 0,203 \times \ln(\text{Alter}) - (0,299 \text{ falls weiblich}) + (0,192 \text{ falls schwarze Hautfarbe})) \end{aligned}$$

2.4.2.1 EKG

Zur Ableitung eines EKG's wurde ein Standard-12-Kanal-EKG verwand.

2.4.2.2 Koronarangiographie

Die Koronarangiographie wurde durchgeführt, wenn typische klinische Beschwerden, entsprechende Laborwerte oder EKG-Veränderungen auftraten (Campbell et al. 1998).

Anhand der aufgetretenen Stenosen, welche als solche gewertet wurde, wenn eine Gefäßverengung über 70% vorlag, wurde bei den Patienten zwischen einer 1,2 oder 3-Gefäßkrankheit unterschieden. Patienten ohne oben beschriebene Symptome erfuhren keine koronarangiographische Untersuchung.

2.4.2.3 Doppler-Ultraschall

Jeder Patient wurde routinemäßig einer jährlichen echokardiographischen Untersuchung des Herzens sowie eine Ultraschalluntersuchung der hirnversorgenden Zuflusswege – Arteriae carotes externae, Arteriae carotes internae, Arteria basilaris - unterzogen.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde berechnet entsprechend den Vorgaben von Marwick(2003). Plaquebildungen der Carotiden klassifizierten wir wie von Nordestgaard et al. bereits 2003 beschrieben. Ebenso signifikante Stenosen mit einer Gefäßlumenreduktion von 70% und mehr.

Mit Doppler-Ultraschall und der Bestimmung des Doppler-Druck-Index (ankle-brachial-index) sowie zusätzlich farbcodierter Duplex-Sonographie wurden die Patienten auf Stenosen der Extremitätenarterien untersucht (Wilde et al. 2005, Birrer 2007).

Der Nachweis einer KHK und entsprechender Wandveränderungen der Koronarien wurde mittels Koronarangiographie gestellt. Diese wurde durchgeführt, wenn sich bei einem Patienten eine entsprechende Klinik, wie z.B. Angina-pectoris-Beschwerden, Laborwerterhöhungen oder verdächtige EKG-Befunde einstellten. Bei signifikanten Stenosen, was gegeben war bei einer Einengung des Gefäßlumens um >70%, wurden die Patienten eingeteilt in eine 1,2 oder 3-Gefäß-KHK. Patienten. Patienten ohne die entsprechenden oben genannten Symptome erhielten keine Koronarangiographie.

2.5 Effizienzanalyse

Die Effizienz der LDL-Apherese wurde durch die Bestimmung der folgenden Laborparameter vor und nach jeder einzelnen Behandlungssitzung ermittelt: Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL, und Triglyceride. Die Prä- und Post-Apheresewerte von Lp(a) wurden lediglich ermittelt, wenn bei einem Patienten entsprechende Abweichungen der Normwerte aus den Voruntersuchungen bekannt waren.

Die Blutentnahme wurde direkt vor Beginn und nach Ende der Apheresesitzung vorgenommen. Die prozentuale Reduktion des Cholesterins wurde aus den Vor- und Nach-Behandlungswerten wie folgt errechnet: $(\text{Vor-Behandlungswert} - \text{Nach-Behandlungswert}) / \text{Vor-Behandlungswert}$ multipliziert mit dem Faktor 100.

Der durchschnittliche Cholesterinwert wurde bestimmt über die Methode nach Friedewald et al. und wie bereits beschrieben: Durchschnittlicher LDL-Cholesterinwert = $b + 3,78 \cdot (a - b) / x$, wobei „a“ der Nach-Behandlungswert und „b“ der Vor-Behandlungswert des LDL-Cholesterins der stattgefundenen LDL-Apheresebehandlung ist. „x“ gibt hier den Behandlungsintervall in Tagen an (Friedewald et al. 1972).

2.6 Nebenwirkungen

Jedes einzelne Therapieprotokoll wurde im Nachhinein erneut überprüft in Hinblick auf das Auftreten von Nebenwirkungen während einer Behandlungssitzung.

Es wurde unterschieden zwischen schweren, lebensbedrohlichen und nicht lebensbedrohlichen Nebenwirkungen.

Zu den lebensbedrohlichen Nebenwirkungen zählten Allergische Reaktionen, Schock und Dyspnoe. Die nicht lebensbedrohlichen Nebenwirkungen waren Missempfindungen wie Brennen und Jucken, Tachykardien, Hypotension, Schwindel, geringgradige Blutungen sowie Husten.

Zusätzlich wurden auch technische Probleme oder Ausfälle mit in die Auswertung einbezogen. Hierzu zählten wir Softwareprobleme der Geräte, Punktionsprobleme, Probleme mit/durch Filter, Fehlalarme durch die Geräte, insuffizienten Blut-/Plasmafluss und Gerinnungsreaktionen.

2.7 Ursachen des Therapie-Endes

Alle Therapieabbrüche wurden protokolliert und ausgewertet.

2.8 Statistik

2.8.1 Verwendete Software

Die zur statistischen Berechnung und grafischen Darstellung gewählten Computerprogramme waren StatSoft, Inc. (2007). STATISTICA® für Windows (Software-System für Datenanalyse) Version 8.0. und Microsoft® Office Excel 2003 (11.6355.6360) SP1.

2.8.2 t-Test

Der t-Test bezeichnet eine Gruppe von Hypothesentests, welcher es ermöglicht Hypothesen über Erwartungswerte verschiedener Grundgesamtheiten zu berechnen.

2.8.3 Odds-Ratio

Die Odds-Ratio ist ein Begriff der beschreibenden Statistik und ermöglicht es ein Chancenverhältnis darzustellen. Mit ihm ist es möglich zwei Werte zu vergleichen und eine Aussage über Stärke eines Zusammenhangs zwischen beiden zu treffen.

2.8.4 Kaplan-Meier-Schätzer

Diese Methode kam in unserer Arbeit vor allem bei den Kurvendarstellungen zum Zuge, da es mit ihr möglich ist abzuschätzen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass ein Ereignis bei einem Patienten nicht eintritt.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische und anamnestische Daten

Da die individuelle Therapie eines jeden einzelnen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten begann ist die demografische Struktur des Patientenkollektivs bereits vorgegeben. Zum Ende der Studie betrug das Durchschnittsalter $57 \pm 14,74$ Jahre. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 3104 ± 1571 Tage.

Vorerkrankungen der Patienten, welche von uns erfasst wurden, waren arterieller Hypertonus, koronare Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkte (MI), Bypass-Operationen, Diabetes mellitus (DM), Hyperurikämie, das Auftreten einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) sowie eine Erhöhung des Lipoprotein(a).

Gesamtkollektiv	38
Eintrittsalter	$44,18 \pm 13,74$
Geschlecht (m:w)	21:17
Homozygote, familiäre Hypercholesterolämie	3/38 (7,9%)
Isolierte Hypercholesterolämie	27/38 (71,1%)
Gemischte Hyperlipoproteinämie	11/38 (28,9%)
Art. Hypertonus	30/38 (78,9%)
Diabetes mellitus	6/38 (15,8%)
Hyperurikämie	8/38 (21%)
Erhöhte Lipoprotein (a)-Spiegel	20/38 (52,6%)
Statintherapie	34/38 (89,5%)

Tabelle 6: Übersicht zu den Grunderkrankungen des Patientenkollektivs

Erkrankung vor Therapiebeginn	Anzahl unter ♂	Anzahl unter ♀	Gesamtanzahl n =38
MI	8 (21%)	4 (10,53%)	12 (31,58%)
Bypass-OP	4 (10,53%)	4 (10,53%)	8 (21%)
KHK*	12 (31,58%)	9 (23,68%)	21 (55,26%)
pAVK	2 (5,26%)	0 (0%)	2 (5,26%)

Tabelle 7: Übersicht zu den Vorerkrankungen des Patientenkollektivs

3.2 Effekte der LDL-Apherese auf das Herz

3.2.1 Myokardinfarkt

13 der eingeschlossenen Patienten wiesen vor Beginn der LDL-Apherese bereits ein Myokardinfarktereignis auf; bei den meisten von ihnen – sieben Patienten – kumulierte dies zu einer Verfassungskonstellation, die den Ausschlag für den Beginn einer LDL-Apheresetherapie gab.

