

D. Seidel

Stellenwert der LDL-Apherese in der Behandlung der koronaren Herzerkrankung

Rationale für eine gezielte adjuvante Therapie

LDL-apheresis in the treatment of coronary heart disease. Rationale for a specific adjuvant therapy

■ **Summary** Coronary artery disease (CHD) still remains the leading cause of death in all industrialized countries. In Germany, it claims the lives of an estimated 220 000 men and women and causes 200 000 non-lethal AMI's each year. In spite of great efforts in the last 30 years, 25% of men and 40% of women still die within 12 months after they preliminarily survived their first myocardial infarction. The total direct plus indirect expenses for CHD in the year 2000 sum up to approximately 57 billion Euro in Germany and to 100 billion US \$ in the US [1, 2].

To date, management of coronary artery disease still consists mainly of a therapy designed to improve blood flow and oxygen supply to the heart or to reduce myocardial oxygen consumption. On this line angioplasty, bypass surgery, and more recently stenting of coronary arteries, have become leading techniques, but only a minority (<50%) of patients at risk for CHD received therapy to change the atherosclerotic process itself [3]. However, only by means of a causal intervention with the pathmaker mechanism of atherosclerosis can we expect to decrease the financial burden of CHD.

No question, one of the leading causal factors for early atherosclerosis and coronary heart disease is the abundance of LDL cholesterol in the blood, exceeding limits of 100 mg/dl [4–13]. Thus, recommendations for therapy focus on LDL levels less than 100 mg/dl [14–18]. With the introduction of the statins – a family of very potent lipid lowering agents – such target levels can be achieved in most patients, resulting in a drastic decrease of LDL concentrations, as well as in a reduction of cardiac and total mortality [19–23].

There is, however, a remaining small group of patients, who are more or less resistant to an ade-

quate combination of dietary and drug therapy. For these patients, various techniques of apheresis have been available for over 15 years. Some of them, e.g., H.E.L.P. System, KANEKA System, have been approved by the FDA in the US and comparable regulatory offices in Europe. The most extensive experimental and clinical experience was gathered with the H.E.L.P. System by B. Braun Melsungen, which differs from other apheresis techniques by its efficiency to eliminate LDL, Lp(a), fibrinogen and CRP simultaneously.

The clinical results obtained to date with the H.E.L.P.-LDL-apheresis clearly demonstrate a significant reduction of risk factors and clinical events, as well as an excellent long-term tolerance. A comprehensive literature survey on H.E.L.P. is part of this communication.

■ Key words

H.E.L.P.-LDL-apheresis – LDL-cholesterol – Lp(a) – Fibrinogen – CRP – regression of CHD by LDL-apheresis – H.E.L.P.-treatment by HTX – reduction of events by H.E.L.P.-apheresis – H.E.L.P.-apheresis by sudden hearing loss – H.E.L.P.-apheresis by CHD

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dietrich Seidel (✉)
Klinikum der Universität München
Institut für Klinische Chemie
Marchioninstr. 15
81377 München, Germany
Tel.: 089/70953210
Fax: 089/70958888
E-Mail:
dietrich.seidel@med.uni-muenchen.de

■ **Zusammenfassung** Die koronare Herzerkrankung (KHK) führt nach wie vor mit fast 50% der Inzidenzen die Mortalität- und Morbiditätsstatistik aller Industrienationen an. In Deutschland sterben jährlich etwa 220 000 Männer und Frauen an den Folgen der KHK und eine nahezu gleich große Anzahl von Personen erleidet hierzulande jährlich einen nicht tödlichen Herzinfarkt. Trotz des erheblichen Fortschritts der auf dem Gebiet der Diagnostik und Therapie der koronaren Herzerkrankung in den letzten 30 Jahren erzielt werden konnten, sterben immer noch 25% der Männer und 40% der Frauen innerhalb des ersten Jahres nach einem primär überlebten Herzinfarkt. Die direkten und indirekten Gesamtkosten, die für die koronare Herzerkrankung im Jahre 2000 aufgebracht werden mussten, betragen 57 Mrd. € für Deutschland [1, 2] und ca. 100 Mrd. US-Dollar für die USA.

Es ist plausibel, dass diese Kostenlast, besonders die der sekundären Prävention der KHK, nur durch gezielte Maßnahmen einer Kausaltherapie, gesenkt werden kann. Das medizinische Management der koronaren Herzerkrankung beruht heute aber immer noch hauptsächlich auf einer Therapie, die v. a. geeignet ist, den Blutfluss und die Sauerstoffversorgung des Herzens zu erhöhen oder dessen Sauerstoffverbrauch zu reduzieren. Entsprechend zählen die Angioplastie mit und ohne Stenting und die Bypasschirurgie der Koronararterien zu den führenden Techniken der Behandlung der koronaren Herzerkrankung. Nur eine Minorität (<50%) der Patienten mit einem hohen KHK-Risiko erhalten hierzulande eine Therapie, die geeig-

net ist, den Atherogeneseprozess an sich zu beeinflussen [3].

Heute kann nicht mehr der geringste Zweifel daran bestehen, dass dem LDL-Cholesterin als Kausalfaktor in der Atherogenese, speziell in der Entwicklung der koronaren Herzerkrankung, die pathogenetisch dominierende Rolle zukommt [4–13]. Somit sollte das LDL-Cholesterin auch die entscheidende therapeutische Ziel- und Stellgröße, zumindest in der sekundären Prävention der KHK, sein [8, 11]. Nach Übereinstimmung aller wissenschaftlich begründeten Empfehlungen ist als therapeutisches Ziel bei Vorliegen einer KHK ein LDL-Cholesterin von <100 mg/dl anzustreben [14–18].

Seit Einführung der Statine, einer Familie sehr potenter Lipidsenker, lassen sich bei korrekter Anwendung die überwiegende Mehrzahl der Patienten, die an einer KHK leiden, auf diesen Zielwert einstellen. Hierdurch können nicht nur die klinischen KHK-Ereignisse, sondern es kann auch die Gesamtmortalität deutlich abgesenkt werden [19–23]. Der klinische Nutzen dieser Therapie – in der Dimension von 30–40% Risikoreduktion in 5 Jahren – konnte in der vergangenen Dekade nachdrücklich an über 50 000 randomisierten Patienten belegt werden [19–29].

Nur für eine sehr geringe Zahl von Patienten mit KHK und schwerer Hyperlipoproteinämie lässt sich, auch in einer kombinierten diätetisch-medikamentösen Therapie, das gesteckte therapeutische Ziel (<100 mg/dl LDL-C) nicht erreichen. Für diese Patienten stehen seit ca. 15 Jahren verschiedene LDL-Apheresen zur Verfügung, von denen aber nur einige (H.E.L.P.-System, KANEKA-

System) die auch für Medikamente geforderten Zulassungsrichtlinien in Europa und in den USA erfüllen und entsprechend dort auch zugelassen sind.

International liegen die umfangreichsten klinischen Erfahrungen mit der Anwendung des von der Firma B. Braun Melsungen hergestellten H.E.L.P.-Systems vor, das sich in seiner therapeutischen Breite von anderen Verfahren dadurch unterscheidet, dass es simultan und mit hoher Effizienz die Risikofaktoren *LDL*, *Lp(a)*, *Fibrinogen* und *CRP* eliminiert.

Zusammengenommen zeigen die experimentellen und klinisch erhobenen Daten, dass der therapeutische Einsatz einer H.E.L.P.-LDL-Apherese einen günstigen Einfluss nicht nur auf das Risikoprofil eines Patienten nimmt, sondern sich auch positiv auf die Plaque-Stabilität, dessen Wachstum, auf die Durchblutung beeinträchtigter Gewebe (Herz, Hirn, Extremitäten) sowie auf die Rate klinischer Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Grundkrankheit stehen, auswirkt. Die Sicherheit und Langzeitverträglichkeit des Verfahrens ist hervorragend. Eine zusammenfassende Literaturübersicht ist Gegenstand dieses Berichts. In indizierten Fällen ist der klinische Nutzen der Behandlung heute unstrittig.

■ **Schlüsselwörter** H.E.L.P.-LDL-Apherese – LDL-Cholesterin – Lp(a) – Fibrinogen – CRP – Regression der koronaren Herzerkrankung durch LDL-Apherese – H.E.L.P.-Behandlung nach Organtransplantation – Reduktion klinischer Ereignisse nach H.E.L.P.-Apherese – H.E.L.P.-Apherese bei Hörsturz – H.E.L.P.-Apherese bei KHK

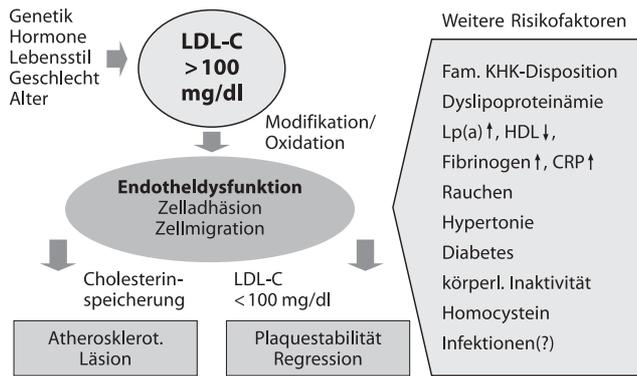


Abb. 1 Atherogenese und KHK-Risikofaktoren

Pathogenese und Therapie der Atherosklerose

Mit der Entdeckung von Windaus [4] vor 90 Jahren, dass ein Charakteristikum der atherosklerotischen Plaques sein enormer Cholesteringehalt ist, begann die experimentelle und klinische Atheroskleroseforschung. Inzwischen sind wesentliche Pathomechanismen und molekulare Grundlagen der Atherogenese bekannt geworden. Ebenso hat eine darauf aufbauend gezielte Intervention den Beweis erbracht, dass die Atherosklerose beim Menschen nicht nur in ihrer Progression gestoppt werden kann, sondern auch eine Regression atherosklerotischer Plaques möglich ist, sofern die wichtigsten Risikofaktoren der Krankheit in einem betroffenen Individuum korrigiert werden [19–29] (Abb. 1).

Alle erst zu nehmenden internationalen Empfehlungen, die heute in der antiatherosklerotischen Therapie Gültigkeit haben, konzentrieren sich im Lipidstoffwechsel auf die therapeutische Zielgröße *LDL-Cholesterin* <100 mg/dl [9–18]. Das Cholesterin der Low-Density-Lipoproteine (LDL; d 1006–1063 g/ml) ist die hauptsächliche Quelle des Cholesterins eines atherosklerotischen Plaques [11, 12].

■ LDL und Oxy-LDL: atherogene Eigenschaften

80% des Gesamt-Plasmacholesterins wird in der LDL-Fraktion transportiert; es ist die hauptsächliche Cholesterinquelle des gespeicherten Cholesterins in den Schaumzellen. Erhöhte Konzentrationen von LDL führen zu:

- Störungen der Endothelfunktion,
- zur Aktivierung von Thrombozyten, Monozyten und glatten Muskelzellen,
- zur Aggregation von Erythrozyten:
 - sie stimulieren die Vasokonstriktion,
 - sie verändern die Membranfluidität von Zellen,
 - sie stimulieren die Synthese und die Freisetzung von Wachstumsfaktoren.

LDL wird leicht oxidiert und verliert hierdurch die Fähigkeit, von LDL-Rezeptoren gebunden zu werden. Oxy-LDL wird gesteigert durch Makrophagen und andere Zellsysteme mit Scavenger-Rezeptor-Ausstattung aufgenommen (Vorläuferzellen der Schaumzellen). Diese entwickeln eine chemotaktische und zytotoxische Wirkung, wirken antigen, hemmen die NO-Synthese und fördern die Freisetzung von Endothelin und Adhäsionsmolekülen.

Die LDL-Homöostase wird weitgehend determiniert durch die Genetik (LDL-Rezeptoraktivität, Apo-B-Struktur), den hormonellen Status, das Geschlecht und das Alter eines Menschen sowie durch dessen Lebensstil, seine Ernährungsgewohnheiten und seine körperliche Aktivität [12].

Bedingt durch eine absolute oder relative Verminderung der LDL-Rezeptoraktivität in der Leber ist – bei der daraus resultierenden Hypercholesterinämie – die Verweildauer der LDL-Partikel im Plasma erheblich verlängert, was qualitative Veränderungen im Sinne einer höheren Atherogenität zur Folge hat [12, 30–38]. Die Aufnahme von LDL-Partikeln in den Subendothelialraum erfolgt weitgehend proportional zu ihrer Konzentration und Verweildauer im Blut. Auch bestehende Verletzungen des Endothels – etwa infolge von Infekten, unter dem Einfluss von Noxen oder mechanischer Überbeanspruchung – begünstigen den Übertritt von LDL in den Subendothelialraum [30–34]. Eine frühe, aber reversible Antwort auf erhöhte LDL-Konzentrationen im Blut ist eine Funktionsstörung des Endothels [38]. Dieses führt zur vermehrten Adhäsion und Migration von Monozyten und T-Lymphozyten an und durch das Endothel in den Subendothelialraum. Hierdurch werden Lymphozyten aktiviert, Monozyten wandeln sich zu Makrophagen um und steigern ihre Scavenger-Rezeptor-Expression [30]. Bei fortwährender Aufnahme modifizierter Lipoproteine entwickeln sich Makrophagen ebenso wie glatte Muskelzellen zu fettüberladenen Schaumzellen, mit der Tendenz zur Formation von *fatty streaks* und in der Folge zur Ausbildung der fibroproliferativen, lipid- und zellreichen instabilen atherosklerotischen Plaques [30–37]. Besonders in den Frühphasen dieses Prozesses kommt es zur Freisetzung mitogener Chemokine, von Apoptosefaktoren und proteolytischen Enzymen [30, 35]. Es ist besonders die abnorme Enzymaktivität (Protease) in den Schulterbereichen der frühen (instabilen) atherosklerotischen Plaques, die diese vulnerabel werden lässt, und häufig den Boden für einen akuten thrombotischen Verschluss bietet [35, 36]. Ein weiteres, sehr frühes Zeichen der Endothelschädigung ist die gestörte Vasorelaxation unter dem Einfluss von endothelial gebildete NO bei gleichzeitig gesteigerter Empfindlichkeit der kontraktile Elemente gegenüber Katecholaminen. Diese paradoxe Regelung

der Vasomotion kann alleine auf dem Boden erhöhter Plasmacholesterinwerte entstehen, lange bevor angiographisch Läsionen sichtbar werden [32, 38]. Der Prozess der endothelialen Dysfunktion ist bei Fortbestehen einer Hypercholesterinämie progressiv und unter einer angepassten Therapie reversibel [38].