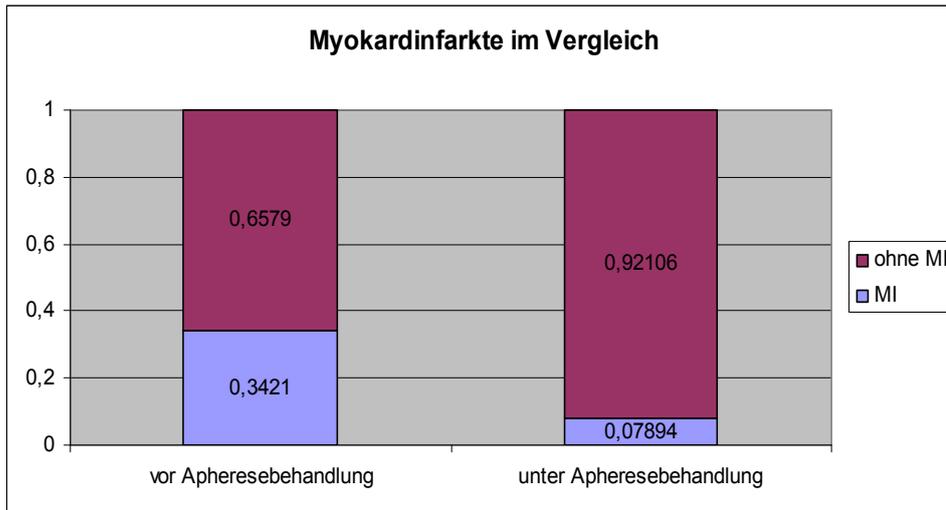


Abbildung 8: Auftreten von Myokardinfarkten im Vergleich vor und unter LDL-Apherese

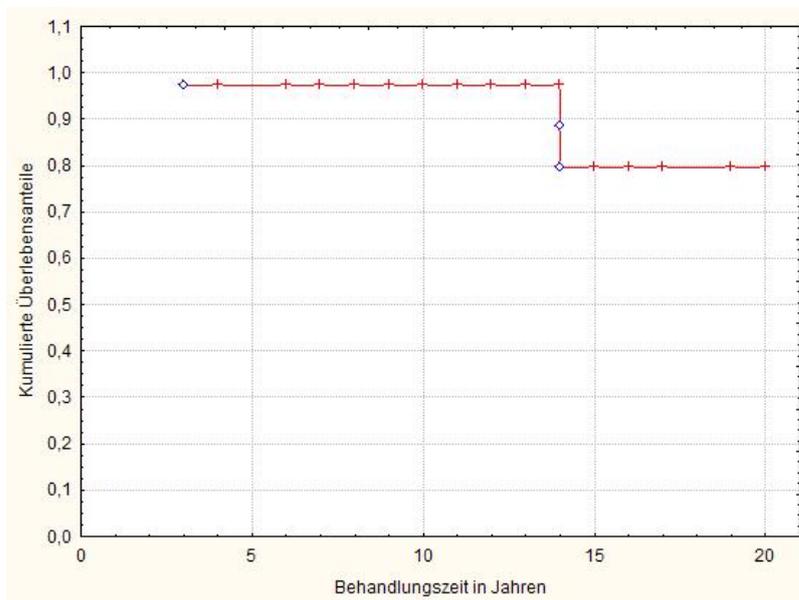


Abbildung 9: Myokardinfarkte unter 20jähriger LDL-Apherese

3.2.2 Koronarangiographie, Stent-PTCA und Bypass-OP

Die Indikation zu einer Koronarangiographie resultierte in unserem Kollektiv aus entsprechender AP-Symptomatik. Über den Beobachtungszeitraum hinweg, benötigten 23 unserer 38 Patienten eine Koronarangiographie.

Diese ergaben bei 13 von diesen 23 Patienten die Notwendigkeit einer Stent-PTCA. Bei den verbleibenden Patienten ergab sich hingegen in insgesamt sechs Fällen eine Verbesserung des Koronargefäßstatus. Ein Fortschreiten der Gefäßveränderungen ließ sich nur in 7 Fällen beobachten. Selbst diese progressiven Entwicklungen offenbarten sich im Untersuchungszeitraum oft als flusstechnisch irrelevante Wandveränderungen.

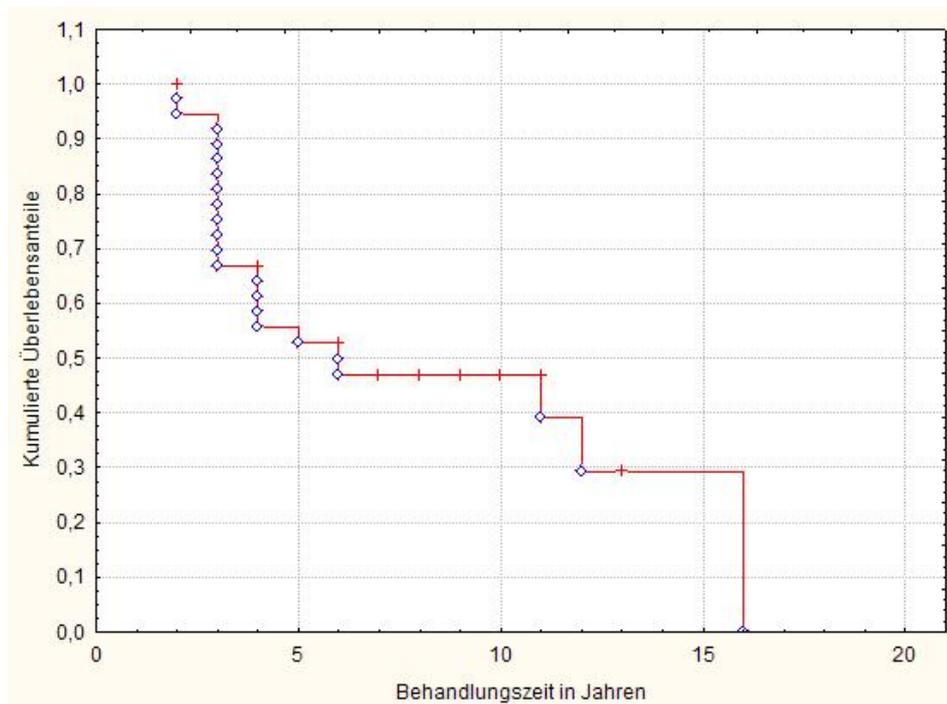


Abbildung 10: Notwendigkeit einer Koronarangiographie unter 20jähriger LDL-Apherese

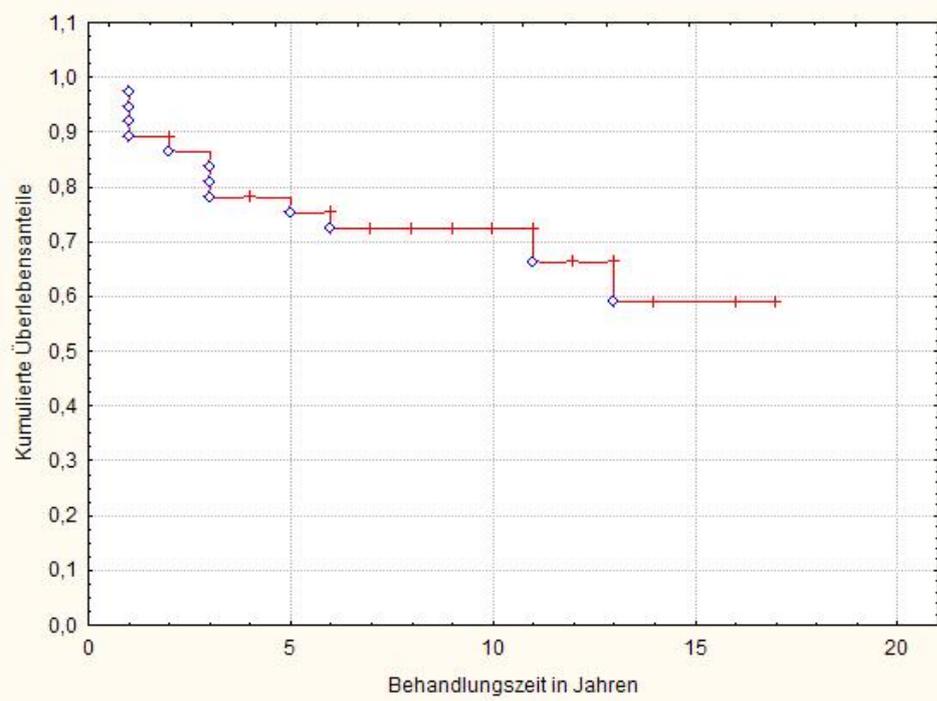


Abbildung 11: Notwendigkeit einer Stent-PTCA unter LDL-Apherese

Fünf der koronarangiographie-pflichtigen Patienten wurden unter Apheresetherapie mit einer Bypass-OP versorgt.

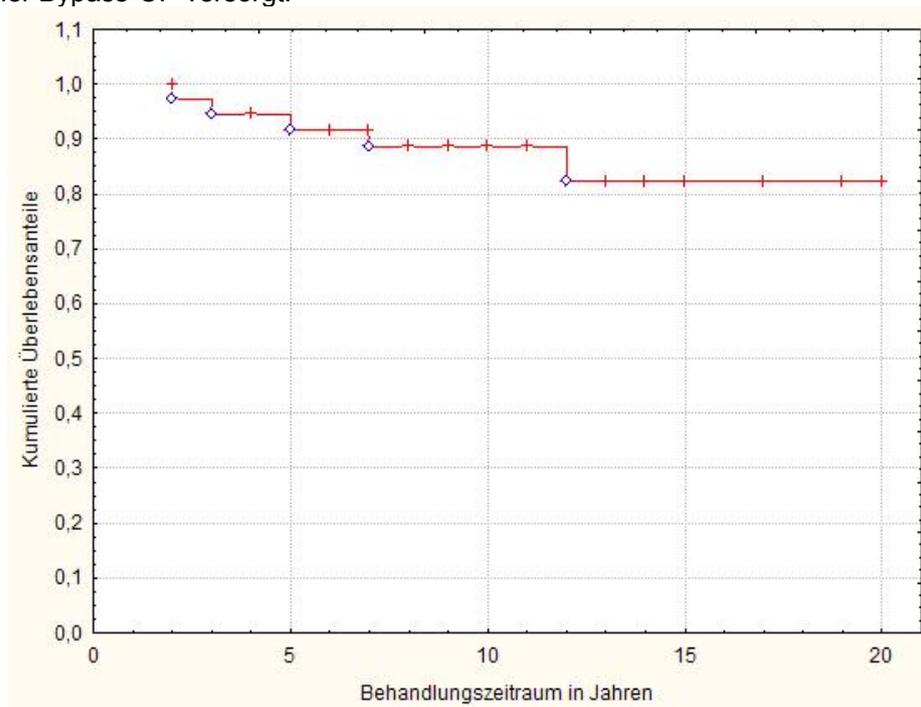


Abbildung 12: Notwendigkeit einer ACVB-OP unter LDL-Apherese

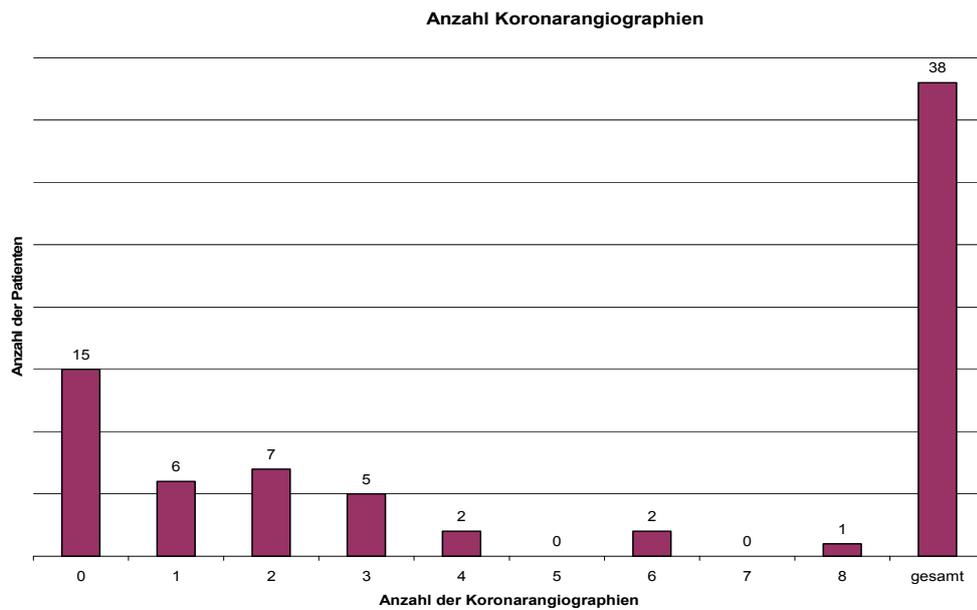


Abbildung 13: Koronarangiographiehäufigkeit pro Patient

3.2.3 Koronare Herz-Krankheit

Da sich bei zwölf Patienten des untersuchten Kollektivs weder vor noch während des Untersuchungszeitraumes eine Indikation für eine solche Untersuchung stellte, also auch das Fehlen entsprechender klinischer Symptome vorlag, gingen diese mit einer blanden Bewertung in die Auswertung ein. Auf die Berücksichtigung von Belastungs-EKG-Befunden wurde auf Grund ihrer zu geringen Sensitivität verzichtet (Dörr 2006).

15 von 38 Patienten wiesen zu Beginn der Studie keine für eine KHK typische klinische Symptome auf. Zum Ende des Beobachtungszeitraumes hatte sich diese Zahl auf 17 Patienten gesteigert.

KHK-Development

	Frauen ♀				Männer ♂			
	blande	1-G-KHK	2-G-KHK	3-G-KHK	blande	1-G-KHK	2-G-KHK	3-G-KHK
Beginn	7	3	4	5	9	3	4	5
Ende	9	0	5	5	9	4	3	5
Verschlechterungen	4				3			
Verbesserungen	3				3			

Tabelle 8: Entwicklung der KHK unter LDL-Apherese

3.2.4 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

Retrospektiv ließen sich nur 22 von 38 Patientenakten bezüglich der linksventrikulären Ejektionsfraktionen auswerten. Bei 10 zeigte sich eine Verringerung der Ejektionsfraktion. Die übrigen Patienten hatten auch zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch dieselbe Auswurfleistung wie zu Beginn der Therapie. Die nicht auswertbaren Fälle finden sich in Abb. 14 in der Säule „Gleichbleibend“.

Formatiert: Schriftart: (Standard) Arial

Formatiert: Schriftart: (Standard) Arial

Formatiert: Schriftart: (Standard) Arial

Formatiert: Schriftart: (Standard) Arial

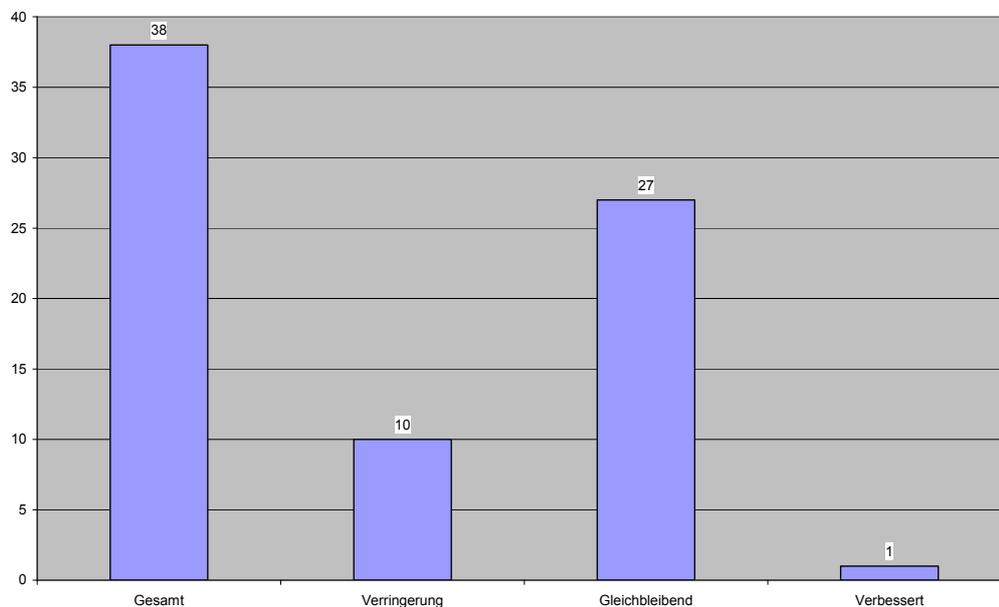


Abbildung 14: Entwicklung der Ejektionsfraktion unter LDL-Apherese

3.3 Effekte der LDL-Apherese auf das ZNS

3.3.1 Auftreten von TIA, PRIND oder Apoplex

Unter Behandlung erlitt keiner der behandelten Patienten einen Apoplex oder ein Prolongiertes Ischämisches Neuronales Defizit (PRIND). Eine Patientin war allerdings, während einer Koronarangiographie im vierten Jahr unter Apheresetherapie, von einer TIA betroffen.

3.3.2 Duplex-Verlauf

Per Farbdoppler wurden die Hirn versorgenden Gefäße in regelmäßigen Abständen überwacht. Hierbei wurde besonders auf neu entstandene Lumenverengungen geachtet. Weiterhin wurden auch plaqueartige Wandverdickungen erfasst und vermerkt, welche eine Stenosevorstufe darstellen.