Atherosklerotische Plaques können somit expandieren – mit der Gefahr der Ruptur und einer akuten Thrombusbildung oder des chronischen Verschlusses der betroffenen Arterie, was in beiden Fällen zu ischämischen Komplikationen im distalen Gefäßbereich führt. Umgekehrt lässt sich durch eine drastische Senkung des LDL-Cholesterins auf Konzentrationen von <100 mg/dl nicht nur eine Plaquestabilität, sondern auch eine Regression insbesondere instabiler atherosklerotischer Plaques sowie eine Senkung der klinischen Ereignisse erreichen [19–25, 39, 40].

■ Zusammenspiel des Lipoproteinstoffwechsels

Es gilt im Grundsatz: „Keine Atherosklerose ohne LDL-Cholesterin“, doch erklärt dies nicht die beachtliche Variabilität der klinischen Erscheinungsbilder. Das Spektrum reicht vom gesunden 60-Jährigen mit LDL-Cholesterin-Spiegeln >250 mg/dl bis hin zum koronarkranken 30-Jährigen mit LDL-Cholesterin-Spiegeln <120 mg/dl. Ältere und jüngere experimentelle, epidemiologische und klinische Studien haben wesentlich dazu beigetragen, die Wertigkeit zusätzlicher Risikofaktoren der Atherogenese zu verstehen und in ihrem Rang in Bezug zum klinischen Ereignis besser einordnen zu können [5–13, 30–38, 41–79].

Für die koronare Herzerkrankung sind dies v. a. die familiäre Disposition, Dyslipoproteinämien unterschiedlicher Art und Ausprägung, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Zigarettenrauchen, verschiedene ungünstige Lebensgewohnheiten, Alkoholabstinenz und mangelnde körperliche Aktivität.

Von überragender Bedeutung in der Atherogenese sind aber ebenso hämostasiologische und rheologische Faktoren und damit verbunden das Auftreten von Lp(a) in erhöhter Konzentration [9, 10, 13, 74–79] sowie eine Erniedrigung der HDL-Werte [6, 7, 9, 10, 13]. Gleiches gilt für die Erhöhung von Fibrinogen und CRP im Blut als Faktoren mit unmittelbarem Einfluss auf die Thrombogenese, für immunologische und inflammatorische Mechanismen mit Auswirkung auf das Plaquewachstum die Plaqueruptur und den akuten oder chronischen Gefäßverschluss [42–73]. Hiernach zeigt die Atherogenese Ähnlichkeit zur chronischen Entzündung, die sich entlang der Endothelschicht der großen, mittleren und kleinen Arterien abspielt [30, 35, 52, 53, 55, 56, 67, 72].

Der Beginn und die Schnelligkeit des Fortschreitens dieses Krankheitsprozesses und die Zeitdauer bis zur Entwicklung klinischer Ereignisse hängt sehr wesentlich, aber nicht nur vom LDL-Cholesterin-Spiegel, von der Reaktion des Endothels bzw. dessen Widerstandsfähigkeit gegenüber erhöhten LDL-Cholesterin-Werten ab. Wobei sich der Begriff „Widerstandsfähigkeit des Endothels“ wissenschaftlich derzeit noch nicht präzisieren lässt. Ohne Zweifel spielen hierbei verschiedene genetische Faktoren/Polymorphismen der Gefäßwand selbst, die struktureller oder funktioneller Natur sein mögen, ebenso wie Varianten in der Stoffwechselregulation der verschiedenen Zellklassen, die in der Atherogenese von Bedeutung sind, eine Rolle [8, 33, 35, 36, 47]. Darüber hinaus kommt dem Ausmaß und der Art einer Endothelerschädigung für den Start der Krankheit und deren klinischen Verlauf Bedeutung zu. Als Auslösefaktoren hierfür können zählen Diabetes mellitus – gekennzeichnet durch eine verstärkte Glykosylierung von Proteinen –, die Transplantationsarteriosklerose – begünstigt durch eine Endothelschädigung infolge eines Reperfusionsschadens [35, 66, 67, 72, 73] immunologischer Reaktionen (Histoinkompatibilität) oder durch Verwendung von Immunsuppressiva –, die Exposition des Endothels gegenüber Noxen (z. B. Bestandteile des Zigarettenrauchs, Endo- und Exotoxine bakteriellen Ursprungs) und möglicherweise viele andere mehr.

Der Blutgerinnung und der Aktivierung der Blutgerinnung, die als kaskadenartige Verstärkungsreaktion angesehen werden kann, kommt in der Atherogenese in jeder Phase ihrer Entwicklung eine zentrale Rolle zu. Bereits bei kleinen Verletzungen des Endothels wird Gewebsthromboplastin und der Von-Willebrand-Faktor exprimiert bzw. vermehrt freigesetzt. Am Ende der Gerinnungsaktivierung steht das Fibrinogen als das wesentliche Effektorprotein.

Fibrinogen und seine Spaltprodukte: atherogene Eigenschaften

Fibrinogen und seine Spaltprodukte steigern:

- Plasma- und Blutviskosität,
- Adhäsion von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten an das Endothel,
- Thrombozytenaggregation, Erythrozytenaggregation,
- Freisetzung von Entzündungsmediatoren (IL-6 und TNF- α),
- Thrombusbildung,
- prokoagulatorische Aktivität von Monozyten/Makrophagen,
- vaskuläre Permeabilität und den Vasotonus,
- Pinozytose und DNA-Synthese des Endothels,

- Zellwachstum, Zellmigration und Kollagensynthese der glatten Muskelzellen,
- Angiogenese,
- Bindung von LDL in der Intima.

Außerdem binden sie mit hoher Affinität an hydrophobe Lipide der Gefäßwand, sie reduzieren die Lyse von Thromben und sie stören die Mikrozirkulation.

Fibrinogen und seine Spaltprodukte tragen die Aggregation der Blutplättchen, fördern die Thrombusbildung und wirken als eigenständiger Faktor atherogen [45, 48–68]. Hierbei kommt Fibrinogen seine langgestreckte symmetrische Struktur, bestehend aus 3 Paaren unterschiedlicher Polypeptidketten, zugute. Die Freisetzung endothelialer Entzündungsmediatoren wie Interleukin-6 und TNF-*a* bei endothelialer Dysfunktion oder Verletzung verstärkt die Fibrinogensynthese in der Leber. Durch wiederholte Endothelverletzungen oder durch Entzündungsvorgänge in der Plaque einer Gefäßwand wird das Gerinnungssystem chronisch aktiviert, was einen massiven Einfluss auf die Rate klinischer Inzidenzen nimmt [35, 45, 48, 49, 52, 57, 58, 61, 63, 64, 67, 68, 72, 73].

Die Homöostase zwischen Blutkompartiment und Gefäßwand wird mit fortschreitender Atherosklerose zunehmend beeinträchtigt [45, 51, 53, 55]: Prothrombotische Faktoren nehmen an Konzentration und Aktivität zu, fibrinolytische Faktoren schwächen sich ab [45, 55]. Dauerhafte Anstiege von Plasmafibrinogen und CRP führen zur Erhöhung der Plasmasviskosität sowie der Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation. Zudem reichert sich Fibrinogen proportional zu seiner Plasmakonzentration in der Gefäßwand an. Es lässt sich bereits in den frühesten Läsionen der Atherosklerose, aber besonders in den komplizierten Plaques in hoher Konzentration nachweisen und fördert dort das Wachstum glatter Muskelzellen [50, 55, 67, 68]. Plasmafibrinogenspiegel von >270 mg/dl können bereits als eigenständiger Prädiktor für eine erhöhte KHK-Inzidenz und Mortalität gelten [9, 10, 58, 67, 68, 80, 81]; dies gilt insbesondere bei atherosklerotisch vorgeschädigten Gefäßen. Eigene klinische Untersuchungen und die von Park et al. haben bei Herztransplantierten gezeigt [41, 80, 81], dass die gleichzeitige Cholesterin-, Fibrinogen- und CRP-Senkung mittels der H.E.L.P.-Apherese einer alleinigen Cholesterinsenkung deutlich überlegen ist.

CRP: atherogene Eigenschaften

Das C-reaktive Protein (CRP) besitzt folgende Eigenschaften:

- es induziert die Expression von IL-6 und Endothelin-1 in Endothelzellen sowie die Chemoattraktant-Protein-1-Synthese in Monozyten,

- es vermittelt die LDL-Aufnahme durch Makrophagen,
- es hemmt konzentrationsabhängig die NO-Synthese im Endothel,
- es wird von glatten Muskelzellen und Makrophagen der Plaques synthetisiert,
- es wird in den Plaques angereichert,
- es korreliert mit Inflammationszeichen in den Plaques,
- es reflektiert die Vulnerabilität der Plaques.

Das C-reaktive Protein ist, ebenso wie Fibrinogen, Bestandteil der Akutphasenreaktion, die ein fein koordiniertes Netz verschiedener Faktoren zur Reparatur von Gefäßläsionen bei verschiedenen Entzündungsreaktionen darstellt. Ihm kommt eine eigenständige Rolle in der Atherogenese zu [51, 58, 69–73]. Es bindet sowohl an Faktoren des Komplementsystems als auch an die Low-density-Lipoproteine (LDL) [51]. CRP findet sich in frühen atherosklerotischen Läsionen und induziert vermutlich nicht nur die Expression von Tissue-Faktor in Monozyten, sondern steigert die Aufnahme der LDL-Partikel durch Monozyten.

Einer Senkung der CRP-Konzentration durch Statine wird ein eigenständiger therapeutischer Nutzen zugeschrieben [53, 73].

Zusammen genommen kommt beiden, dem Fibrinogen wie dem CRP, als Kausalfaktoren der Atherogenese ein hoher prädiktiver Stellenwert in der Abschätzung des Atheroskleroserisikos zu, der eine therapeutische Beachtung verdient.

Lipoprotein(a): atherogene Eigenschaften

Das Lipoprotein(a)

- bindet an Fibrin und die extrazelluläre Matrix,
- führt zur Modulation der Fibrinolyse (kompetitive Hemmung der Plasminbildung),
- verstärkt die Monozytenadhäsion und Migration (PKC-abhängige Aktivierung),
- fördert das Wachstum und die Migration glatter Muskelzellen in der Gefäßwand.

Auch Lipoprotein(a), Lp(a) [9, 74–79] gilt heute als gesicherter unabhängiger Risikofaktor der Atherosklerose. Die GRIPS-Studie [9] weist Lipoprotein(a) gleichrangig zur familiären Disposition auf Platz 2 nach LDL-Cholesterin im Risikoprofil einer deutschen Industriearbeiterpopulation im Alter von 40–60 Jahren aus. Bei jungen Patienten und bei gleichzeitig hohen LDL-Konzentrationen sowie in der Progression der Transplantatarteriosklerose scheinen sich hohe Lipoprotein(a)-Werte besonders gefährdend auszuwirken [74–76]. Lp(a) wird sowohl in atherosklerotischen Plaques als auch in Thromben angereichert oder gespeichert. Es scheint Reparaturmaßnahmen am Endothel zu flankieren. Die auffäl-

lige Struktur dieses Partikels [82–84] weist auf seine Zwitterfunktion hin: halb Lipoprotein, halb Gerinnungsfaktor. Es besteht aus einem LDL-Partikel und dem sog. Apolipoprotein(a), das dem Plasminogen weitgehend homolog ist. Zum einen kann Lipoprotein(a) das Plasminogen aus seiner Bindungsstelle am Fibrin kompetitiv verdrängen und somit die Auflösung von Gerinnsel beeinträchtigen, gleichzeitig stimuliert es die Freisetzung von PAI-1 aus dem Endothel. Lipoprotein(a) hat eine ähnliche biologische Halbwertszeit wie LDL. Es wird aber leichter oxidiert bzw. enzymatisch modifiziert und nicht oder nur in sehr geringem Ausmaße von LDL-Rezeptoren [85], wohl aber von Scavenger-Rezeptoren, besonders der Makrophagen, aufgenommen und abgebaut. Die Plasmakonzentration von Lp(a) ist stark genetisch determiniert [86], seine Synthese erfolgt in der Leber. Die Blutkonzentration von Lp(a) lässt sich weder durch Ernährung noch durch Medikamente signifikant beeinflussen [87–89].

Zusammengefasst belegen zahlreiche In-vitro-Experimente, tierexperimentelle Untersuchungen sowie klinische Interventionsstudien überzeugend, dass der proliferative Prozess der Atherogenese durch eine drastische Einflussnahme besonders auf die LDL-Konzentration im Blut gestoppt bzw. eine lipid- und zellreiche atherosklerotische Plaques zur Rückbildung und/oder Stabilisierung gezwungen werden kann. Das akute thrombotische Ereignis lässt sich durch Einflussnahme auf die Hämostaseologie und Rheologie sowohl durch Einflussnahme auf die Konzentrationen von Fibrinogen und CRP im Blut als auch auf die Thrombozytenaggregation günstig beeinflussen [72, 90–92]. Die Erfahrung an einzelnen Patienten mit isoliert erhöhten Lipoprotein(a)-Werten, die unter einer fortschreitenden Atherosklerose leiden, legen nahe, dass auch die drastische Senkung der Lipoprotein(a)-Spiegel mittels einer LDL-Apherese, die gleichzeitig Lp(a) aus dem Blut entfernt, einen sehr effektiven Therapieansatz verspricht. In Anbetracht des Umstands, dass sich hohe Lp(a)-Werte ausschließlich durch ein Apherese-Verfahren senken lassen und die Kausalität zwischen erhöhten Lp(a)-Werten und dem Auftreten frühzeitiger atherosklerotischer Veränderungen allgemein akzeptiert ist, erscheint es ethisch gerechtfertigt, eine solche Therapie zu empfehlen und einzuleiten, auch wenn diese – der geringen Patientenzahl wegen – nur in Einzelfällen erfolgreich erprobt wurde. Die gelegentlich vorgeschlagene selektive Lp(a)-Apherese hingegen ist im Vergleich zur LDL-Apherese in ihrem klinischen Nutzen weder belegt noch wäre ein solcher Weg theoretisch einleuchtend, da sich LDL und Lp(a) in ihrer Atherogenität potenzieren [74].