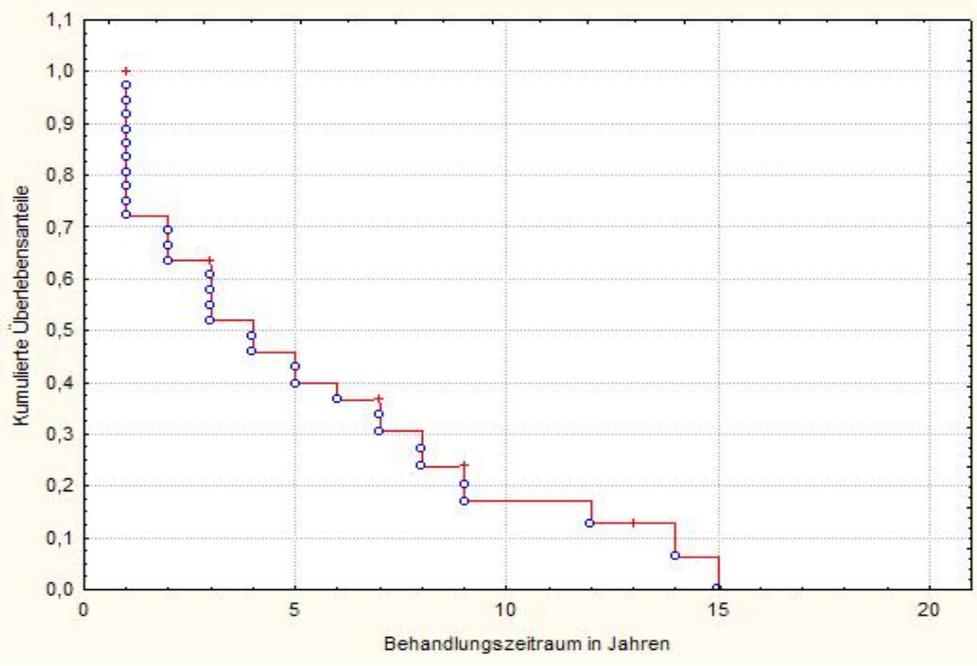


Abbildung 15: Plaquetbildung in Hirn versorgenden Gefäßen unter LDL-Apherese

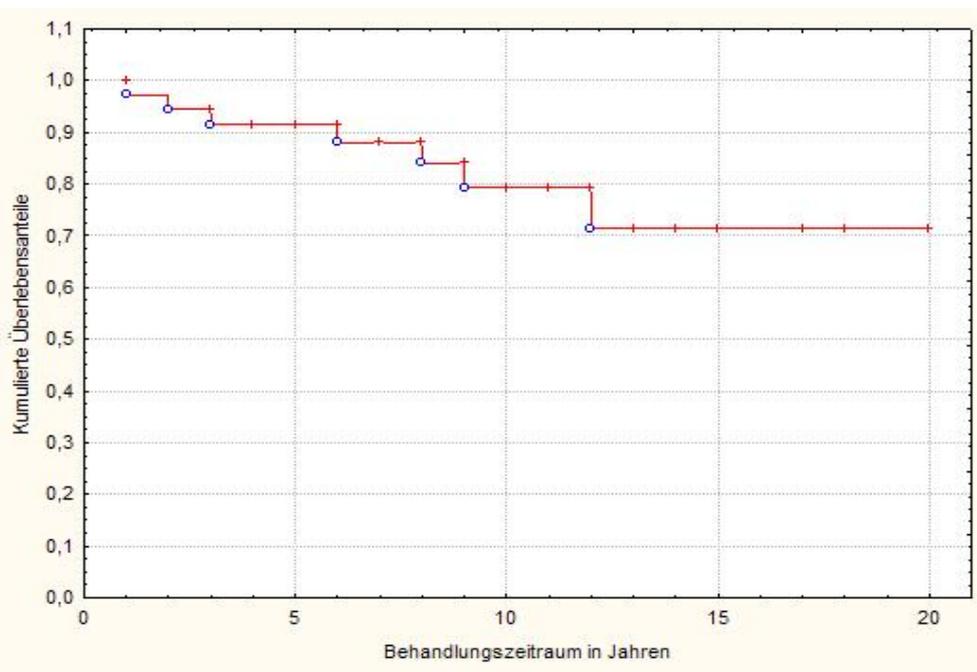


Abbildung 16: Stenosebildung in Hirn versorgenden Gefäßen unter LDL-Apherese

3.3 Effekte der LDL-Apherese auf die periphere Durchblutung

3.3.1 Amputation

Unter Apheresetherapie wurde es nur einmal bei einem männlichen Patienten notwendig eine Amputation vorzunehmen. In diesem Fall lag bei dem Patienten schon zu Apheresebeginn eine pAVK IV. Grades vor.

3.3.2 RI-Verlauf

Behandlungsjahr	1. Jahr	5. Jahr	10. Jahr	15. Jahr
ohne pAVK	29	22	9	2
pAVK 1	1	2	0	0
pAVK 2a	0	2	0	0
pAVK 2b	0	0	0	1
pAVK 3	0	0	0	0
pAVK 4	1	0	0	0
Unbekannt	7	5	2	1
Gesamt	38	31	11	4

Tabelle 9: pAVK-Stadien der Patienten nach 5, 10 und 15 Behandlungsjahren

Formatiert: Schriftart:
(Standard) Arial

Es kam bei sechs unserer Patienten zu einer nachweisbaren Progression der pAVK. Alle anderen Patienten entwickelten keine oder blieben in ihrem Stadium.

3.4 Effekte der LDL-Apherese auf die Nierenfunktion

Die Nierenfunktion wurde über die glomeruläre Filtrationsrate ermittelt, welche an Hand der vereinfachten MDRD-Formel zu bestimmen war (Levey et al. 1999).

Behandlungsjahr	GFR	n	p
0	85,9 ± 5,73	16	
5	101,41 ± 6,58	28	
10	86,93 ± 5,1	7	

Tabelle 10: Durchschnitts-GFR in ml/min/1,73m² nach 5 und 10 Behandlungsjahren

Formatiert: Schriftart:
(Standard) Arial

3.5 Kombinierte Endpunkte

Der kombinierte Endpunkt wurde beim Eintreten einer TIA, eines PRIND, eines Apoplex, eines Myokardinfarktes, der Dialysepflichtigkeit oder einer Amputation zu einem Zeitpunkt innerhalb der Behandlung positiv beschieden. Fünf der 38 Patienten erlitten solche Ereignisse. Davon waren drei Myokardinfarkte und eine Amputation

sowie eine TIA. Es kam nicht vor, dass ein Patient mehr als eines der für den kombinierten Endpunkt ausschlaggebenden Vorkommnisse vorwies.

Patientengeschlecht	Ereignis	Behandlungsjahr
♀	TIA	4
♀	Myokardinfarkt	14
♂	Myokardinfarkt	4
♂	Amputation	1
♂	Myokardinfarkt	14

Tabelle 11: Auflistung des Vorkommens eines kombinierten Endpunktes

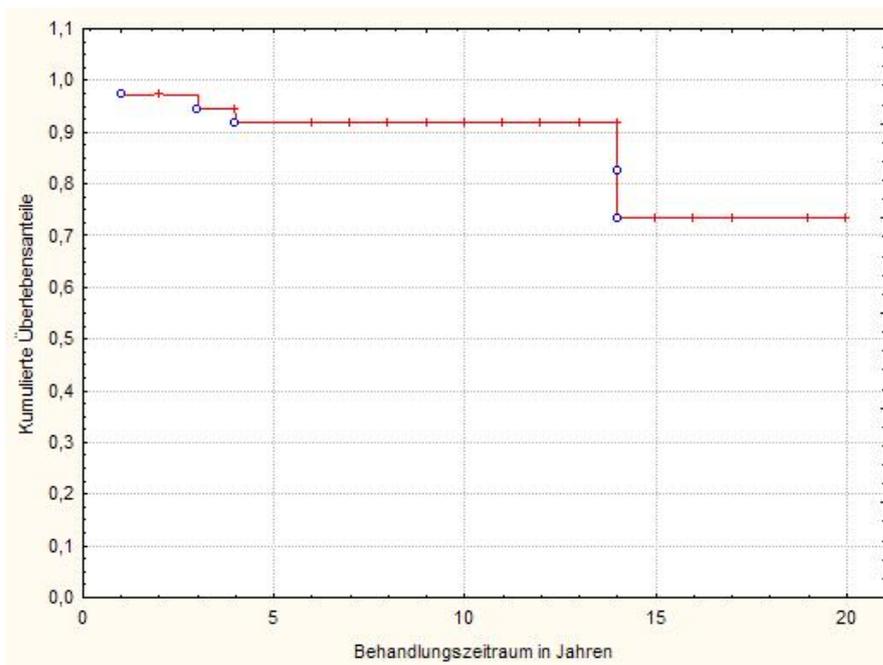


Abbildung 17: Auftreten des kombinierten Endpunktes unter LDL-Apherese

3.6 Effizienzanalyse

Die Effizienzanalyse erfolgte durch eine Bestimmung von LDL-Cholesterol, HDL und der Triglyceride vor und nach jeder einzelnen Behandlungssitzung. Zusätzlich wurden die Lp-(a)-Werte bei den Patienten bestimmt, bei welchen eine Erhöhung im Vorfeld diagnostiziert worden war. Die Blutentnahme erfolgte direkt vor und nach der LDL-Apherese.

Die prozentuale Reduktion der einzelnen Werte wurde durch die Differenz aus Vor-Apherese- und Post-Apherese-Wert multipliziert mit 100 bestimmt.

Der durchschnittliche Cholesterinwert wurde nach der Formel von *Friedewald et al.* bestimmt (Friedewald et al. 1972): *Durchschnittliches LDL-Cholesterin* = „Vor-Apherese-LDL-Cholesterin“ + 3,78 * („Nach-Apherese-LDL-Cholesterin“ – „Vor-Apherese-LDL-Cholesterin“) / „Behandlungsintervall in Tagen“

	HELP					
	Plasmat	Plasmat	DALI	DFPP	DSA	IA
	Secura®	Futura®				
Anzahl						
Behandlungen	6703	787	1344	1709	349	15
Auswertbare	6048	766	1082	1488	243	14
Behandlungen						
LDL-C	61,8±9,3	61,8±10,1	67,6±5,9	61,8±18,1	54,5±3,6	64,3±5,0
HDL-C	24,1±13,3	27,5±13,1	23,6±8,5	27,5±12,5	15,0±4,8	15,8±10,0
TG	63,0±10,8	62,1±14,5	62,5±14,1	51,4±12,9	61,9±10,6	35,1±14,4
Lp(a)	69,5±9,8	71,2±9,6	73,6±4,8	66,8±6,0	54,6±7,0	55,2±8,4

Tabelle 12: Prozentuale Absenkraten der Lipoproteine im Verfahrensvergleich

Die in Tabelle 12 aufgeführten Zahlen unterliegen diversen Einschränkungen der Aussagekraft; so haben die einzelnen Patienten individuell unterschiedlich viele Behandlungen mit unterschiedlichen Verfahren erhalten.

Im Umkehrschluss sind die Verfahren somit auf unterschiedlich viele Patienten angewendet worden. Die rein zufällige Zuordnung der Verfahren kann nicht angenommen werden.

Die in Prozent angegebenen Absenkraten haben eine sehr unterschiedliche Bedeutung, da sie mit unterschiedlichen Startwerten einhergehen.

Die Studie und ihre Zahlen legen weiterhin nicht offen, ob es eventuell einen Zeiteffekt der Apherese oder einzelner Verfahren gibt, deren Vor- oder Nachteile erst bei angemessener Anwendungsdauer zum Tragen kommen.

3.7 Nebenwirkungsanalyse / Therapieabbruch

Lebensbedrohliche Geschehen wie ein Schock, anaphylaktische Reaktionen, Hyper- und Hypotension, Dyspnoe, Angina pectoris und Tachykardien führten zum sofortigen Abbruch der Therapiesitzung. Zusätzlich wurden auch leichtere Nebenwirkungen, wie etwa Kopfschmerz, Kältegefühl und Schwindel erfasst. Das Auftreten von Maschinenfehlern und Softwareproblemen wurde ebenfalls dokumentiert und von uns ausgewertet.

		HELP							
		Plasmat Secura®	Plasmat Futura®	DALI	DFPP	DSA	IA	Summe	
N		6703	787	1344	1709	349	15	10906	%
	Hypotension	52	5	5	9	2		73	0,67
	Dyspnoe	10			3			13	0,12
	Angina pectoris	5		1				6	0,06
	Tachykardie	1						1	<0,01
	Vasovagale Reaktionen/Kollaps	5		3	1			9	0,08
	Hypertension	34	9	5	21			69	0,63
	Anaphylaktische Reaktion	5			1	1		7	0,06
	Husten	7	2	1	3			13	0,12
	Schwindel	146	11	25	27	6		215	1,97
	Kopfschmerz						1	1	<0,01
	Schwere Diarrhoe						1	1	<0,01
	Parästhesien	12	1	10	2	1		26	0,24
	Diffuser Schmerz	68	3	8	9	1		89	0,82
	Erbrechen	14	2	2	7	2		27	0,25
	Blässe	1						1	<0,01
	Flush	1						1	<0,01
	Schwitzen	2		3	1	1		7	0,06
	Sehstörungen	6			2			8	0,07
	Kälteschauer	5		1	1			7	0,06
	Augenbrennen	2			3			5	0,05
	Muskelkrämpfe	8		3				11	0,10
	Juckreiz	8			2	2		12	0,11
	Summe (in %)	5,8	4,2	5,0	5,4	4,6	13,33	5,5	

Tabelle 13: Tabellarische Übersicht der physiologischen Nebenwirkungen der einzelnen Verfahren

	HELP		DALI	DFPP	DSA	IA	Summe	
	Plasmat Secura®	Plasmat Futura®						
N	6703	787	1344	1709	349	15	10906	%
Softwarefehler	22	3	5	8			38	0,35
Pumpenalarm	3			1			4	0,04
Druckverlust	3		1	2			6	0,06
Luft einschussalarm	5			3			8	0,07
Blutpumpenfehler	1		1				2	0,02
Präzipitatfilterfehler	51	8					59	0,54
Adsorberfehler	5						5	0,05
Vorspülungsproblem	19		1				20	0,18
AD ² ↑ - Fehler	123						123	1,14
ACDA – Alarm					1		1	<0,01
Gefäßpunktionsprobleme	69	4	22	16	6		117	1,07
Insuffizienter Blutfluss	16	1		3	2		22	0,20
Insuffizienter Plasmafluss	85	2		7			99	0,91
Koagulation im System	80	3		2			85	0,78
Transmembranöser Druckalarm	19	3	4	14			40	0,37
Blutleckalarm						2	2	0,02
Unklassifizierter Maschinenfehler	24	5	5	3			37	0,34
Summe (%)	7,83	3,68	2,90	3,45	2,58	13,33	6,2	

Tabelle 24: Tabellarische Übersicht der maschinellen Fehler/Ausfälle der einzelnen Verfahren

4. Diskussion

Die LDL-Apherese ist ein weithin anerkanntes Verfahren, um den Cholesterinspiegel bei Hyperlipoproteinämiepatienten aggressiv zu senken, welche bei diätetischer und medikamentöser Einstellung therapierefraktär blieben. Zwei japanische Multicenterstudien – LARS und L-CAPS – untersuchten die Auswirkungen der LDL-Apherese in Kombination mit cholesterinsenkenden Medikamenten in Bezug auf die Koronargefäße des Herzens. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass die Behandlung nicht nur die Progression der Atherosklerose stoppt, sondern sogar zu einer Regression selbiger führte (Koga et al. 1999).

Derzeit verfügbare Studien zur LDL-Apherese in Kombination mit lipidsenkender Pharmakotherapie sind nur sehr begrenzt verwertbar, da entweder ihr Patientenkollektiv sehr klein war, nur ein Aphereseverfahren untersucht wurde oder aber der beobachtete Zeitraum zu kurz war, um Langzeitauswirkungen dieser Behandlung beurteilen und bestätigen zu können. Diese Untersuchungen und ihr Gegenstand finden sich in Tabelle 12.

Die wenigen Studien, welche die Langzeiteffekte untersuchten, wie z.B. von Krebs et al. oder die Hokuriku-Studie, verwandten lediglich Angiographische- und Ultraschallverfahren zur Dokumentation der Auswirkungen (Krebs et al. 2004, Mabuchi et al. 1998).

Unsere Untersuchungen hingegen vereinen mehrere klinische Endpunkte ebenso, wie Surrogatparameter für Endorganschäden unter LDL-Langzeitapherese. Weiterhin ist festzuhalten, dass der von uns ausgewertete Zeitraum der längste bisher publizierte ist. Die Grenzen dieser Studie bestehen allerdings durch

- eine begrenzte, jedoch mit anderen LDL-Apherese-Studien vergleichbare, Patientenpopulation
- individuelle Behandlung eines jeden einzelnen Patienten mit verschiedenen Verfahren in unterschiedlichem Umfang und mit entsprechender medikamentöser Behandlung
- keine durchgängig möglich retrospektive Auswertung in einzelnen Fällen auf Grund inkompletter Datenlage.

	Author	Jahr	n	Beobachtungs- zeitraum in Monaten	LDL- Apherese- Methode	Endpunkte
Prospektiv	Mabuchi et al.	1998	130	72	DSA	Sterblichkeit, Koronareignisse, Achillessehndicke, Lipoproteine
	Bosch et al.	2006	158	60	DALI	Lipoproteine, Unverträglichkeitsreaktionen
Retrospektiv	Bambauer et al.	1999	120	72	DSA	Lipoproteine, Unverträglichkeitsreaktionen
	Koga et al.	1999	10	66	DSA, DFPP	Lipoproteine, neuronale Gefäßveränderungen
	Von Baeyer et al.	2000	3	168	MDF	KHK
	Takahashi et al.	2000	1	168	DSA	Lipoproteine, KHK
	Bambauer	2002	40	84,9 ± 43,2	DSA, DALI, IA	Lipoproteine, Angina pectoris, MI, Tod, PTCA, Apoplex, Unverträglichkeitsreaktionen
	Otto et al.	2004	34	63,6 ± 50,4	DALI	Lipoproteine, CRP
	Krebs et al.	2004	20	183	DALI, HELP, DSA, IMAL, MDF	Lipoproteine, KHK, MI, Atherosklerose, Blutdruck, Belastungs-EKG
	Masaki et al.	2005	18	117,6 ± 36	DSA	Überlebenszeit, kardiale Ereignisse, Koronarrevaskularisation

Tabelle 35: Übersicht über bisherige Veröffentlichungen

Da das unserer Studie zur Verfügung stehende Patientenkollektiv sehr begrenzt war, ist es nicht möglich die Ergebnisse ohne weiteres auf ein generelles Apheresepatientenkollektiv zu übertragen.

Anzumerken ist, dass unsere Untersuchung nicht berücksichtigte, ob bei den Patienten eine Hypertriglyceridämie vorlag.

Allerdings ist es uns gelungen die klassischen Risikofaktoren Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Nikotinabusus als verantwortlich für das Wiederauftreten von primären Endpunkten zu identifizieren. Ebenso konnten wir dies für Statinunverträglichkeit und Niereninsuffizienz im Stadium III oder höher belegen. Bisher konnte nur eine Studie von Masaki et al. nachweisen, dass ein Durchschnitts-LDL-Cholesterin von > 140 mg/dl einen möglichen Risikofaktor für die Entwicklung eines kardiovaskulären Endpunktes bei LDL-Apheresepatienten darstellt (Masaki et

| al. 2005). Um die statistische Aussagekraft zu erhöhen, sind jedoch weitere multizentrisch gewonnene Daten notwendig.

4.1 Methoden

Hinsichtlich Effizienz und Sicherheit waren HELP, DALI, DFPP und DSA vergleichbar. Schwere, lebensbedrohliche Ereignisse traten sehr selten auf. Die Tatsache, dass die meisten schweren Zwischenfälle bei den Verfahren HELP und DALI auftraten ist dem Umstand geschuldet, dass diese auch den größten Anteil am Gesamtvolumen der Behandlungen haben.

Auch wenn noch keine annähernd so große Anwendungsmenge für das neuere HELP Futura - Verfahren besteht, so scheint sich doch eine Verbesserung gegenüber dem Vorgänger Secura abzuzeichnen. Ob diese Tendenz sich jedoch bestätigen wird bleibt abzuwarten, bis größere Behandlungszahlen mit diesem Verfahren erreicht wurden.

Die Immunadsorption muss in dieser Analyse außen vor bleiben, da ihre Anwendung mit 15 Behandlungen zu gering gewesen ist, um eine sichere Aussage über sie treffen zu können.

4.2 Effekte der LDL-Apherese

Innerhalb der ersten Dekaden, nach Einführung der breiten therapeutischen LDL-Apherese-Anwendung, gab es viel versprechende Veröffentlichungen. Um so ernüchternder fiel eine Metaanalyse dieser Publikationen aus dem Jahre 2003 aus, welche alle Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, die länger als zwei Jahre in Behandlung waren und angiographischen Kontrolluntersuchungen unterzogen wurden, mit einbezog (Thompson 2003). Diese Daten legten den Schluss nahe, dass die LDL-Apherese zwar das Voranschreiten einer KHK effektiver aufhalte, als eine alleinige Pharmakotherapie, jedoch nur geringfügiger als angenommen einen Rückgang bewirke.