■ Therapeutische Optionen zur Behandlung einer Hypercholesterinämie bei Atherosklerose (siehe Abb. 2 a und b)

In der Kombination diätetischer Maßnahmen, geeigneter Maßnahmen zur Änderung der Lebensgewohnheiten, u.U. auch durch den Einsatz hocheffizienter Medikamente (insbesondere der Statine), lassen sich heute ca. 95–97% aller gefährdeten bzw. betroffenen, also aller Risikopatienten, soweit in ihrem Lipoprotein (LDL)-Stoffwechsel korrigieren, dass die Progression einer Atherosklerose bzw. deren klinische Folgeerkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere Verschlusskrankheit) signifikant gesenkt werden können [19–29]. Eine Voraussetzung ist allerdings, dass die allgemeinen Maßnahmen beachtet, die Medikamente adäquat verschrieben und von den Patienten auch so eingenommen werden, was in Deutschland leider nicht immer [3] der Fall ist. Bei

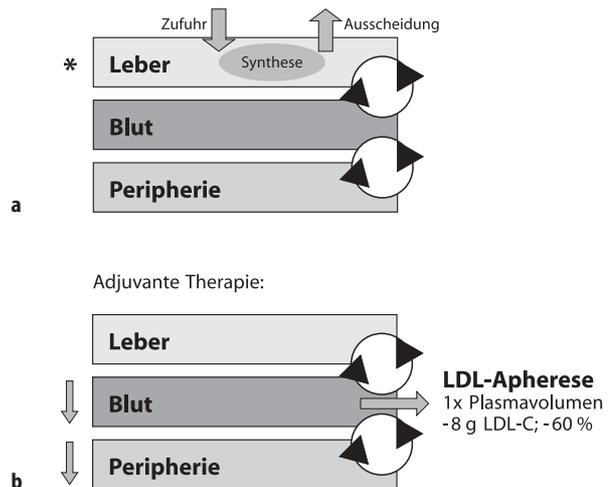


Abb. 2 Therapeutische Optionen bei der Hypercholesterinämie. **a** Zentrales Organ zur Steuerung der Cholesterinhomöostase im Blut ist die Leber. Deren Cholesteringehalt regelt sich über die Cholesterinzufuhr aus der Nahrung und dem Blut, über die hepatische Cholesterinsynthese, den Cholesterinumbau und die Cholesterinabgabe an das Blut (hauptsächlich als VLDL) sowie durch die Ausscheidung (Cholesterin, Gallensäuren) mit der Gallenflüssigkeit. Die hauptsächliche Regelgröße hierbei liegt in der LDL-Rezeptor-Aktivität der Hepatozyten, über die 75–80% des Cholesterins aus der Blutbahn entfernt werden. Erhöhte LDL-Cholesterin-Werte (beginnend bei > 100 mg/dl) können zur Speicherung in der Peripherie und somit auch in der Gefäßwand führen, was am Ende der Atherogenese zum atherosklerotischen Plaque und damit zur Gefahr des akuten oder chronischen Gefäßverschlusses führen kann. Ein wirksamer therapeutischer Ansatz ist die Hemmung der hepatischen Cholesterinsynthese durch Statine, was zur Vermehrung der Hepatozyten an Cholesterin und in der Folge zur vermehrten Aufnahme von LDL aus dem Blut über die LDL-Rezeptoren führt. **b** Versagt die Einflussnahme auf den hepatischen Cholesterinstoffwechsel durch Verminderung der Zufuhr, der Synthese oder durch Steigerung der Ausscheidung – auch in der Kombination – so bleibt als letzte therapeutische Möglichkeit die mechanische Elimination des LDL aus dem Blut mit Hilfe der Apherese. In der Kombination von Apherese, diätetischen und medikamentösen Maßnahmen lässt sich die LDL-Cholesterin-Konzentration im Blut auf rund 80% absenken

einem kleinen Teil (weniger als 5%) an progredienter Atherosklerose leidenden, insbesondere KHK-Patienten reichen allerdings auch streng befolgte konservative Maßnahmen nicht aus, um den therapeutischen Zielwert von $<100 \text{ mg/dl LDL-C}$ zu erreichen, so dass dann – in aller Regel nicht alternativ, sondern zusätzlich – die LDL-Apherese als therapeutische Option infrage kommt. Hierzu zählen besonders Patienten, die beispielsweise Statine nicht oder nicht in der notwendigen Dosierung vertragen oder bei denen Statine, auch in Kombination mit anderen Lipidsenkern, keine ausreichende LDL-Senkung bewirken. Dies gilt auch für Patienten nach einer Herztransplantation, wo wegen bekannter Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, z.B. mit Immunsuppressiva, von Statinen kein ausreichender Therapieerfolg erwartet werden kann bzw. die medikamentöse Lipidsenkung nur sehr eingeschränkt möglich ist. In solchen Fällen bietet die LDL-Apherese bis heute die einzige adjuvante therapeutische Option (Abb. 2).

LDL-Apherese als adjuvante therapeutische Option

Die ersten Versuche, die Konzentration der im Blut zirkulierenden LDL-Partikel durch „mechanische Maßnahmen“ zu senken, wurden im Jahre 1976 von DeGennes unter Anwendung des Plasmaaustauschs unternommen [93]. Die Limitation dieses Verfahrens bestand in seiner Unspezifität und relativ geringen Effizienz, den hohen Behandlungskosten sowie der hohen Rate an Nebenwirkungen, bedingt v.a. durch die Notwendigkeit der Substitution von Plasmaproteinen, was mit der Gefahr einer Infektionsübertragung verbunden sein kann. Entsprechend wurden sehr verschiedene Methoden unter Verwendung extrakorporaler Blutbehandlungssysteme zur LDL-Elimination mit dem Ziel entwickelt und erprobt, eine höhere Selektivität und Sicherheit zu erreichen.

Die ersten weitergehenden Anstrengungen stammen von Lupien et al. [94] unter Einsatz der Affinitätschromatographie, die, obgleich theoretisch interessant, wegen einer zu geringen Effizienz keine weitere klinische Verbreitung gefunden hat. In der Folgezeit machte man sich in den Bemühungen zur selektiven LDL-Elimination aus dem Plasma bzw. Blut die besonderen biochemischen Charakteristika der LDL-Partikel zu nutze. Einige der so entwickelten Verfahren haben auch internationale Zulassungen erhalten (BGA, FDA) und verbreitet Eingang in die Klinik und Praxen gefunden. Die umfassendsten theoretischen und experimentellen Arbeiten sowie die fundiertesten klinischen Erfahrungen, insbesondere der Nachweis des klinischen Nutzens der LDL-Aphe-

rese, basieren auf Erfahrungen mit zwei Verfahren: der LDL-Adsorption an zellulosegebundenes Dextransulfat (DSA) (KANEKA-System) [95] und der sauren Heparinpräzipitation (H.E.L.P.-System) (B. Braun Melsungen) [96–100]. Andere, weniger verbreitete und nicht allgemein zugelassene Systeme verwenden die schrittweise Membranfiltration, die Anwendung immobilisierter monoklonaler bzw. polyklonaler Antikörper gegen Apolipoprotein B [101, 102], oder eine Adsorptionschromatographie unter Verwendung von Polyacrylamid – „gecoated“ mit einem Polyacrylat – zur Verwendung an Vollblut ohne vorherige Plasmaseparation [103].

■ H.E.L.P.-LDL-Apherese – therapeutisches Prinzip und klinische Utility

Weltweit am verbreitetsten ist das von der Firma B. Braun Melsungen entwickelte Verfahren der H.E.L.P.-LDL-Apherese. Seit seiner Einführung vor fast 20 Jahren wurden mit diesem Verfahren mehr als 200 000 Einzelbehandlungen an ca. 1000 Patienten durchgeführt; einige Patienten profitieren von der Behandlung seit über 15 Jahren. Das System hat sich in mehr als 125 klinisch oder ambulanten Zentren in Europa, Asien und den USA etabliert.

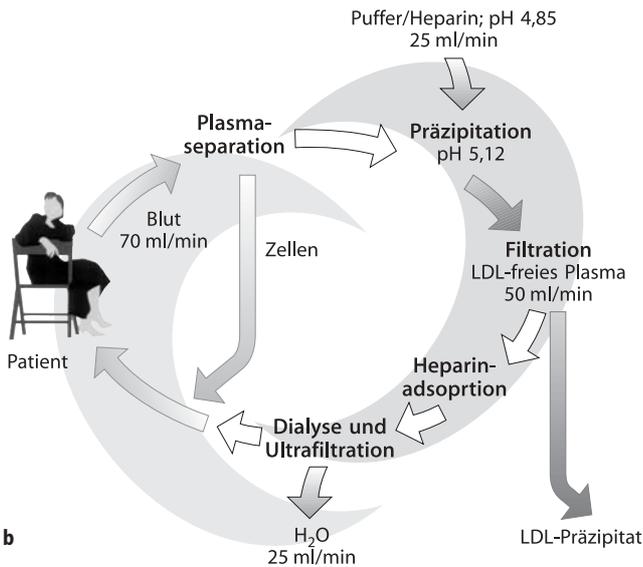
Eine weiterführende und spezifische Literaturübersicht zum H.E.L.P.-System und zur H.E.L.P.-Therapie findet sich bei [39–41, 80, 81, 90, 92, 96–100] sowie nach Autorenschaft und chronologisch gelistet unter den Ziffern 104–246 (Tabelle 1).

Tabelle 1 Listung klinischer Publikationen zur H.E.L.P.-Behandlung geordnet nach Anwendungsgebieten

1. Hypercholesterinämie und Koronare Herzerkrankung	39, 40, 98, 100, 104, 106, 108, 110, 111, 113–115, 118, 120, 122, 126, 128, 129, 138, 139, 141, 143, 144, 149–152, 154, 164, 166, 167, 169, 172–174, 176, 181, 185, 188–190, 194, 196, 198, 200, 202, 203, 206, 207, 209–213, 216, 223, 226
2. Herztransplantation, Graftvaskulopathie	80, 81, 117, 135, 136, 138, 142, 153, 173–175, 177, 179, 226, 241, 242
3. Zerebrale Durchblutungsstörungen	134, 137, 155–160, 162, 163, 178, 229–232, 235–239
4. Extrakardial und extrazerebral	119, 130–132, 134, 161, 169, 182, 186, 201, 204, 205, 217–221, 228, 240, 215
5. Akuteffekte	41, 91, 140, 144, 145, 147, 148, 155, 169, 178, 186, 188, 189, 191, 195, 204, 205, 215, 226, 227, 244, 245
6. Verträglichkeit mit Medikamenten (HMG-CoA-Reduktasehemmer, ACE-Hemmer, Immunsuppressiva)	124, 142, 190, 193, 208, 224, 225



a



b

Abb. 3 a Das H.E.L.P.-System in seiner 3. Generation als Plasmata Futura. Das Gerät zeichnet sich durch eine hohe operative Sicherheit und Standardisierung aus; es werden ausschließlich Einmal-Materialien verwendet [222].
b Flusschema der H.E.L.P.-Behandlung mit Hilfe des Plasmata Futura

Das Funktionsprinzip des H.E.L.P.-Systems basiert auf einer sehr effizienten Präzipitation, insbesondere von LDL, Lp(a), CRP und Fibrinogen bei saurem pH in Anwesenheit von Heparin im Plasma [96–100, 105, 109, 110, 112, 116, 122, 126, 149, 151, 152, 154, 164, 165, 171, 172, 180, 184, 191, 195, 199, 200, 203, 210, 216, 243].

Das heute vertriebene Plasmata®-Futura-System umfasst eine Plasmaphereseeinheit zur Separation des Plasmas, Puffer, einen Präzipitatfilter zur Abtrennung der präzipitierten Fraktionen (LDL, Lp(a), CRP und Fibrinogen), einen Heparinadsorber, zur Bindung überschüssigen Heparins sowie eine Dialyse-/Ultrafiltrationseinheit zur Herstellung physiologischer Verhältnisse nach der Plasmabehandlung. Das technisch ausgereifte und standardisierte System garantiert sowohl die Effizienz und Sicherheit der Behandlung als auch die komplikationslose Reperfusion des gereinigten Blutes. Die Kurz- und Langzeitverträglichkeit der Anwendung ist bemerkenswert gut, eine Substitution von Blutkomponenten ist auch bei chronischer Behandlung über Jahre hinweg nicht erforderlich [98, 99, 107, 111, 118, 120, 122, 129, 139, 141, 143, 150, 151, 165, 172, 180, 185, 194, 200, 207, 209, 210, 213] (Abb. 3).

Die Besonderheit des H.E.L.P.-Systems im Vergleich zu anderen LDL-Apherese-Verfahren liegt in der gleichzeitigen und gleichermaßen effektiven Elimination von Plasmafibrinogen, Lp(a) und CRP neben LDL ohne Einfluss auf die Globuline und HDL-Fraktion des Plasmas. Hierin unterscheidet es sich von allen anderen LDL-Apherese-Techniken.

■ Langzeiteffekt einer H.E.L.P.-Behandlung

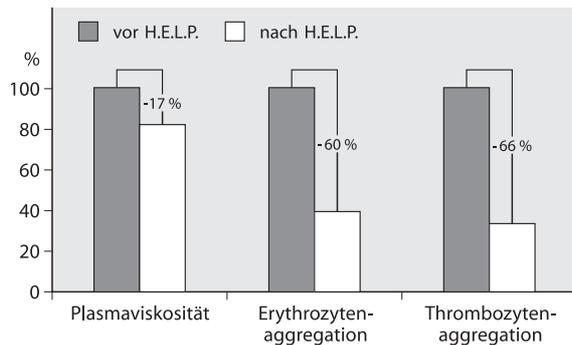
Spätestens seit der Auswertung der ECAT-Studie [58] und nachfolgenden Studien ist hinlänglich bekannt, dass chronisch erhöhte Plasmafibrinogen- und/oder CRP-Spiegel bei Patienten mit KHK das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erheblich erhöhen [35, 36, 41–73, 90].

Die Elimination von Fibrinogen, Lp(a), LDL und CRP (100% im System entsprechen 60–70% Absenkung bei 31 Behandlung) mittels der H.E.L.P.-Apherese wirkt sich somit unmittelbar auf die Hämorrhheologie und damit auf die Mikrozirkulation aus. Die Plasmaviskosität wird spontan um durchschnittlich 15%, die Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation um ca. 60% durch die Behandlung gesenkt [41, 80, 100, 142, 144, 145, 147, 151, 155, 157, 167, 169, 178, 182, 188, 191, 192, 195, 197, 200, 203–205, 211, 215, 221, 226, 230, 234, 235, 239] (Tabelle 2).

Untersuchungen mittels Positronenemissionstomographie haben gezeigt, dass eine einmalige H.E.L.P.-Apherese sowohl die Koronardurchblutung

Tabelle 2 beinhaltet den Intervallwert (berechnete und mittlere Konzentration zwischen 2 Behandlungen) Mittelwert von 12 Patienten und ca. 8000 Behandlungen

Fraktion	mg/dl
LDL	-51 ± 5
Lp(a)	-45 ± 3
HDL	+12 ± 3
ApoB	-46 ± 10
Apo A1	+9 ± 2
Fibrinogen und CRP	-46 ± 15

**Abb. 4** H.E.L.P.-Behandlung und Hämorheologie (Plasmaviskosität, Erythrozytenaggregation, Thrombozytenaggregation; Akuteffekte als Mittelwert von 38 Behandlungen). Die Werte vor Apherese sind in der Darstellung als 100% gesetzt

als auch die koronare Flussreserve bei KHK-Patienten um ca. 20% verbessert [167]. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch bei herztransplantierten Patienten, wobei hier nach der Apherese die Ruhedurchblutung und die Stressdurchblutung (nach Gabe von Adenosin) gleichsinnig um 20–25% ansteigen [138]. Eine durch die H.E.L.P.-Behandlung verbesserte Perfusion lässt sich auch durch Messung der Hautdurchblutung [177] und zerebral bei Patienten mit Hypercholesterinämie mittels spezieller Doppler-Untersuchungen nachweisen [178, 235, 236]. Früher war bereits die Verbesserung des In-vitro-Blutflusses [147, 155, 160, 188, 204, 205] und eine verbesserte Oxygenierung im peripheren Muskel (M. biceps brachii) im Anschluss an eine H.E.L.P.-Behandlung nachgewiesen worden [189] (Abb. 4).

Die Plasmaspiegel der Gerinnungsfaktoren der prokoagulatorischen wie auch der fibrinolytischen Kaskade werden durch die Apherese gleichsinnig um 35–60% abgesenkt [41, 91, 132, 140, 144, 145, 169, 188, 189, 191, 197, 204, 227]. Eine Ausnahme ergibt sich für Antithrombin III, das nur um 25% reduziert wird. Der Summeneffekt ist antithrombotisch, was sich nicht nur durch die klinische Erfahrung bestätigt, sondern durch die relativ lange Halbwertszeit

Tabelle 3 Elimination von Gerinnungsfaktoren durch die H.E.L.P.-Behandlung. (Mittelwerte von 18 KHK-Patienten; die Konzentrationen sind ausgedrückt als Mittelwert ± Standardabweichung; die Mediane stehen in [41])

Faktor	Einheiten	Vor H.E.L.P.	Nach H.E.L.P.	Δ in %
Fibrinogen	mg/dl	413 ± 124 (406)	173 ± 71 (159)	-58
Prothrombin	%	102 ± 16 (98)	46 ± 8 (46,5)	-55
Faktor V	%	115 ± 19 (113)	50 ± 9 (49)	-57
Faktor VII	%	136 ± 43 (131)	92 ± 32 (89)	-32
Faktor VII	%	195 ± 48 (193)	83 ± 32 (80)	-57
Von-Willebrand-Faktor	%	193 ± 78 (179)	85 ± 33 (78)	-56
Faktor IX	%	160 ± 31 (161)	88 ± 18 (92)	-45
Faktor X	%	103 ± 15 (105)	54 ± 12 (54)	-48
Faktor XI	%	117 ± 26 (122)	51 ± 13 (48)	-56
Faktor XII	%	114 ± 24 (110)	56 ± 10 (57)	-50
Faktor XIII	%	114 ± 31 (116,5)	63 ± 19 (64,5)	-45
Plasminogen	mg/dl	118 ± 19 (116)	59 ± 13 (60)	-50
Antithrombin	%	117 ± 21 (122)	88 ± 13 (91)	-25
Protein S	%	106 ± 9 (110)	69 ± 22 (64)	-35
Protein C	%	113 ± 27 (118)	59 ± 16 (57)	-48

von Fibrinogen und Faktor XIII. Die gleichsinnige Elimination von Gerinnungsaktivierungsfaktoren, z.B. Prothrombinfragment 1 und 2, weist auf den potenziellen Nutzen der Apherese für die Behandlung akuter koronarer Ereignisse hin (Tabelle 3 [41]).

Die Konzentration der Blutzellen, die der Plasmaproteine, besonders der Immunglobuline, und Albumins und insbesondere die der HDL (High-density-Lipoproteine) wird durch die Therapie ebenso wenig beeinflusst wie die Konzentration der Elektrolyte, der Enzyme oder Hormone etc. [98, 99, 107, 209, 210], was die Sicherheit der Behandlung auch bei Langzeitanwendung und Schwerstkranken belegt [98, 100, 107, 111, 118, 122, 143, 150, 164, 176, 185, 194, 199, 207, 209, 210, 213, 226].

■ Klinische Langzeiterfahrung mit der H.E.L.P.-Apherese

1984 wurden die ersten Patienten mit dem System behandelt [98]. Eine Anwendung dauert in der Regel 2 h, während der etwa 3 l Plasma behandelt werden. Dieses führt im Blut des Patienten zur Absenkung des LDL, Lp(a), des Fibrinogens und des CRP um 50–70%. In der Kombination mit Statinen lässt sich im Mittel eine LDL-Senkung von gut 80% im Vergleich zum Ausgangswert erreichen [98, 99, 120, 124, 149, 190, 199, 208, 210, 212, 223, 225, 226]. Eingehende klinische Untersuchungen zur Wiederanstiegs-kinetik und Langzeitverträglichkeit der Therapie zeigen, dass die Elimination der Lipoproteine auch bei chronischer Anwendung keinen Rebound-Effekt zur Folge hat [104, 108, 146, 183, 187, 210].

Sowohl die akute als auch die chronische H.E.L.P.-Behandlung zeigen positive Auswirkungen auf die Oxidierbarkeit der Lipoproteine, auf die Plasmalipidperoxidation, die Cholesterinunloadingkapazität, die zerebrale CO₂-Reaktivität, die Aktivierung und Depletierung des Komplementsystems, die Kinetik und Reduktion von Zytokinen – insbesondere von inflammatorisch aktiven Zytokinen im Plasma – sowie auf die Lipidzusammensetzung von Zellmembranen und damit auf die Funktion von Blutzellen [107, 121, 127, 133, 145–149, 169, 178, 185, 191, 207, 214, 216, 244, 246].

■ Klinische Utility der H.E.L.P.-Behandlung

Seit 1986 werden mit dem H.E.L.P.-System regelmäßig Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und Koronaratherosklerose sowie Patienten nach Herztransplantation oder solche mit PAVK oder Mikrozirkulationsstörungen klinisch erfolgreich behandelt; die entsprechenden Studienergebnisse sind umfangreich publiziert (s. auch Tabelle 1).

Die derzeitige Auswertung einer fortlaufenden Dokumentation aller H.E.L.P.-Behandlungen zeigt für den Zeitraum 1985–1995 hinsichtlich Gesamtmortalität und klinischer Ereignisse im Rahmen der H.E.L.P.-Therapie (im Mittel wurden die Patienten 5 Jahre lang behandelt und beobachtet) zusammengefasst folgendes Ergebnis [213] in Tabelle 4.

Bei 829 Patienten, die im Rahmen der Sekundärprävention einer KHK in der Kombination lipidsenkender Medikamente mit einer H.E.L.P.-Apherese behandelt wurden (zusammen 4145 Patienten/Jahre), zeigt sich eine Mortalität von 11,6 pro 1000 Patienten/Jahre. Auch wenn es für dieses Patientenkollektiv keine randomisierte Kontrollgruppe geben kann, sprechen schon die Absolutzahlen angesichts der

Tabelle 4 Risikoreduktion durch die H.E.L.P.-Behandlung im Vergleich zur medikamentösen Therapie [119, 213]

Behandlung/ Ereignisse	Zahl der Patienten	Mittlere Behandlungs- dauer in Jahren	Patienten- jahre	Ereignisse/ 1000 Patienten- jahre
<i>I. Gesamtmortalität</i>				
Medikament + H.E.L.P. (1985-1995)	829	5	4145	11,6
4S Kontrolle [19]	2223	5,4	12000	21
4S Simvastatin [19]	2221	5,4	12000	15
<i>II. Koronare Ereignisse</i>				
Medikament	186	5	930	28
Medikament + H.E.L.P.	186	5	930	4,3
4S Kontrolle [19]	2223	5,4	12000	23
4S Simvastatin [19]	2221	5,4	12000	14

Schwere der Erkrankung der behandelten Patienten für sich selbst. Vergleicht man z. B. die Inzidenzraten der H.E.L.P.-Behandelten mit denen der Kontrollgruppe aus der 4S-Studie und bezieht die Ergebnisse auf vergleichbare Mortalitätszahlen (pro 1000 Patienten/Jahre), so liegt die Inzidenzrate in dem „H.E.L.P.-Kollektiv“ nicht nur deutlich (–44%) unter der Kontrollgruppe, sondern auch bemerkenswert niedriger in der Statintherapiegruppe (–29%) aus der 4S-Studie [19].

Hinsichtlich der Reduktion von Myokardinfarktinzidenzen zeigt eine ähnliche multizentrische Beobachtungsstudie [100] einen eindrucksvollen (–85%) Rückgang der Inzidenzzahlen. Die hierbei verfolgten 186 Patienten wurden zunächst 5 Jahre lang nur mit lipidsenkenden Medikamenten alleine und dann in der Folge 5 Jahre lang in der Kombination von Lipidsenkern mit der H.E.L.P.-Apherese behandelt.

In enger Zusammenarbeit unserer Arbeitsgruppe mit der Herzchirurgischen Klinik der LMU München (Prof. B. Reichart) sowie mit Professor Park, Dresden, wird die H.E.L.P.-Apherese seit nunmehr über 10 Jahren bei streng ausgewählten Patienten auch zur Behandlung nach Herztransplantation eingesetzt. Als Grundkrankheit liegt in diesen Fällen entweder eine schwere Hypercholesterinämie vor bzw. ist eine solche medikamentös als Folge der immunsuppressiven Therapie bedingt und trotz Verabreichung von Statinen nicht ausreichend korrigierbar. Besonders bei diesen Hochrisikopatienten hat sich die H.E.L.P.-Therapie klinisch eindrucksvoll bewährt und leistet einen wichtigen Beitrag zur Prävention und Therapie bei der Transplantatarteriosklerose und damit zum

Langzeitüberleben der transplantierten Organe und Patienten [80, 81, 100, 117, 135–138, 142, 166, 174, 175, 177, 179, 226, 241, 242].

Unterstützt werden diese Erfahrungen durch die Ergebnisse einer internationalen Multizenterbeobachtungsstudie, die aufzeigen, dass Patienten nach Herztransplantation und manifester Transplantat-Koronaratherosklerose durch die chronische Anwendung einer H.E.L.P.-Therapie mit einer Steigerung ihrer 15-Jahres-Überlebensrate um 100% im Vergleich zur konventionellen Therapie rechnen können [142].

Ähnliche Reduktionen klinischer Ereignisse durch die LDL-Apherese wurden bislang neben dem H.E.L.P.-Verfahren nur für die DSA-Behandlung gezeigt und publiziert [129 a, 164 a].

Eine genaue Analyse der klinischen Wirksamkeit und der unerwünschten Wirkungen aus den deutschen H.E.L.P.-Zentren hat Schuff-Werner [203] durchgeführt. Bei 75 061 berücksichtigten Einzelbehandlungen wurden verfahrensunabhängige und verfahrensabhängige unerwünschte Ereignisse dokumentiert und getrennt gelistet. Geordnet nach Häufigkeit wurden folgende (wesentliche) unerwünschte Ereignisse beobachtet:

- verfahrensunabhängige Ereignisse: 0,64% Angina pectoris, 0,3% Kopfschmerzen, 0,3% Hypotonie, 0,08% Bradykardie, 0,04% Tachykardie;
- verfahrensabhängige Ereignisse: 0,38% Müdigkeit, 0,33% Spannungsgefühl, 0,14% Augenbrennen, 0,07% allergische Reaktionen, 0,3% Hämolyse, 0,02% verlängerte Blutungszeit.

Die berichteten Ereignisse waren medizinisch problemlos zu beherrschen. Schwere Komplikationen oder relevante Blutungen traten keine auf [203].

■ Fallbeispiele als Nachweis des individuellen klinischen Nutzens einer H.E.L.P.-Apherese-Behandlung

Fall 1

Anamnese: 82-jähriger Ingenieur mit austherapierter, diffuser Dreifäß-KHK (mehrfach gestentet), keine weitere Möglichkeit einer interventionellen oder operativen Therapie; Zustand nach Vorderwandinfarkt vor 19 Jahren; innerhalb der letzten 6 Monate zunehmende Einschränkung der Pumpfunktion (zuletzt angiographisch bei 35%); zudem generalisierte Atherosklerose mit PAVK beider Beine (mehrfach Stents, PTA), mit progredienter Gehstreckenverkürzung; medikamentös austherapiert.

Risikoprofil: arterielle Hypertonie, LDL-Cholesterin: unter Statinen 149 mg/dl; Fibrinogen: 485 mg/dl;

Lp(a): 100 mg/dl; Nichtraucher, früher regelmäßig Sport (Schwimmen, Radfahren), mittleres Körpergewicht 75 kg bei 1,76 cm Körpergröße.

H.E.L.P.-Therapie: seit 2 Jahren (14-tägig); darunter Zunahme der objektiven und subjektiven Belastbarkeit; wesentlich seltener Angina pectoris, Verbesserung der LV-Funktion (aktuell 47% angiographisch); deutliche Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke; durchschnittliche Intervall-Werte für LDL-Cholesterin 98 mg/dl, Fibrinogen 220 mg/dl, Lp(a) 65 mg/dl; BNP im Verlauf abgesunken von 134 pg/ml auf 25,3 pg/ml; klinisch jetzt altersentsprechend und beschwerdefrei.

Fall 2

Anamnese: 57-jähriger Verleger mit schwerer, diffuser Dreifäß-KHK (mehrfach gestentet), bei Zustand nach Vorder- und Hinterwandinfarkt; zunehmend Angina pectoris; Pumpfunktion des Herzens nur leicht eingeschränkt; medikamentös austherapiert; statininduzierte Hepatitis mit GPT und GOT > 1000 U/l.

Risikoprofil: LDL-Cholesterin: 258 mg/dl; Fibrinogen: 300 mg/dl; Lp(a): 15 mg/dl; familiäre Disposition für Myokardinfarkt; Exraucher, regelmäßig Sport (Schwimmen, Wandern), Körpergewicht: 74 kg bei 1,72 m Körpergröße.

H.E.L.P.-Therapie: seit 2 Jahren 14-tägig; darunter Zunahme der objektiven und subjektiven Belastbarkeit; keine Angina pectoris, keine Progression der KHK; Werte im Intervall der H.E.L.P.-Therapie: LDL-Cholesterin: 120 mg/dl, Fibrinogen: 215 mg/dl, Lp(a): 12 mg/dl; GOT und GPT stabil bei 30–70 U/l.

Fall 3

Anamnese: 60-jährige Hausfrau mit rezidivierenden arteriellen Embolien seit dem 42. Lebensjahr. Von 1982–1994 mehr als 24 gefäßchirurgische Interventionen mit Anlage multipler Goretex-Prothesen; trotz Therapie mit Azetylsalizylsäure, Warfarin und Statinen.