4.2.1 Kardiovaskuläre Schäden

In unserem eigenen Patientenkollektiv fanden wir eine ähnliche Datenlage. Da nur ungefähr bei der Hälfte der Patienten unter Therapie Indikationen vorlagen, eine Koronarangiographie durchzuführen und eine routinemäßige Durchführung indiskutabel war, fehlt ein entsprechender Teil an Datensätzen.

Patienten, welche keiner Koronarangiographie unterzogen wurden, wiesen jedoch weder klinische Symptome noch ergometrische Symptome einer kardialen Ischämie auf, so dass von einem nicht verschlechterten Status der Koronargefäße ausgegangen werden kann. Eine Verbesserung hingegen kann nicht ausgeschlossen werden, aber auch nicht belegt. So gesehen beschreiben also die Darstellungen den schlechtesten belegbaren Verlauf. Das es aber auch Regressionen geben muss legt die Tatsache nahe, dass es auch Patienten mit einer Verbesserung der LVEF gab. Somit stellen wir einen besseren Behandlungseffekt für die Patienten fest, als Krebs et al. dies in ihrer Untersuchung taten (2004). Soweit

erfassbar bestätigen aber unsere Daten die Ergebnisse der Hokuriku-Studie von Mabuchi et al. (1998).

4.2.2 Entwicklung der KHK

Bei der Auswertung myokardialer Ereignisse, unter Apherese fällt sofort die extreme Senkung der Anzahl selbiger auf. Es kam in unserem Kollektiv zu lediglich drei Infarktgeschehen, davon zwei bei Männern, jeweils im 14. und im 3. Behandlungsjahr, und bei einer Frau nach 14 Jahren. Vergleicht man dies mit dem Auftreten von Myokardinfarkten vor der LDL-Apheresetherapie - 34% vs. 8% - so zeigt sich eine signifikante Senkung des Auftretens dieses lebensbedrohlichen Ereignisses, seiner Folgen und Kosten. Dies wiederum lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Ursache für einen Herzinfarkt wie etwa die Entwicklung einer Atherosklerose positiv beeinflusst wird.

Betrachtet man sich die Zeitpunkte der durchgeführten Koronarangiographien so fällt auf, dass der überwiegende Anteil der Untersuchungen zu Beginn der Therapie durchgeführt werden, was den Rückschluss zulässt, dass Patienten im Laufe der Behandlung beschwerdefreier werden und sich entsprechende EKG-Nachweise nicht einstellen. Auch dies lässt vermuten, dass es zu keiner Progression der Atherosklerose kommt.

4.2.3 Auswirkungen auf das ZNS

In den Hirn versorgenden Gefäßen fanden wir zu Beginn der Apheresetherapie sowohl Plaques als auch Stenosen. Erstaunlicherweise ließ sich unter der Behandlung keinerlei Progredienz dieser Läsionen nachweisen. Eine Rückbildung bereits bestehender Schäden war nur selten zu beobachten und ist entgegen früherer Erwartungen nicht global nachzuweisen. Dies deckt sich mit Ergebnissen einer retrospektiven Studie von Koga et al. in der 11 Patienten über einen Zeitraum von fast acht Jahren begleitend untersucht wurden (Koga et al. 1999, Koga 2001).

Diese Ergebnisse veranlassen uns zu der Vermutung, dass die LDL-Apherese zwar in der Lage ist die Progression atherosklerotischer Läsionen aufzuhalten, jedoch nicht deren Entstehung abwenden kann. Weitere Untersuchungen von Koga et al und Opole et al erhärten diese Vermutungen, indem sie eine Verminderung der Arteriosklerose fördernden Faktoren durch die LDL-Apherese zeigen, wie z.B. Adhäsionsmolekülen oder immunmodulatorischen Proteinen (Opole et al. 2007, Koga 2005, Dihazi et al. 2008). Zum Nachweis dieser These sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig.

Weiterführende Arbeiten unserer Abteilung durch Dihazi et al. scheinen dies ebenso zu belegen (2008).

4.2.4 Periphere Durchblutung

Die von uns durchgeführten Gefäßuntersuchungen per Doppler und im B-Mode zeigten einen geringeren Ankle-Brachial-Index bei unseren Patienten gegenüber einem Normalkollektiv. Es ist unwahrscheinlich, dass die Notwendigkeit einer

Gliedmaßenamputation bei einem unserer Patienten auf ein Versagen der Apheresetherapie zurückzuführen ist. Dafür spricht, dass der Patient die Therapie schon mit einer pAVK IV. Grades begann. Allerdings war es unter Behandlung nicht möglich eine Rückbildung der pAVK zu erzielen. Wir schlussfolgern daraus, dass auch Patienten mit fortgeschrittener Gefäßschädigung von einer Apheresetherapie profitieren könnten. Für das Voranschreiten von Organschäden in peripheren Gebieten liegen derzeit keine Metaanalysen vor. Es ist aber zu mutmaßen, dass Ergebnisse aus dem Körperzentrum auf die Peripherie übertragbar sind.

4.2.5 Nierenfunktion

Auch wenn die MDRD-Formel erst unterhalb von 60 ml/min/1,73m² Körperfläche valide Werte liefert, entschieden wir uns zur Verwendung selbiger, da mit ihr bei eventuellen Niereninsuffizienzen eine genauere Überwachung der Patienten möglich ist.

Außerdem untersuchten wir unsere Patienten nicht routinemäßig auf das Vorliegen einer Nierenarterienstenose; eine weiterer Grund für das Verwenden der MDRD-Formel.

An Hand der Ergebnisse ist ersichtlich, dass die Patienten eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion innerhalb der ersten Behandlungsjahre erfahren. Diese sinkt anschließend aber wieder auf das Ausgangsniveau.

4.2.6 Kombiniertes Endpunkt

Zusätzlich untersuchten wir das Auftreten eines kombinierten Endpunktes und fanden hier das Vorliegen einer Reduktion der Risikowahrscheinlichkeit eines solchen von 7,9% pro Patient und Behandlungsjahr, drei Jahre vor Behandlungsbeginn, auf 0,026% pro Patient und Behandlungsjahr, nach Beginn der LDL-Apherese. Dies entspricht einer Senkung der Risikowahrscheinlichkeit um 99,67%.

Bosch et al. errechneten eine Minimierung der Wahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Schadensereignisse von 0,49, drei Jahre vor Therapiebeginn mit DALI, auf 0,09 bei einem Kollektiv von 18 Patienten und einer Durchschnittsbehandlungsdauer von 3,8 Jahren. Da wir mehr Endpunkte in unsere Auswertungen einbezogen ist also anzunehmen, dass das Hauptrisiko für Folgeschäden im kardiovaskulären Bereich liegt.

Übereinstimmend fanden auch wir eine Häufung von kardiovaskulären Ereignissen innerhalb der ersten drei Behandlungsjahre. Die aussagekräftigste Studie hierzu war die Hokuriku-Studie, welche prospektiv den Werdegang von 130 Patienten mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie untersuchte (Mabuchi et al. 1998). Von diesen Patienten wurde die eine Gruppe lediglich pharmakotherapeutisch und die andere Gruppe zusätzlich mit LDL-Apherese behandelt. In der LDL-Apherese-Gruppe betrug der Anteil von Patienten mit Koronarereignissen (MI, plötzlicher Herztod, ACVB-OP, Stent-PTCA) 10%; in der Gruppe welche lediglich pharmakotherapeutisch behandelt wurde lag der Wert bei 64%. Dies bedeutete eine Risikoreduzierung um 72% (Mabuchi et al. 1998).

4.3 Effizienzanalyse

Ähnlich dem Nebenwirkungsprofil der Verfahren verhält es sich mit ihrer Effizienz, es gibt keine relevanten Unterschiede in der Entfernung einzelner Lipoproteinanteile.

Wir gehen davon aus, dass sich das, auf den ersten Blick, bessere Wirkungsprofil der DALI-Methode mit zunehmender Behandlungsmenge auf das Niveau des H.E.L.P.-Verfahrens absenken würde.

Niedrigere Absenkraten des HDL mit dem DALI-Verfahren, wie die Untersuchungen von Bambauer et al. oder Bosch et al. nahe legen, konnten wir über unsere Ergebnisse nicht nachvollziehen (Bosch et al. 2006, Bambauer et al. 1999).

Ob es ein Nachteil ist, dass mit dem H.E.L.P. Futura – Verfahren auch ein höherer Anteil des HDL-Cholesterins entfernt wird, als in den anderen Verfahren, bleibt weiteren Studien zu entscheiden vorbehalten, da wir nicht untersucht haben, ob es sich dabei um inflammatorisches oder nicht-inflammatorisches HDL handelt.

Unsere Absenkraten der Triglyzeride hingegen fielen mit einem Plus von über zwanzig Prozent sehr viel besser aus, als in bisherigen Veröffentlichungen durch *Bosch* oder *Mabuchi et al.* beschrieben. Diese höheren Absenkraten sind in allen Verfahren – bis auf die DFPP – nachweisbar.

Die Absenkraten des Lipoprotein (a) mit dem DALI-Verfahren waren in unseren Therapien im Schnitt um 10% stärker, als bisher von Bosch et al. beschrieben. Auch die anderen von uns durchgeführten Aphereseverfahren weisen ähnlich hohe Werte auf (2006).

Auch in unserer Analyse sind, ähnlich bisherigen Veröffentlichungen, über das Immunadsorptionsverfahren keine gültigen Aussagen zu treffen, da die Anzahl an durchgeführten Behandlungen mit dieser Methode zu gering ist. Zwar sind nahezu deckungsgleiche Wirkungsgrade, wie bei den anderen Verfahren zu beobachten, doch lässt sich auf Grund der zu geringen Anwendungsanzahl in unserem Zentrum kein belastungsfähiger Vergleich anstellen.