Risikoprofil: LDL-Cholesterin: 205 mg/dl (unter Statintherapie fast normalisiert), Lp(a): 200 mg/dl; Exraucherin; Ausschluss anderer primärer oder sekundärer Ursachen der Thrombophilie.

H.E.L.P.-Therapie: seit 1994; seitdem keine weiteren gefäßchirurgischen Eingriffe. Durchschnittliche Werte im Intervall: LDL-Cholesterin 80 mg/dl, Fibrinogen 170 mg/dl, Lp(a): 120 mg/dl.

Fall 4

Anamnese: 52-jähriger kaufmännischer Angestellter mit schwerer ischämischer Kardiomyopathie; mit 33 Jahren 1. von 6 Herzinfarkten in Folge; 2 Bypassoperationen; 1994 Herztransplantation.

Risikoprofil: LDL-Cholesterin: 141 mg/dl unter maximaler Statintherapie; Fibrinogen 389 mg/dl; Lp(a): 95 mg/dl; familiäre KHK-Disposition; Exraucher, regelmäßig Sport (Schwimmen, Radfahren), Körpergewicht: 74 kg bei 1,78 m Körpergröße; Hypercholesterinämie verstärkt sich rasch nach der Herztransplantation unter Einnahme von Immunsuppressiva (Cyclosporin a, Kortison), zusätzlich Einschränkung der Nierenfunktion: Kreatinin: 2,0 mg/dl.

H.E.L.P.-Therapie: seit 1995 wöchentlich; bis heute kein Nachweis von Transplantat-Arteriosklerose, normale Pumpfunktion und Belastbarkeit; durchschnittliche Werte im Intervall: LDL-Cholesterin 98 mg/dl; Fibrinogen: 170 mg/dl; Lp(a): 33 mg/dl; BNP normal.

Fall 5

Eine heute 21-jährige Patientin mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie [226] wurde kürzlich klinisch umfänglich nach einem Behandlungszeitraum von 15 Jahren nachuntersucht [146]. Sie gehört zu den ersten und am längsten mit dem H.E.L.P.-System behandelten Patienten. Ihr mittleres (Intervall) LDL-Cholesterin beträgt derzeit 130 mg/dl, vor Therapie im Alter von 7 Jahren betrug dieses 850 mg/dl. Die Patientin zeigt heute keinerlei Zeichen einer Koronarsklerose. Ihre Koronarien sind frei von Verkalkungen (EBT-Untersuchung), ihre Myokardperfusion in Ruhe und unter Belastung ist normal (PET). Alle Xanthome haben sich unter der Therapie zurückgebildet. Sie ist geistig und körperlich voll belastbar, studiert und führt ein normales Leben (Abb. 5).

■ Charakteristika des H.E.L.P.-Systems und der H.E.L.P.-Behandlung

Charakteristika des H.E.L.P.-Systems und der H.E.L.P.-Behandlung sind:

- gleichzeitige extrakorporale Elimination von LDL, Lp(a), Fibrinogen und CRP mit hoher Effizienz;
- Anstieg von HDL in der Langzeitbehandlung;
- akute und chronische Verbesserung der Blut-, und Plasmaviskosität sowie der Mikrozirkulation;
- Verbesserung der Vasomotion;
- keine Modifikation der Plasmalipoproteine;
- Positiveinfluss auf Zellmediatoren, Zytokinen und Lipidzusammensetzung von Zellmembranen;

- keine Verwendung immunogener, immunstimulierender oder anderweitig schädlicher Substanzen;
- Verwendung von Einmalmaterial ohne Regeneration von gebrauchten Einzelelementen;
- das System und die Behandlung sind standardisiert, technisch sicher und einfach durchzuführen sowie zur ambulanten Behandlung geeignet; die Patienten sind nicht auf ein bestimmtes Zentrum angewiesen;
- die Verträglichkeit und Sicherheit der Kurz- sowie Langzeitbehandlung ist ausgezeichnet und mit keinen nennenswerten unerwünschten Wirkungen behaftet;
- es gibt keine spezifische Kontraindikation, auch nicht in der Kombinationsbehandlung mit Medikamenten (insbesondere nicht mit ACE-, CSE-Hemmern oder mit Immunsuppressiva);
- das Verfahren und die Anwendung verfügt über eine offizielle Zulassung in den USA (FDA) und in Deutschland (BGA) und Europa.

■ Schlussfolgerung

Zusammen genommen zeigen die umfangreichen experimentellen Daten, die klinischen Studienergebnisse und die klinische Erfahrung im Einzelfall, dass die vor fast 20 Jahren eingeführte H.E.L.P.-Behandlung zu den sichersten und effektivsten Therapieverfahren der Atherosklerose zählt. In der gut verträglichen Kombination mit Statinen, Betablockern, Thrombozytenaggregations- oder ACE-Hemmern ermöglicht sie eine Maximaltherapie bei sonst nahezu therapierefraktären KHK-Patienten und bei Patienten nach Herztransplantation, die unter einer schweren Hypercholesterinämie leiden. Die rasche Verbesserung der Hämorrhheologie und die gute Verträglichkeit der Behandlung bei geringer Belastung der Patienten erklärt seine ungewöhnlich hohe Compliance-Rate auch bei Hochrisikopatienten und Schwerkranken. Der klinische Nutzen einer gezielt eingesetzten H.E.L.P.-Therapie kann heute nicht mehr angezweifelt werden.

■ Ausblick

Bei den meisten bisher durchgeführten experimentellen und klinischen Prüfungen sowie der klinischen Anwendung des H.E.L.P.-Systems standen chronische vaskuläre Erkrankungen im Vordergrund, obgleich auch die Akuteffekte der Anwendung und die deutliche Verbesserung der Hämorrhheologie und Hämostase, der Vasomotion und der Mikrozirkulation experimentell gut gesichert sind. Entsprechend laufen derzeit klinische Studien bzw. sind klinische

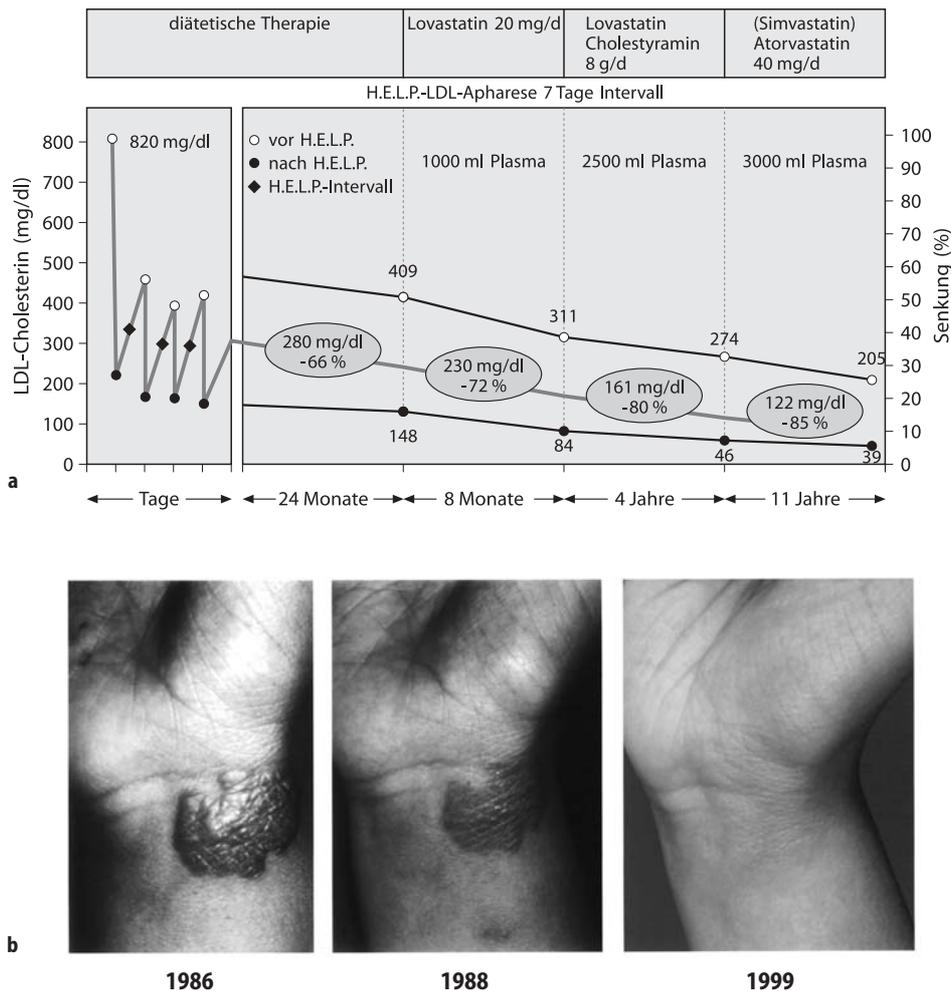


Abb. 5 a Therapieschema der Langzeitbehandlung einer Patientin mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patientin ist durch eine schwere Familienanamnese bezüglich KHK belastet. Die Therapie wurde bei ihr im Alter von 7 Jahren aufgrund der negativen LDL-Rezeptor-Aktivität begonnen. In diesem Alter litt sie unter ausgeprägten Xanthomen bei einem Basis-LDL-Cholesterinwert von 820 mg/dl. Die Behandlung erfolgt nunmehr seit 15 Jahren und nahezu ohne Unterbrechung im 7-Tage-Intervall. In der Kombination mit Medikamenten zeigt sie eine mittlere Cholesterinkonzentration von ca.

125 mg/dl, was einer 85%igen Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert entspricht. Zusätzlich wurden Lp(a) und Fibrinogen um 60–70% gesenkt. Alle Xanthome haben sich zurückgebildet (vergleiche **b**). Die koronare Vaskulatur ist frei von kalzifizierten Bereichen, der myokardiale Blutfluss ist in Ruhe und unter Stress uneingeschränkt, gleiches gilt für die koronare Flussreserve. Dieser Fall zeigt die hohe Effizienz und Sicherheit dieser therapeutischen Strategie in einem Fall mit anderweitig aussichtsloser Prognose [141, 225]. **b** Rückbildung von Xanthomen unter einer H.E.L.P.-Behandlung (homozygote FH)

Studien in Planung, die der Frage nachgehen sollen, inwieweit eine H.E.L.P.-Behandlung auch bei akuter bzw. subchronischer Anwendung einen klinischen Nutzen zeigt. Hierzu zählen insbesondere der Hörsturz [217–221, 228, 233], frühzeitige thrombotische Verschlüsse nach Bypassoperation [181] (Blessing et al. Verhinderung von Frühverschlüssen nach Koronarer-Bypassoperation durch postoperative Reduktion des Plasma-Fibrinogens mit Hilfe der H.E.L.P.-Apharese in diesem Heft), eine H.E.L.P.-Behandlung vor oder nach einer PTCA bzw. Stentinterventionen an Koronargefäßen. Weiterhin gehören hierzu akute thrombotische Verschlüsse der Retina-

gefäße [131, 132, 201, 233–235], die akute zerebrale Ischämie [134, 155–160, 178, 229, 231, 235–240], die Protektion in Folge von Reperfusionsschäden z.B. nach lang dauernden Operationen [186] sowie die periphere Verschlusskrankheit, besonders bei akuten Komplikationen [163, 232–235], und ebenso die Präeklampsie als Modell einer schweren und rasch progredienten komplizierten Vaskulopathie oder die H.E.L.P.-Behandlung in Kombination mit der Hämodialyse bei Vaskulopathien unter der chronischen Nierenersatztherapie [113–115, 125, 130].

Bis auf wenige Ausnahmen ist die H.E.L.P.-Apharese derzeit ausschließlich als adjuvante und letzte

Möglichkeit einer Therapie bei Patienten mit hohem Risiko für eine progrediente Gefäßerkrankung indiziert. So verstanden hat sich das therapeutische Konzept als klinisch effizient, von großem subjektiven Nutzen für die betroffenen Patienten und wohl auch als wirtschaftlich vertretbar erwiesen – vergleicht man es mit Behandlungskosten anderer schwer kranker Menschen unserer Gesellschaft [2]. Es steht außer Zweifel, dass die gewaltige Kostenlast, die durch die koronare Herzkrankung und andere Gefäßerkrankungen unser Gesundheitssystem belasten, nur dann reduziert werden kann, wenn die Intervention hauptsächlich auf einer geeigneten Kausaltherapie beruht, die soweit als möglich, die Notwendigkeit technischer interventioneller Reparaturmaßnahmen reduziert.

So bewertet und eingeordnet definiert sich die Indikation und das therapeutische Ziel einer LDL-Apherese-Behandlung derzeit wie folgt (Tabellen 5, 6).

Zu fordern ist für ein Apherese-System eine hohe Sicherheit der Anwendung bei guter Verträglichkeit auch in Kombination mit anderweitig notwendigen Medikamenten.

Tabelle 5 Faktoren zur Beurteilung der Indikation

KHK	vorhanden/nicht vorhanden?
Krankheitsverlauf unter bisheriger Therapie	
Konzentration von	
■	LDL (> 135 mg/dl)
■	Lp(a), CRP und Fibrinogen
Familiäre Disposition	
Allgemeines Risikoprofil	
Komorbidität	
Komedikation	

Tabelle 6 Therapieziele der LDL-Apherese

Senkung von LDL (< 100 mg/dl)
Senkung von Lp(a), CRP und Fibrinogen (< 30; < 1,0; < 250 mg/dl)
Senkung des allgemeinen Risikoprofils
Senkung der klinischen Ereignisse und Mortalität

Literatur

- Hinzpeter B, Klever-Deichert G, Wendland G, Lauterbach KW (2000) Die koronare Herzkrankheit und die Sozialversicherung. *Herz* 25:515–525
- Klever-Deichert et al (1999) Kosten koronarer Herzkrankheiten über die verbleibende Lebenszeit von KHK-Fällen – Eine Analyse des aktuellen Bestandes an KHK-Fällen in Deutschland aus gesellschaftlicher Perspektive. *Z Kardiol* 88:991–1000
- Euroaspire I and II Group (2001) Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 357:995–1001
- Windaus A (1910) Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 67: 174–176
- Pooling Project Research Group (1978) Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight, and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the Pooling Project. *J Chron Dis* 1:201–306
- Castelli WP (1984) Epidemiology of coronary artery disease: the Framingham study. *Am J Med* 76:4–12
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JN, for the MRFIT Research Group (1986) Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? *JAMA* 256: 2823–2828
- Seidel D (1993) Risikofaktoren der Atherogenese. Mechanismen ihrer Wirkung und klinische Bedeutung. *Dt Ärzteblatt* 90:B1714–1720
- Cremer P, Nagel D, Labrot B, Mann H, Muehe R, Elster H, Seidel D (1994) Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Göttingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Invest* 24:444–453
- Cremer P, Nagel D, Mann H, Labrot B, Müller-Berninger R, Elster H, Seidel D (1997) Ten-year follow-up results from the Göttingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis* 129:221–230
- Seidel D, Armstrong V, Cremer P (1987) Die Bestimmung des LDL-bzw. Beta-Cholesterin im Serum. *Internist* 28:606–614
- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS (1995) Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) “The metabolic and molecular bases of inherited disease.” McGraw-Hill, New York, pp 1981–2030
- Assmann G, Cullen P, Schulte H (1998) The Munster heart study (PROCAM): results of follow up at 8 years. *Eur Heart J* 19(Suppl A):A2–A11
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 019/001
- Lipid-Liga (1998) Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihre Folgeerkrankungen. DGFF (Lipid-Liga) e.V. www.lipid-liga.de
- Gotto AM (1995) Lipid lowering, regression, and coronary events: a review of the interdisciplinary council in lipids and cardiovascular risk intervention, seventh council meeting. *Circulation* 92:646–656

17. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancía G, Pyörälä K (1998) Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 19:1434–1503
18. Cleeman JI (2001) National cholesterol education program national heart, lung and blood institute. 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
19. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1383–1389
20. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 333:1301–1307
21. Riegger G, Abletshaus C, Ludwig M, Schwandt P, Widimsky J, Weidinger G, Welzel D (1999) The effect of fluvastatin on coronary events in patients with symptomatic coronary artery disease during one year of treatment. *Atherosclerosis* 144:263–270
22. Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7–22
23. Watts GF, Burke V (1996) Lipid-lowering trials in the primary and secondary prevention of coronary heart disease: new evidence, implications and outstanding issues. *Curr Opin Lipidol* 7:341–355
24. Steinberg D, Gotto AM (1999) Preventing coronary artery disease by lowering cholesterol levels. *JAMA* 282:2043–2050
25. Jacobson TA (2000) “The Lower the Better”. In: Hypercholesterolemia therapy: a reliable clinical guideline? *Ann Intern Med* 133:549–554
26. Waters DD (2001) Are we aggressive enough in lowering cholesterol? *Am J Cardiol* 88(Suppl):10F–15F
27. Fonarow GC (2002) Statin therapy after acute myocardial infarction: are we adequately treating high-risk patients? *Current Atherosclerosis Reports* 4:99–106
28. Fager G, Wiklund O (1997) Cholesterol reduction and clinical benefit. Are there limits of our expectations? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:3527–3533
29. The Heart Protection Study – what are its implications for practice? (2002) *BJ Cardiol* 9:16–21
30. Teupser D, Thiery J (2002) Molekulare Mechanismen der Atherosklerose und Risikofaktoren der Koronaren Herzerkrankung. In: Therapie von Fettstoffwechselstörungen bei Risikopatienten. *Uni Med* 24–30
31. Hessler JR, Morel DW, Lewis LJ, Chisolm GM (1983) Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cytotoxicity. *Arteriosclerosis* 3:215–222
32. Zeiher AM, Drexler H, Wollenschlager H, Just H (1991) Modulation of coronary vasomotor tone in humans – progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 83:391–401
33. Ross R (1993) The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. *Nature* 362:801–809
34. Faruqi RM, DiCorieto PE (1993) Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J* 69(Suppl):S9–S29
35. Libby P (1995) Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 91:2844–2850
36. Davies MJ, Balnd MJ, Hangartner WR, Anellini A et al (1989) Factors influencing the presence or absence of acute coronary thrombi in sudden ischemic death. *Eur Heart J* 10:203–208
37. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL (1989) Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein cholesterol that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 320:915–924
38. Lüscher TF, Tanner FC, Noll G (1996) Lipids and endothelial function: effects of lipid-lowering and other therapeutic interventions. *Current Opinion in Lipidology* 7:234–240
39. Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, Baggio G, Corti MC, Dinsbacher A, Eisenhauer T, Grützmaier P, Keller C, Kettner U, Kleophas W, Köster W, Olbricht CJ, Richter WO, Seidel D, and the H.E.L.P. Study Group (1994) The H.E.L.P.-LDL-apheresis multicenter study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. II. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL-cholesterol plasma concentrations and the course of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 24:724–732
40. Lees RS, Holmes NN, Stadler RW, Ibrahim SF, Lees AM (1996) Treatment of hypercholesterolemia with heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (HELP). *J Clin Apher* 11:132–137
41. Jaeger BR, Goehring P, Schirmer J, Uhrig S, Lohse P, Kreuzer E, Reichart B, Seidel D (2001) Consistent lowering of clotting factors for the treatment of acute cardiovascular syndromes and hypercoagulability: a different pathophysiological approach. *Thromb Haemost* 5:252–259
42. Banerjee AK, Pearson J, Gilliland EL, Goss D, Lewis JD, Stirling Y, Meade TW (1992) A six year prospective study of fibrinogen and other risk factors associated with mortality in stable claudicants. *Thromb Haemost* 68:261–263
43. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB (1980) Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 46:649–654
44. Heinrich J, Schulte H, Schönfeld R, Kühler E, Assmann G (1995) Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost* 73:374–379
45. Meade TW, Ruddock V, Sterling Y, Chakrabarti R, Miller GJ (1993) Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 342(8879):1076–1079
46. Yano K, Grove JS, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD, Tracy RP (2001) Plasma fibrinogen as a predictor of total and cause-specific mortality in elderly Japanese-American men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1065–1070
47. Sary HC (1990) The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 11:3–19
48. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH (1992) The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (first of two parts). *N Engl J Med* 326:242–250
49. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH (1992) The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (second of two parts). *N Engl J Med* 326:310–318

50. Guyton JR, Klemp KF (1989) The lipid-rich core region of human atherosclerotic fibrous plaques. *Am J Pathol* 134:705-717
51. Bhakdi S, Dorweiler B, Kirchmann R, Torzewski J, Weise E, Trantum-Jensen J, Walev I, Wieland E (1995) On the pathogenesis of atherosclerosis: enzymatic transformation of human low density lipoprotein to an atherogenic moiety. *J Exp Med* 182:1959-1971
52. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al (1997) Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336:973-979
53. Tracy RP (2002) Inflammation in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:1514-1525
54. Rifai N, Ridker PM (2002) Inflammatory markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 13:383-389
55. Davies MJ (1990) A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 82:1138-1146
56. Fuster V, Lewis A (1994) Conner memorial lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 90:2126-2145
57. Meade TW, Vickers MV, Thompson SG, Seghatchian MJ (1985) The effect of physiological levels of fibrinogen on platelet aggregation. *Thromb Res* 38:527-534
58. Thompson SG, Kienast J, Pyke S, Haverkate F, van de Loo JCW for the ECAT Study Group (1995) Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 332:635-641
59. Miller GJ (1992) Hemostasis and cardiovascular risk. The British and European experience. *Arch Pathol Lab Med* 116:13-18
60. Müller-Berghaus G (1987) Physiologie und Regulation der Blutgerinnung und der Fibrinolyse. *Medizinische Welt* 38:407-413
61. Ernst E (1990) Plasma fibrinogen – an independent cardiovascular risk factor. *J Intern Med* 227:365-372
62. Seeger FH, Blessing E, Gu L, Bornhold R, Denger S, Kreuzer J (2002) Fibrinogen induces chemotactic activity in endothelial cells. *Acta Physiol Scand* 176(2):109-115
63. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J (1994) Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 14:54
64. Koenig W, Ernst E (1992) The possible role of hemorrheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis* 94(2-3):93-107
65. Lorand L (2000) Sol Sherry lecture in thrombosis. Research on clot stabilization provides clues for improving thrombolytic therapies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:2-9
66. Hunt BJ, Segal H, Yacoub M (1991) Hemostatic changes after heart transplantation. *Transplant Proc* 23(1):1233-1235
67. Labarrere CA (1999) Relationship of fibrin deposition in microvasculature to outcomes in cardiac transplantation. *Curr Opin Cardiol* 14(2):133-139
68. Otsuka M, Hayashi Y, Ueda H, Imazu M, Kohno N (2002) Predictive value of preprocedural fibrinogen concerning coronary stenting. *Atherosclerosis* 164:371-378
69. Blake GJ, Ridker P (2002) C-reactive protein, subclinical atherosclerosis, and risk of cardiovascular events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:1512-1513
70. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A (1994) The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 331:417-424
71. Zairis MN, Papadaki OA, Manousakis SJ, Thoma MA, Beldekos DJ, Olympios CD, Festeridou CA, Argyraki SK, Foussas SG (2002) C-reactive protein and multiple complex coronary artery plaques in patients with primary unstable angina. *Atherosclerosis* 164:355-359
72. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR (2002) Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347:1557-1565
73. Ridker PM, Nader R, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr, for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators (2001) Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 344:1959-1965
74. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H, Kreuzer H, Seidel D (1986) The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 62:249-257
75. Sandkamp M, Funke H, Schulte H, Köhler E, Assmann G (1990) Lipoprotein(a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age. *Clin Chem* 36:20
76. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PWF, Schaefer EJ, Castelli WP (1996) Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 276(7):544-548
77. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PWF, Jenner JL, Ordovas JM, Schaefer EJ, Castelli WP (1994) A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The framingham heart study. *Circulation* 90:1688-1695
78. Klose G (2002) Epidemiologische und klinische Bedeutung klassischer und neuer Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. In: Therapie von Fettstoffwechselstörungen bei Risikopatienten. *Uni Med* 12-20
79. Kostner KM, Kostner GM (2002) Lipoprotein(a): still an enigma? *Curr Opin Lipidol* 13:391-396
80. Jaeger BR, Meiser B, Nagel D, Überfuhr P, Thiery J, Brandl U, Brückner W, von Scheidt W, Kreuzer E, Steinbeck G, Reichart B, Seidel D (1997) Aggressive lowering of fibrinogen and cholesterol in the prevention of graft vessel disease after heart transplantation. *Circulation* 96(Suppl II):154-158
81. Park JW, Merz M, Braun P (1996) Regression of transplant coronary artery disease during chronic LDL-apheresis. *J Heart Lung Transplant* 15(6):572-579
82. Fless GM, Zum Mallen ME, Scanu AM (1986) Physicochemical properties of apolipoprotein(a) and lipoprotein(a-) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein(a). *J Biol Chem* 261:8712-8718
83. Kratzin H, Armstrong VW, Niehaus M, Hilschmann N, Seidel D (1987) Structural relationship of an apolipoprotein(a) phenotype (570 kO) to plasminogen: homologous kringle domains are linked by carbohydrate-rich regions. *Biol Chem Hoppe Seyler* 368:1533-1544
84. Armstrong VW, Kratzin H, Seidel D (1989) Lipoprotein Lp(a): structure and metabolism. In: Steinmetz, Kafarnik, Schneider (eds) Cholesterol transport systems and their relation to atherosclerosis. Springer, Berlin Heidelberg, pp 56-63

85. Armstrong VW, Harrach B, Robenek H, Helmhold M, Walli AK, Seidel D (1990) Heterogeneity of human lipoprotein Lp(a): cytochemical and biochemical studies on the interaction of two Lp(a) species with the LDL receptor. *J Lipid Res* 31:429–441
86. Utermann G (1995) Lipoprotein(a). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) "The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease." McGraw-Hill, New York, pp 1887–1912
87. Fieseler H-G, Armstrong VW, Wieland E, Thiery J, Schütz E, Walli AK, Seidel D (1991) Serum Lp(a) concentrations are unaffected by treatment with the HMG-CoA reductase inhibitor Pravastatin: results of a 2-year investigation. *Clinica Chimica Acta* 204:291–300
88. Berg K, Leren TP (1989) Unchanged serum lipoprotein(a) concentrations with losvastatin. *Lancet* ii:812
89. Jacob BG, Richter WO, Schwandt P (1990) Lovastatin, pravastatin and lipoprotein(a). *Ann Intern Med* 112 (9):713–714
90. Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994) Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 308:81–106
91. Jaeger BR, Goehring P, Schirmer J, Uhrig S, Lohse P, Reichart B, Seidel D (2001) Consistent lowering of clotting factors for the treatment of acute cardiovascular syndromes – a different pathophysiologic approach. *Thromb Apher* 5(4):252–259
92. Jaeger BR (2001) Evidence for maximal treatment of atherosclerosis – drastic reduction of cholesterol and fibrinogen restores vascular homeostasis. *Thromb Apher* 5(3):207–211
93. DeGennes J-L, Touraine R, Maunand B, Truffert J, Laudat Ph (1976) Formes homozygotes cutanéotendineuses de xanthomatose hypercholestérolémique dans une observation familiale exemplaire. *Essai de plasmaphérese à titre de traitement héroïque. Société Médicale des Hôpitaux de Paris* 118:1377–1402
94. Lupien PJ, Moojani S, Award J (1976) A new approach to the management of familial hypercholesterolemia: removal of plasma cholesterol based on the principle of affinity chromatography. *Lancet* i:1261–1265
95. Yokoyama S, Hayashi R, Satani M, and Yamamoto A (1985) Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 5:613
96. Seidel D, Wieland H (1982) Ein neues Verfahren zur selektiven Messung und extrakorporalen Elimination von Low Density Lipoproteinen (LDL) des Plasmas. *J Clin Chem Clin Biochem* 20:684–685
97. Armstrong VW (1990) Die säureinduzierte Präzipitation von Low-Density-Lipoproteinen mit Heparin – Grundlagen zum H.E.L.P.-Verfahren. *Bibliomed* 0
98. Eisenhauer T, Armstrong VW, Wieland H, Fuchs C, Scheler F, Seidel D (1987) Selective removal of low density lipoproteins (LDL) by precipitation at low pH. First clinical application of the H.E.L.P.-system. *Klin Wochenschr* 65:161–168
99. Seidel D (1991) H.E.L.P.-Therapie: Was ist das? *Ärztliche Praxis* 43:1–4
100. Seidel D (1994) H.E.L.P. Report 1994 – 10 Years of clinical experience. *MMV Medizin Verlag, München*, 1–64
101. Stoffel W, Demant T (1981) Selective removal of apolipoprotein B-containing serum lipoproteins from blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:611
102. Riesen WF, Imhof C, Sturzenegger E, Descoedres C, Mordasini R, Oetliker OH (1986) Behandlung einer Hypercholesterolemie durch extrakorporale Immunadsorption. *Schweiz Med Wochenschr* 116(1):8–11
103. Bosch T, Lennertz A, Schmidt B, Fink E, Keller C, Toepfer M, Dräger J, Samtleben W (2000) DALI apheresis in hyperlipidemic patients: biocompatibility, efficacy, and selectivity of direct adsorption of lipoproteins from whole blood. *Artificial Organs* 24(2):81–90