4.4 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil sämtlicher verwandten Methoden ist mit nahezu durchgehenden Werten von < 1% sehr gering; jedoch zeichnet sich, trotz der Behandlungsfülle, kein Trend bezüglich einer klaren Überlegenheit einer Methode ab. Jede der vorhandenen Methoden hat ihre Vor- und Nachteile, mit denen auf individuelle Patientenbedürfnisse eingegangen werden kann.

So traten bei der Behandlungsmethode H.E.L.P. mit dem Gerät Plasmatec Secura® zwar geringfügig mehr Fälle von Hypotension auf, allerdings ist dies auch dem sehr viel höheren Anteil an der Gesamtbehandlungsmenge geschuldet. Das Nachfolgegerät Plasmatec Futura® scheint die Nebenwirkungsrate noch weiter gesenkt zu haben, für ein abschließendes Urteil sind hierzu jedoch noch höhere Behandlungszahlen nötig. Diese lagen auf Grund der kurzen Verfügbarkeit noch nicht vor.

Betrachtet man die aufgetretenen Maschinenfehler stellt man fest, dass es gehäuft Probleme auf Grund der Blutviskosität gab. Dies ist bei den Patienten durch häufig vorbestehende Nierenschädigung ein generelles Problem.

Auch eine ungenügende Blutverdünnung kann Ursache sein.

Die Punktion des Shunts ist auf die Menge der Behandlungen gesehen ein nicht häufiges, aber immer wieder kehrendes Problem.

Hier ist auch der gehäuft auftretende AD²-Druckalarm einzuordnen, welcher auftritt, wenn sich die arterielle Nadel an der Gefäßwand ansaugt.

Aus anderen Veröffentlichungen ist zwar zu entnehmen, dass diese Problematik bereits erkannt wurde, jedoch liegen bisher noch keinerlei Untersuchungen zu geeigneten Punktionstechniken und ihrem Nebenwirkungsprofil unter LDL-Apherese vor.

Diese Punkte zeigen, wie wichtig es ist eine solche Behandlung in dafür spezialisierten und qualifizierten Einrichtungen durchzuführen. Hier sollten die vorgenommenen Therapien in entsprechender Regelmäßigkeit und Anzahl erfolgen. Auch das Personal dieser Einrichtungen muss speziell auf die Bedürfnisse der Patienten und Behandlungsverfahren geschult sein. Nur dies garantiert langfristig eine gleich bleibende bis steigende Behandlungsqualität und Evaluierbarkeit.

Interessanterweise haben sich maschineneigene Probleme – wie etwa Softwarefehler – trotz Weiterentwicklung nicht gravierend verbessert.

Sehr selten war eine der aufgetretenen Nebenwirkungen lebensbedrohlich; hier bestätigen unsere Ergebnisse bisherige Veröffentlichungen von Bosch et al. (2006).

5. Zusammenfassung

10906 LDL-Apheresesitzungen mit den Verfahren H.E.L.P., DALI, MDF, Thermofiltration und DSA wurden durchgeführt. Diese wurden an 38 Patienten in unserer Abteilung zwischen Januar 1985 und Dezember 2005 durchgeführt.

Als primäre Endpunkte legten wir das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, TIA, PRIND, Apoplex, Myokardinfarkt, Gliedmaßenamputation Nierenversagen im Endstadium und schließlich den Tod fest. Diese Ereignisse wurden als einzelne und als kombinierte Endpunkte ausgewertet. Zusätzlich werteten wir den zeitlichen Verlauf der sekundären Endpunkte Koronarstatus, Status der extrakraniellen Arterien, linksventrikuläre Funktion, pAVK und der errechneten glomerulären Filtrationsrate, die Reduktionsrate der Lipoproteine und therapieassoziierter Nebenwirkungen aus.

Kardiovaskuläre Ereignisse wurden durch die Therapie von 7,9% pro Patient und Jahr vor Behandlungsbeginn abgesenkt auf 0,026%. Dies entspricht einer Senkung von >99,66%.

Nach 5 bis 15 Jahren LDL-Therapie verbesserte sich der Koronarstatus bei 0 – 22% und verschlechterte sich bei 10 - 31,8%, was eine Stent-PTCA oder eine Koronarbybypass-OP bei 13/38 Patienten (34,2%) erforderlich machte.

Zusätzlich zu klassischen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arteriellem Bluthochdruck und Nikotinabusus konnten wir Statinunverträglichkeit, eine cGFR<60 ml/min, gemischte Hyperlipoproteinämien und Lp(a)-Erhöhungen als atypische Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse identifizieren.

Die Reduktion der Lipoproteine und auftretende Nebenwirkungen waren bei allen angewandten Aphereseverfahren vergleichbar. Ebenfalls belegten alle Methoden ihre Sicherheit und ihre Eignung für Langzeittherapien.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Therapie mit der LDL-Apherese sehr effektiv ist und die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität auch in Langzeitanwendung reduziert.

Daraus ergibt sich, dass der langfristige Nutzen für den Erkrankten höher ist, als die Behandlungsrisiken, vorausgesetzt ein Behandlungszentrum mit entsprechender Behandlungserfahrung führt diese durch.

6. Literaturverzeichnis

Agishi T, Kaneko I, Hasuo Y, Hayasaka Y, Sanaka T, Ota K, Amemiya H, Sugino N, Abe M, Ono T, Kawai S, Yamane T (1980): *Double filtration plasmapheresis*. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 26, 406-11

Assmann G, Cullen P, Jossa F, Lewis B, Mancini M (1999): *Coronary heart disease: reducing the risk: the scientific background to primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. International Task force for the Prevention of Coronary Heart disease*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19, 1819-24

Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002): *Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study*. *Circulation* 105, 310-5

von Baeyer H, Scharfl M, Bimmermann A (2000): *Outcome of patients on long term low-density lipoprotein apheresis with membrane differential filtration: a case study in three patients 14 years on treatment*. *Ther Apher* 4, 386-94

De Backer G., Ambrosioni E, Borch-Johnson K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomson T, Wood D (2003): *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*. *Eur Heart J* 24, 1601-1610

Bambauer R (2002): *Low-density lipoprotein apheresis: clinical results with different methods*. *Artif Organs* 26, 133-9

Bambauer R; Schiel R; Latza R; Schneidewind J M (1999): *LDL-apheresis as long-term treatment in severe hyperlipidemia using differing methods*. *Asaio J* 45, 408-12

Bambauer R, Schiel R, Latza R (2003): *Low-density lipoprotein apheresis: an overview* *Ther Apher Dial* 7, 382-90

Berg A, Frey I, Baumstark MW, Halle M, Keul J (1994): *Physical activity and lipoprotein lipid disorders*. *Sports Med* 17, 6-21

Birrer M (2007): *Die Bestimmung des Ankle Brachial Index: ein zuverlässiges Diagnoseinstrument zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos*. *Schweiz Med Forum* 7, 254-258

Bosch T, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland HJ (1993): *Lipid apheresis by hemoperfusion: in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood*. *Artif Organs* 17, 640-52

- Bosch T, Lennertz A, Schenzle D, Dräger J; Direct adsorption of lipoproteins (DALI) study group (2002): *Direct adsorption of low-density lipoprotein and lipoprotein(a) from whole blood: results of the first clinical long-term multicenter study using DALI apheresis*. J Clin Apher 17, 161-9
- Bosch T, Gahr S, Belschner U, Schaefer C, Lennertz A, Rammo J; for the DALI Study Group (2006): *Direct adsorption of low-density lipoprotein by DALI-LDL-apheresis: results of a prospective long-term multicenter follow-up covering 12,291 sessions*. Ther Apher Dial 10, 210-8
- Bundesausschuss zu Untersuchungsmethoden (2006): *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung)*. Bundesanzeiger 2006, 2006. 226 158
- Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (2000): *Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden*. Deut Ärztebl 13, 865-868
- Campbell RW, Wallentin L, Verheugt FW, Turpie AG, Maseri A, Klein W, Cleland JG, Bode C, Becker R, Anderson J (1998): *Management strategies for a better outcome in unstable coronary artery disease*. Clin Cardiol 21, 314-22
- Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A (2006): *Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ, 332, 1115-24
- Dangas G, Mehran R, Harpel PC, Sharma SK, Marcovina SM, Dube G, Ambrose JA, Fallon JT (1998): *Lipoprotein(a) and inflammation in human coronary atheroma: association with the severity of clinical presentation*. J Am Coll Cardiol 32, 2035-42
- Dihazi H, Koziolok MJ, Söllner T, Kahler E, Klingel R, Neuhoff R, Strutz F, Mueller GA (2008): *Protein adsorption during LDL-apheresis: proteomic analysis*. Nephrol Dial Transplant 23, 2925-35
- Dörr R (2006): *Stabile Angina pectoris - Diagnostische Behandlungspfade im Vergleich*. Herz 31, 827-835
- Durant RH, Linder CW, Mahoney OM (1983a) *Relationship between habitual physical activity and serum lipoprotein levels in white male adolescents*. J Adolesc Health Care 4, 235-40
- Durant RH, Linder CW, Harkess JW, Gray RG (1983b) *The relationship between physical activity and serum lipids and lipoproteins in black children and adolescents*. J Adolesc Health Care 4, 55-60
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS (1972): *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge*. Clin Chem 18, 499-502

de Gennes JL, Touraine R, Maunand B, Truffert J, Laudat P (1967): *Homozygous cutaneo-tendinous forms of hypercholesteremic xanthomatosis in an exemplary familial case. Trial of plasmapheresis as heroic treatment.* Bull Mem Soc Med Hop Paris 118, 1377-1402