Spezielle Literatur zur H.E.L.P.-Apherese gelistet alphabetisch und chronologisch

104. Arends J, Bier DM, Schäfer G, Armstrong VW, Thiery J, Seidel D, Schauder P (1993) No evidence for feedback inhibition of hepatic apolipoprotein B (apo B) production after extracorporeal low density lipoprotein precipitation as determined by [1–¹³C]leucine infusion in normal volunteers. *Eur J Clin Invest* 23:602–614
105. Armstrong VW, Windisch M, Wieland H, Fuchs C, Rieger J, Köstering H, Nebendahl K, Scheler F, Seidel D (1983) Selective continuous extracorporeal elimination of low density lipoproteins with heparin at acidic pH. *Trans Am Soc Art Intern Organs* 29:323–328
106. Armstrong VW, Eisenhauer T, Noll D, Wieland H, Scheler F, Seidel D (1988) Extracorporeal plasma therapy – the H.E.L.P.-system for the treatment of hyper- β -lipoproteinemia. In: Widhalm K, Naito HK (eds) *Recent aspects of diagnosis and treatment of lipoprotein disorders: impact on prevention of atherosclerotic diseases.* Alan R Liss Inc. on Prevention of Atherosclerotic Diseases 327–335
107. Armstrong VW, Niedmann D, Eisenhauer T, Janning G, Wagner H, Schuff-Werner P, Seidel D (1988) Acute and long-term effects of low-density lipoprotein apheresis on the serum concentrations of vitamins E and A. *Klin Wochenschr* 66:123–128
108. Armstrong VW, Schlee J, Thiery J, Muche R, Schuff-Werner P, Eisenhauer T, Seidel D (1989) Effect of H.E.L.P.-LDL-apheresis on serum concentrations of human lipoprotein(a): kinetic analysis of the post-treatment return to baseline levels. *Eur J Clin Invest* 19:235–240
109. Armstrong VW (1990) Die säureinduzierte Präzipitation von Low-Density-Lipoproteinen mit Heparin – Grundlagen zum H.E.L.P.-Verfahren. *Bibliomed* 0
110. Armstrong VW, Schuff-Werner P, Eisenhauer T, Helmhold M, Stix M, Seidel D (1994) Heparin extracorporeal LDL precipitation (HELP): an effective apheresis procedure for lowering Lp(a) levels. *Chem Phys Lipids* 67/68:315–321

111. Baggio G, Prevato L, Corti C, Bilato C, Belloni M, Ongao G, Crepaldi G (1988) LDL-apheresis with the H.E.L.P.-system: a 16-month study in severe hypercholesterolemic patients with ischemic heart disease. *Contrib Infus Ther* 23:146-151
112. Bambauer R, Hahmann H (1990) Plasmapherese: Technik und vergleichende Betrachtung der verschiedenen Verfahren, insbesondere im Hinblick auf die extrakorporale LDL-Elimination. *Dialyse-Journal* 32:1-7
113. Bosch Th, Thiery J, Gurland HJ (1990) Treatment of hyperlipidemia in hemodialysis patients by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (H.E.L.P.). *Int J Artif Org* 13:535
114. Bosch Th, Thiery J, Samtleben W, Seidel D (1991) Combined simultaneous LDL-apheresis and hemodialysis in hypercholesterolemic ESRD patients: a new mode of therapy. *J Amer Soc Nephrol* 2:233
115. Bosch Th, Samtleben W, Thiery J, Gurland HJ, Seidel D (1993) Reverse flux filtration: a new mode of therapy improving the efficacy of heparin - induced extracorporeal LDL precipitation in hyperlipidemic hemodialysis patients. *Int J Artif Org* 16:75-85
116. Bosch Th, Seidel D, Gurland HJ (1995) Efficacy of lipid apheresis: definitions and influencing factors. *Int J Artif Organs* 18:210-215
117. Brandl U, Meiser B, Thiery J, Seidel D, Reichart B (1998) Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation nach Herztransplantation. *Z Herz-, Thorax-, Gefäßschir* 12:160-166
118. Brech WJ, Piazzolo P (1990) Extrakorporale LDL-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie. *PZ* 43:9-12
119. Cashin-Hemphill L, Noone M, Abbott JF, Waksmonski CA, Lees RS (2000) Low-density lipoprotein apheresis therapy during pregnancy. *Am J Cardiol* 86:1160
120. Demant Th, Seidel D (1992) Recent developments in low-density lipoprotein apheresis. *Curr Opinion in Lipidology* 3:43-44
121. Donner MG, Parhofer KG, Richter WO, Schwandt P (1999) Low-density lipoprotein (LDL) oxidizability before and after LDL apheresis. *Metabolism* 7:881-886
122. Eisenhauer T, Armstrong VW, Wieland H, Fuchs C, Scheler F, Seidel D (1987) Selective removal of low density lipoproteins (LDL) by precipitation at low pH. First clinical application of the H.E.L.P.-system. *Klin Wochenschr* 65:161-168
123. Eisenhauer T, Armstrong VW, Schuff-Werner P, Seidel D (1988) Die Behandlung von schweren Fettstoffwechselstörungen mit selektiver extrakorporaler LDL-Präzipitation: Das H.E.L.P.-System. - Kardiologische Aspekte in der Intensivmedizin. *Bibliomed Med Verlagsgesellschaft mbH* 111-120
124. Eisenhauer T, Armstrong VW, Schuff-Werner P, Schütz E, Thiery J, Scheler F, Seidel D (1989) Long-term clinical experience with H.E.L.P.-LDL-apheresis in combination with HMG-CoA-reductase inhibitors for maximum treatment of coronary heart disease associated with severe hypercholesterolemia. *ASAIO Trans* 35:580-583
125. Eisenhauer T, Müller U, Schuff-Werner P, Armstrong VW, Bosch Th, Thiery J, Gurland H, Seidel D (1991) Simultaneous heparin extracorporeal LDL-precipitation and hemodialysis - First clinical experience. *ASAIO Trans* 37:M494-M496
126. Eisenhauer T, Schuff-Werner P, Armstrong VW, Talartschik J, Seidel D, Scheler F (1992) Die extrakorporale LDL-Elimination mit dem H.E.L.P.-Verfahren. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 3:109-113
127. Engelmann B, Bräutigam C, Kulschar R, Duhm J, Prenner E, Hermetter A, Richter WO, Seidel D (1994) Reversible reduction of phospholipid bound arachidonic acid after low density lipoprotein apheresis. Evidence for rapid incorporation of plasmalogen phosphatidylethanolamine into the red blood cell membrane. *Biochimica et Biophysica Acta* 1196:154-164
128. Gohlke H (1992) Der Einfluss des LDL-/HDL-Cholesterin-Quotienten auf die Progression und Regression von arteriosklerotischen Läsionen. Eine Analyse kontrollierter angiographischer Interventionsstudien. *Wien Klin Wschr* 104:309-313
129. Gordon BR (1993) LDL-apheresis in the treatment of severe hyperlipidemia. *Primary Cardiology* 19:53-56
- 129a. Gordon BR, Kelsey SF, Dau PC et al for the Liposorber Study Group (1998) Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. *Am J Cardiol* 81:407-411
130. Grützmacher P, Vallbracht C, Schuermann E, Kurz P, Schoeppe W (1991) Combined LDL-apheresis and hemodialysis in a patient with end-stage renal disease and accelerated coronary atherosclerosis. *ASAIO Trans* 37:M435-M436
131. Haas A, Walzl M, Faulborn J, Walzl B, Berglöff J, Eckhardt M (1994) Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.) - Eine neue Therapiemöglichkeit bei Gefäßverschlüssen der Netzhaut - Erste Ergebnisse. *Ophthalmologie* 91:283-287
132. Haas A, Walzl M, Hanselmayer R, Walzl B, Faulbron J (1996) H.E.L.P.-Therapie bei Gefäßverschlüssen am Auge. *Der Mediziner* 3:30-34
133. Hahnel D, Thiery J, Brosche T, Engelman B (1999) Role of plasmalogens in the enhanced resistance of LDL to copper-induced oxidation after LDL apheresis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:2431-2438
134. Hennerici M, Kleophas W, Gries FA (1991) Regression of carotid plaques during low density lipoprotein cholesterol elimination. *Stroke* 22:989-992
135. Jaeger BR, Meiser B, Nagel D, Brandl U, Überfuhr P, Thiery J, Kreuzer E, von Scheidt W, Steinbeck G, Reichart B, Seidel D (1997) Early and drastic reduction of plasma fibrinogen and LDL-cholesterol by H.E.L.P.-apheresis for the prevention of graft vessel disease after cardiac transplantation. *Transplantationsmedizin* 9:192-197
136. Jaeger BR, Schirmer J, Thiery J, Meiser BM, Überfuhr P, Kreuzer E, Reichart B, Seidel D (1999) Coronary risk factor management for the prevention and treatment of graft vessel disease in heart transplant patients. *Therapeutic Apheresis* 3(3):214-218
137. Jaeger BR, Marx P, Pfefferkorn T, Hamann GF, Seidel D (1999) Heparin-induced extracorporeal LDL/fibrinogen precipitation - H.E.L.P. in coronary and cerebral ischemia. *Acta Neurochirurgica (Suppl)*:73:81-84
138. Jaeger BR, Bengel F, Odaka K, Überfuhr P, Kreuzer E, Reichart B, Schwaiger M, Seidel D (2000) Der akute Einfluss der H.E.L.P.-Apherese auf den myokardialen Blutfluss und die koronare Flussreserve bei herztransplantierten Patienten. *Z Kardiologie* 89(Suppl S):A1114
139. Jaeger BR, Seidel D (2001) Hyperlipoproteinämie und LDL-Apherese - Klinische Erfahrungen mit dem H.E.L.P.-System. *Herz* 8:531-544
140. Jaeger BR, Kreuzer E, Knez A, Leber A, Überfuhr P, Börner M, Milz P, Reichart B, Seidel D (2002) Case reports on emergency treatment of cardiovascular syndromes through heparin-mediated low-density lipoprotein/fibrinogen precipitation: a new approach to augment cerebral and myocardial salvage. *Ther Apheresis* 6(5):394-398

141. Jaeger BR, Tsobanelis T, Bengel F, Schwaiger M, Seidel D (2002) Long-term prevention of premature coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Ped* 141:125–128
142. Jaeger BR, Braun P, Nagel D, Park JW, Gysan DB, Oberhoffer M, Mellwig KP, Bahlmann G, Heigl F, Heinzler R, Militzer H, Moriarty P, Schütterle S, Tachezy H, Kreuzer E, Deng MC, Reichart B, Seidel D (2002) A combined treatment of statins and H.E.L.P. apheresis for treatment of cardiac allograft vasculopathy. In: Kostner GM, Kostner KM, Kostner B (eds) "Atherosclerosis: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment" (EAS Congress Salzburg/Austria, July 7-10), Monduzzi Editore SpA, Bologna/Italy, pp 331–336
143. Keller Ch (1991) LDL-apheresis: results of long-term treatment and vascular outcome. *Atherosclerosis* 86:1–8
144. Kleophas W, Leschke M, Tschöpe D, Martin J, Schauseil S, Schottenfeld Y, Strauber BE, Gries FA (1990) Akute Wirkungen der extrakorporalen LDL-Cholesterin- und Fibrinogen-Elimination auf Blutrheologie und Mikrozyklulation. *Dtsch med Wschr* 115:7–11
145. Koren E, Koscec M, Laughlin LO, Lane DM (1990) Extracorporeal heparin-induced low density lipoprotein precipitation (H.E.L.P.) increases cholesterol unloading capacity of human serum. *Arteriosclerosis* 10:838 a
146. Koren E, Armstrong V, Mueller G, Wilson PR, Schuff-Werner P, Thiery J, Eisenhauer T, Alaupovic P, Seidel D (1992) Apolipoprotein A-I and apolipoprotein B containing lipoprotein particles in coronary patients treated with extracorporeal low density lipoprotein precipitation (H.E.L.P.). *Atherosclerosis* 95:157–170
147. Kowal P, Walzl M, Walzl B, Lechner H (1993) The influence of the H.E.L.P. system on yield shear stress in vascular disease. *Clin Hemorheology* 13: 701–706
148. Kulschar R, Engelmann B, Bräutigam C, Duhm J, Thiery J, Richter WO (1995) Fast transmission of alterations in plasma phosphatidylcholine/sphingomyelin ratio and lyso phosphatidylcholine levels into changes of red blood cell membrane phospholipid composition after low density lipoprotein apheresis. *Eur J Clin Invest* 25:258–265
149. Lane DM, McConathy WJ, Laughlin LO, Comp PC, von Albertini B, Gibson SM, Bricker LA, Kozlowski P, Dorrier C (1993) Weekly treatment of diet/drug-resistant hypercholesterolemia with the heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (H.E.L.P.) system by selective plasma low-density lipoprotein removal. *AM J Card* 71:816–822
150. Lane DM (1994) Treatment of diet- and drug-resistant hypercholesterolemia. *Primary Cardiology* 20:39–48
151. Lane DM, McConathy WJ, Laughlin LO, Comp PC, von Albertini B, Bricker LA, Koslowski P, Dorrier C, Lees RS (1995) Selective removal of plasma low density lipoprotein with the H.E.L.P. system: biweekly versus weekly therapy. *Atherosclerosis* 114: 203–211
152. Lane DM, Alaupovic P, Knight-Gibson C, Dudley VS, Laughlin LO (1995) Changes in plasma lipid and apolipoprotein levels between heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (H.E.L.P.) treatments. *AM J Cardiol* 75:1124–1129
153. Lane DM, Schuff-Werner P (1998) Cardiac-allograft vasculopathy and H.E.L.P. therapy. *Am J Cardiol* 82(8): 1000
154. Lane DM, Bricker LA, Schuff-Werner P (2000) The role of LDL apheresis in lipid lowering therapy for hyperlipidemic patients. *Current Opinion in Cardiovascular, Pulmonary & Renal Investigational Drugs* 2(3):216–222
155. Lechner H, Walzl M, Walzl-Lechner B, Kleinert G, Köck T (1991) The influence of the H.E.L.P.-system in cerebrovascular disease, weighted on hemorheologic factors. *Medical Biophysics* 2:147–150
156. Lechner H, Walzl M, Walzl B (1992) Hämorrheologie und H.E.L.P. bei Multiinfarkt-Demenz. *Wien Klin Wochenschr* 104:290–293
157. Lechner H, Walzl M, Walzl B, Freidl W (1992) H.E.L.P. – A possibility to change the hemorheologic profile in cerebrovascular disease. *Clin Hemorheology* 12:705–711
158. Lechner H, Walzl M, Walzl B, Kleinert G, Freidl W (1992) H.E.L.P. application in multi-infarct dementia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2:228–231
159. Lechner H, Walzl M, Walzl B (1993) The position of heparin-induced LDL precipitation (H.E.L.P.) in haemorrhological research in cerebrovascular disease. *Clin Hemorheology* 13: 637–639
160. Lechner H, Walzl M, Walzl B, Kleinert G, Schied G (1993) Die Anwendung der Heparin-induzierten extrakorporalen LDL-Präzipitation (H.E.L.P.) bei zerebraler Multiinfarkt-Demenz. In: Landgraf H, Jung F, Ehrly AM (Hrsg) *Klin Mikrozyklulation und Hämorrheologie*, Berlin, pp 23–27
161. Lechner H, Walzl M, Walzl B (1994) The impact of H.E.L.P. on haemorrheology in peripheral arterial disease. *Clin Hemorheology* 13:181–188
162. Lechner H, Walzl M, Walzl B, Kleinert G, Freidl W (1994) Heparin-induced extracorporeal low-density-lipoprotein precipitation (H.E.L.P.). *J Stroke Cerebrovasc Dis* 4:S70–S73
163. Lechner P (1996) H.E.L.P. in der Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). Ergebnisse einer kontrollierten prospektiven Studie. *Der Mediziner* 3:22–25
164. Lees RS, Holmes NN, Stadler W, Ibrahim SF, Lees AM (1996) Treatment of hypercholesterolemia with heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (H.E.L.P.). *J Clin Apheresis* 11:132–137
- 164a. 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(12):1489–1495
165. Matsuda Y, Malchesky PS, Nosè Y (1994) Assessment of currently available low-density lipoprotein apheresis systems. *Artif Organs* 18:93–99
166. Mellwig KP, Schmidt HK, Gleichmann U (1997) Lipidapherese: Maximaltherapie bei Hypercholesterinämie. *Herz/Kreislauf* 29:176–180
167. Mellwig KP, Baller D, Gleichmann U, Moll D, Betker S, Weise R, Notohamiprodjo G (1998) Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL apheresis. *Atherosclerosis* 139:173–178
168. Moriarty PM (2001) Using both „Relative Risk Reduction“ and „Number Needed to Treat“ in evaluating primary and secondary clinical trials of lipid reduction. *Am J Cardiol* 87: 1206–1208
169. Moriarty PM, Gibson CA (2001) Low-density lipoprotein apheresis in the treatment of atherosclerosis and other potential uses. *Curr Atherosclerosis Reports* 3:156–162