Greiser E, Joeckel KH, Giersiepen K, Maschewsky-Schneider U, Zachial M (1989): *Cardiovascular disease risk factors, CHD morbidity and mortality in the Federal Republic of Germany.* Int J Epidemiol 18, S118-24

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ (2004): *Implications of recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines.* Circulation 110, 227-239

Janssen A: Arterielle Verschlusskrankheiten (AVK) der Hirnarterie und Schlaganfall; in: *Innere Medizin 2008*, 14. Auflage; hrsg. v. Herold G u. a.; Herold-Verlag, Köln 2007, 743-748

Jovin I S, Taborski U, Müller-Berghaus G (2000): *Analysis of the long-term efficacy and selectivity of immunoabsorption columns for low density lipoprotein apheresis.* Asaio J 46, 298-300

Klemm-Mayer H, Sterry W, Borberg H (1983): *Plasma exchange therapy in dermatologic diseases. Review of literature and personal experiences in psoriasis vulgaris.* Z Hautkr 58, 1085-94

König D, Deibert P, Dickhuth HH, Berg A (2004): *Physical activity and dyslipoproteinemia.* MMW Fortschr Med 146, 34-7

Koga N (2001): *Effects of low-density lipoprotein apheresis on coronary and carotid atherosclerosis and diabetic scleredema in patients with severe hypercholesterolemia.* Ther Apher 5, 244-51

Koga N (2005): *Overview on LDL-apheresis in cardiovascular diseases.* Ther Apher Dial 2005 9, A39

Koga N, Watanabe K, Kurashige Y, Sato T, Hiroki T (1999): *Long-term effects of LDL apheresis on carotid arterial atherosclerosis in familial hypercholesterolaemic patients.* J Intern Med 246, 35-43

Koziulek MJ: Verfahren der Lipid-Apherese. Zitiert nach Inhaltsangabe des Vortrages (gehalten am 18.10.2005) in: *LDL-Apherese Symposium 2005 der Universitätsmedizin Göttingen*. 18.10.2005, o. Hrsg., o. Verl., o.O. 2005, 3

Krebs A, Krebs K, Keller F (2004): *Retrospective comparison of 5 different methods for long-term LDL-apheresis in 20 patients between 1986 and 2001.* Int J Artif Organs 27, 137-48

Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, Trenkwalder E, Santer P, Oberhollenzer F, Egger G, Utermann G, Willeit J (1999): *Role of lipoprotein(a) and*

apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. Circulation 100, 1154-1160

Langer U *Optimierung der Kapazität von Adsorbern für medizinische Zwecke mittels eines flexiblen Adsorbergehäuses.* Med. Diss. Aachen 2004

Lepor NE, Vogel RE (2001): *Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).* JAMA 285, 2486-2497

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999): *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.* Ann Intern Med 130, 461-470

Mabuchi H, Michishita I, Takeda M, Fujita H, Koizumi J, Takeda R, Takada S, Oonishi M (1987): *A new low density lipoprotein apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in an automated column regenerating unit (LDL continuous apheresis).* Atherosclerosis 68, 19-25

Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K, Takegoshi T (1998): *Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group.* Am J Cardiol 82, 1489-1495

Marwick TH (2003): *Techniques for comprehensive two dimensional echocardiographic assessment of left ventricular systolic function.* Heart 89, Suppl 3, 2-8

Masaki N, Tatami R, Kumamoto T, Izawa A, Shimada Y, Takamatsu T, Katsushika S, Ishise S, Maruyama Y, Yoshimoto N (2005): *Ten-year follow-up of familial hypercholesterolemia patients after intensive cholesterol-lowering therapy.* Int Heart J 46, 833-843

Navab M, Imes SS, Hama SY, Hough GP, Ross LA, Bork RW, Valente AJ, Berliner JA, Drinkwater DC, Laks H (1991): *Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein.* J Clin Invest 88, 2039-46

Nordestgaard BG, Grønholdt ML, Sillesen H. (2003): *Echolucent rupture-prone plaques.* Curr Opin Lipidol 14, 505-512

Nosé Y, Usami M, Malchesky PS, Emura M, Horiuchi T, Sakamoto H, Smith JW (1985) *Clinical thermofiltration: initial application.* Artif Organs 9, 425-427

O'Hare A, Johansen K (2001): *Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease.* J Am Soc Nephrol 12, 2838-2847

- Opole IO, Belmont JM, Kumar A, Moriarty PM (2007): *Effect of low-density lipoprotein apheresis on inflammatory and noninflammatory high-density lipoprotein cholesterol*. *Am J Cardiol* 100, 1416-1418
- Otto C, Geiss HC, Empen K, Parhofer KG (2004): *Long-term reduction of C-reactive protein concentration by regular LDL apheresis*. *Atherosclerosis* 174, 151-156
- Ridker PM (2001): *High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease*. *Circulation* 103, 1813-1818
- Rieber J, Jung P, Erhard I, Koenig A, Hacker M, Schiele TM, Segmiller T, Stempfle HU, Theisen K, Siebert U, Klauss V (2005): *Comparison of pressure measurement, dobutamine contrast stress echocardiography and SPECT for the evaluation of intermediate coronary stenoses. The COMPRESS trial*. *Int J Cardiovasc Intervent.* 6, 142-147
- Riegel W: Lipidapherese; in: *TIM, Thieme's Innere Medizin (Gebundene Ausgabe) hrsg. v. Alexander K unter Mitarbeit namhafter Autoren*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1999, 1430-1432
- Schettler V, Wieland E, Armstrong VW, Kleinoeder T, Grunewald RW, Müller GA (2002): *First steps toward the establishment of a German low-density lipoprotein-apheresis registry: recommendations for the indication and for quality management*. *Ther Apher* 6, 381-383
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T (2001): *Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial*. *JAMA* 285, 1711-1718
- Schwartzkopff W, Nold A, Gräfenhahn H, von Baeyer H, Schwerdtfeger R (1988): *Efficacy of plasmapheresis, cascade-filtration and dextran-sulfate adsorption apheresis with calculation of the recovery rate of lipids and lipoproteins*. *Beitr Infusionsther* 23, 103-111
- Shindo T, Kurihara H, Ohishi N, Morita H, Maemua K, Kurihara Y, Tsuneyoshi H, Chi H, Yamaoki K, Yazaki Y (1998): *Images in cardiovascular medicine. Cardiac sarcoidosis*. *Circulation* 97, 1306-1307
- Spieker L, Ruschitzka F, Lüscher TF, Noll G (2003): *HDL-Cholesterin bei Atherosklerose - Zu wenig des Guten*. *Schweiz Med Forum* 39, 920-926
- Stoffel W, Demant T (1981): *Selective removal of apolipoprotein B-containing serum lipoproteins from blood plasma*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 78, 611-705
- Takahashi K, Kobayashi J, Bujo H, Takahashi M, Taira K, Kaneko K, Tashiro J, Shinomiya M, Miyazaki A, Saito Y (2000): *Long-term (14 years) effect of LDL apheresis on obstructive changes in aortocoronary saphenous-vein bypass grafts*

in a case of heterozygous familial hypercholesterolemia with the LDL receptor proline664 to leucine mutation. Intern Med 39, 804-809

Thompson GR (2003): *LDL apheresis. Atherosclerosis* 167, 1-13

Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB (1975): *Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. Lancet* 1975, I, 1208-11

Weizel A: *Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF e.V., München* 2009, 1-9

Wieland H, Seidel D (1983): *A simple specific method for precipitation of low density lipoproteins. J Lipid Res* 24, 904-9

Wilde CJ, Donath A, Keck N, Wilde J (2005): *How to recognize POAD? The diagnosis of peripheral occlusive arterial disease in the physician's office. MMW Fortschr Med* 147, 25-8

Danksagung

Ich danke ganz besonders Herrn Prof. Dr. G. A. Müller für die Überlassung des Themas und Dr. M. Koziolk für die Betreuung bei der Arbeit.

Ferner danke ich den Mitarbeiterinnen der Apherese-Station 1024 für ihre jederzeit geduldige und hilfsbereite Unterstützung und die außerordentlich freundliche Atmosphäre, Frau Antonia Zapf für die statistische Begleitung der Arbeit, sowie Herrn Bernd Montag und Herrn Thomas Schmidt für die notwendige IT-Betreuung.

Weiterhin möchte ich die Firmen Fresenius® und B.Braun® erwähnen, welche sich mit Anschauungs- und Bildmaterial helfend einbrachten.

Lebenslauf

Ulrich Hennig
Wiesenstr. 58
57072 Siegen

Geboren wurde ich am 19. August 1980 in Magdeburg. Nach meiner 12jährigen Schulzeit, die ich 1999 mit der allgemeinen Hochschulreife abschloss, absolvierte ich meinen Grundwehrdienst beim Heer der Bundeswehr an den Standorten Burg, Straußberg und Hennickendorf.

Im Oktober 2000 nahm ich mein Studium der Humanmedizin an der Universität zu Göttingen auf, welches ich im Dezember 2007 abschloss. Im Praktischen Jahr absolvierte ich mein internistisches Tertial am Reinhard-Nieter Krankenhaus in Wilhelmshaven, das chirurgische Tertial in der Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinik in Göttingen, sowie mein Wahltertial in der Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Göttingen.

Meine erste Arbeitsstelle trat ich am 01.05.2008 als Assistenzarzt der Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitätsfrauenklinik in Würzburg an. Zum 01.10.2008 wechselte ich, in gleicher Position, an das Diakonie-Klinikum „Jung Stilling“ nach Siegen, wo ich bis zum aktuellen Zeitpunkt tätig bin.