170. Moriarty PM, Gibson CH, Shih J, Matias MS (2001) C-reactive protein and other markers of inflammation among patients undergoing H.E.L.P. LDL-apheresis. *Atherosclerosis* 158:495-498
171. Morsch G, Maywald F, Wanner C (1995) In vitro and in vivo studies with different precipitate filter cartridges for H.E.L.P.-LDL-apheresis. *Bi-separation* 5:11-18
172. Olbricht CJ (1991) Extrakorporale Elimination von LDL-Cholesterin durch Apherese - Indikationen und Methoden. *Dtsch med Wschr* 116: 625-630
173. Park JW (1994) Herztransplantations-Nachsorge: Probleme im Langzeitverlauf. *Deutsches Ärzteblatt* 91:A-1731-A1733
174. Park JW, Vermeltfoort M, Braun P, May E, Merz M (1995) Regression of transplant coronary artery disease during chronic H.E.L.P. therapy: a case study. *Atherosclerosis* 115:1-8
175. Park JW, Merz M, Braun P (1997) Regression of transplant coronary artery disease during chronic low-density lipoprotein-apheresis. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 13(3):290-297
176. Park JW, Merz M, Braun P (1998) Effect of H.E.L.P.-LDL-apheresis on outcomes in patients with advanced coronary atherosclerosis and severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 139:401-409
177. Park JW, Mrowietz Ch, Schüler S, Labbarrere C, Jung F (2000) Cutaneous microcirculation in cardiac allograft recipients with severe hypercholesterolemia before, during, and after the first H.E.L.P. apheresis. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 9:19-25
178. Pfefferkorn TK, Knüppel HP, Jaeger BR, Thiery J, Hamann GF (1999) Increased cerebral CO₂ reactivity after heparin-mediated extracorporeal LDL precipitation (H.E.L.P.) in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia. *Stroke* 30:1802-1806
179. Reichart B, Meiser BM, Wenke K, Brandl U, Seidel D, Thiery J (1995) What is the role of lipid lowering therapy in heart-allograft failure. *Kidney International* 48(Suppl 52):52-55
180. Richter WO, Vierneisel K, Schwandt P (1988) Extracorporeal LDL elimination with immunabsorption or heparin precipitation: a comparison in 10 patients. *Contrib Infus Ther* 23:127-131
181. Richter WO, Donner MG, Höfling B, Schwandt P (1998) Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma lipoproteins and coronary heart disease in native vessels and coronary bypass in severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 47(7):863-868
182. Rietzsch H, Reichel A, Panzner I, Schulze J, Jultus U (1997) Erste Erfahrungen mit der Fibrinogensenkung mittels „Heparin-induzierter extrakorporaler LDL-Präzipitation“ (H.E.L.P.) bei infektiös-toxischer Gangrän des angiopathischen diabetischen Fußes. *Diabetes und Stoffwechsel* 6(Suppl 1):142
183. Ritter MM, Sühler K, Richter W, Schwandt P (1990) Short- and long-term effects of LDL-apheresis on lipoprotein(a) serum levels. *Clinica Chimica Acta* 195:9-16
184. Roßkopf G, v d Haar F (1987) Selektive LDL-Apherese. *mt-Medizintechnik* 107:41-44
185. Roth R, Köster W, Wanner C, Andre M, Orth M, Wieland H, Schollmeyer P (1992) Langzeittherapie der familiären Hypercholesterinämie mit Heparin-induzierter extrakorporaler LDL-Präzipitation. *Dtsch med Wschr* 17: 1135-1141
186. Samtleben W, Boos KS, Fraunberger P, Briegel J, Haller M, Arendt R, Peter K, Seidel D (1997) H.E.L.P. in gram-negative, refractory septic shock: first clinical experiences. *Jpn J Apheresis* 16(1):91-96
187. Schenk I, Keller Ch, Hailer S, Wolfram G, Zöllner N (1988) Reduction of Lp(a) by different methods of plasma exchange. *Klin Wschr* 66:11097-11201
188. Schuff-Werner P, Schütz E, Armstrong VW, Eisenhauer T, Seidel D (1987) Changes in blood flow characteristics on treatment of severe hyper- β -lipo-proteinemia by extracorporeal LDL-elimination (H.E.L.P.-system). *The Int Symposium on the Role of Blood Flow in Atherogenesis*, Osaka, Japan 43-46
189. Schuff-Werner P, Schütz E, Seyde WC, Eisenhauer T, Janning G, Armstrong VW, Seidel D (1989) Improved hemorrheology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (H.E.L.P.). *Eur J Clin Invest* 19:30-37
190. Schuff-Werner P, Seidel D (1990) Extracorporeal plasma therapy in the treatment of severe hyper- β -lipoproteinaemia: the H.E.L.P.-system in combination with HMG-CoA reductase inhibitors. *J Drug Dev* 3:233-238
191. Schuff-Werner P, Schütz E, Reitemeyer F, Oppermann M, Eisenhauer T, Armstrong VW, Köstering H, Götze O, Seidel D (1990) Heparin-induced extracorporeal LDL-precipitation (H.E.L.P.): rheological, hemostaseological and immunological effects. In: Gotto AM, Richter WO, Schwandt P (ed) *Treatment of Severe Hypercholesterolemia in the Prevention of Coronary Heart Disease*. Karger, Basel, pp 196-204
192. Schuff-Werner P, Schütz E, Eisenhauer T, Armstrong VW (1992) Long-term fibrinogen lowering therapy by regular LDL/fibrinogen precipitation with the H.E.L.P.-system. In: Ernst E, Koenig W, Lowe GDO, Meade TW (eds) *Fibrinogen: a "New" cardiovascular risk factor*. Blackwell-MZV 403-407
193. Schuff-Werner P, Eisenhauer T, Rexer H, Schwarzbeck A (1993) Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation und ACE-Hemmer. *Dtsch med Wschr* 118:1665-1666
194. Schuff-Werner P et al (1994) The H.E.L.P.-LDL-apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. II. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL-cholesterol plasma concentrations and the course of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 24: 724-732
195. Schuff-Werner P (1995) Heparin-induzierte Extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.). In: Schwandt P, Richter WO (Hrsg) *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer, S 691-709
196. Schuff-Werner P (1997) Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.) bei therapierefraktärer Hypercholesterinämie und koronärer Herzkrankheit: Einfluss auf die klinische und morphologische Regression der Koronarsklerose. *Z Kardiol* 86(Suppl 1):57-64
197. Schuff-Werner P (1997) Extracorporeal hemorheotherapy with selective plasma protein elimination. *Jpn J Apheresis* 16(1):25-30
198. Schuff-Werner P (1997) Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.) bei therapierefraktärer Hypercholesterinämie und koronärer Herzkrankheit: Einfluss auf die klinische und morphologische Regression der Koronarsklerose. *Z Kardiol* 86:57-64
199. Schuff-Werner P, Seidel D (1997) The H.E.L.P. system: clinical experience of 10 years - a report. *Jpn J Apheresis* 16(1):149-153

200. Schuff-Werner P, Schütz E, Beyer HJ (1997) Fibrinogen lowering by apheresis: efficiency of different methods and possible clinical implications. *Jpn J Apheresis* 16(1):317–318
201. Schuff-Werner P, Lauritzen K, Arens B, Vogel M (1997) Haemorheological intervention by heparin-induced plasma protein precipitation in patients with acute occlusion of the central retinal artery or with ischemic neuropathy of the optical nerv. *Jpn J Apheresis* 16(1):239–240
202. Schuff-Werner P, Schettler V (1999) Plaquestabilisierung durch LDL-Apherese? *Herz* 24:57–61
203. Schuff-Werner P (2001) Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämien – Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.). In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG (Hrsg) *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*, 2. Aufl, Schattauer, S 538–556
204. Schuff-Werner P, Holdt B (2002) Selective hemapheresis, an effective new approach in the therapeutic management of disorders associated with rheological impairment: mode of action and possible clinical indications. *Artificial Organs* 26(2):117–123
205. Schütz E, Schuff-Werner P, Seidel D (1992) Einfluss der LDL-Apherese auf hämorheologische Parameter bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie und KHK. In: Jung E, Kiesewetter H, Vogler E, Ehrl AM. *Aktuelles aus der klinischen Mikrozirkulation und Hämorheologie*. Blackwell Wiss, Berlin, S 362–370
206. Seidel D (1990) The H.E.L.P.-system: an efficient and safe method of plasmatherapy in the treatment of severe hypercholesterolemia. *Ther Umsch* 47:514–519
207. Seidel D (1990) The H.E.L.P.-system in the treatment of severe hypercholesterolemia: acute and long-term experience. Malmendier CL et al (ed) *Plenum Press*, New York, pp 155–159
208. Seidel D, Thiery J, Fieseler HG, Schuff-Werner P, Eisenhauer T, Armstrong VW (1991) Maximal therapy of severe hypercholesterolemia in CHD-patients: long term experience with the H.E.L.P. LDL-apheresis in combination with HMG-CoA-reductase inhibitors. In: Gotto AM Jr, Smith LC (eds) *Drugs affecting lipid metabolism X*. Elsevier Science Publisher B.V. (Biomedical Division), pp 299–305
209. Seidel D, Armstrong VW, Schuff-Werner P, for the H.E.L.P.-Study Group (1991) The H.E.L.P.-LDL-apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. I. Evaluation of safety and cholesterol-lowering effects during the first 12 months. *Eur J Clin Invest* 21:375–383
210. Seidel D, Thiery J (1992) Die extrakorporale Plasmatherapie bei Fettstoffwechselstörungen: Erfahrungsbericht mit dem H.E.L.P.-System. *Internist* 83:54–61
211. Seidel D (1995) The H.E.L.P.-system: mode of action and clinical utility. In: Koenig W, Hombach V, Bond MG, Kramsch DM (ed) *Progression and Regression of Atherosclerosis*. Blackwell, pp 319–327
212. Seidel D (1995) Behandlung schwerster Cholesterinstoffwechsel-Störungen. *Der Bay Int* 15(1):51–54
213. Seidel D (2002) Apheresis. In: Kostner GM, Kostner KM, Kostner B (eds) *ATHEROSCLEROSIS: risk factors, diagnosis, and treatment*. Monduzzi Editore S.p.A. – MEDIMOND Inc, pp 609–614
214. Senn HJ, Orth M, Fitzke E, Köster W, Wieland H, Gerok W (1992) Human serum gangliosides in hypercholesterolemia, before and after extracorporeal elimination of LDL. *Atherosclerosis* 94:109–117
215. Stadler RW, Ibrahim SF, Lees RS (1997) Peripheral vasoactivity in familial hypercholesterolemic subjects treated with heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (H.E.L.P.). *Atherosclerosis* 128:241–249
216. Strout N, Bayer B (1993) Heparin-induced extracorporeal low density lipoprotein and fibrinogen precipitation (H.E.L.P.): state of the art June 1992. *Therapeutic Plasmapheresis* XII:857–859
217. Suckfüll M, Thiery J, Wimmer Ch, Mees K, Schorn K (1997) Hypercholesterinämie und Hyperfibrinogenämie beim Hörsturz. *Laryngo-Thino-Otol* 76:453–457
218. Suckfüll M, Thiery J, Schorn K, Kastenbauer E, Seidel D (1999) Clinical utility of LDL-apheresis in the treatment of sudden hearing loss: a prospective, randomized study. *Acta Otolaryngol* 199:763–766
219. Suckfüll M, Wimmer C, Jäger B, Schorn K, Thiery J (2000) Heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (H.E.L.P.) to improve the recovery of hearing in patients with sudden idiopathic hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257:59–61
220. Suckfüll M (2001) Heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation apheresis: a new therapeutic concept in the treatment of sudden hearing loss. *Therapeutic Apheresis* 5(5):377–383
221. Suckfüll M, Hearing Loss Study Group (2002) Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. *Lancet* 360:1811–1817
222. Susca M (2001) Heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation futura, a new modification of H.E.L.P.-apheresis: technique and first clinical results. *Therapeutic Apheresis* 5(5):387–393
223. Thiery J (1988) Maximaltherapie der Hypercholesterinämie bei koronarer Herzkrankheit. *Therapiewoche* 38:3424–3437
224. Thiery J, Armstrong VW, Eisenhauer Th, Adam R, Janning G, Creutzfeldt W, Kreuzer H, Seidel D (1989) Combination of simvastatin and heparin-induced extracorporeal LDL/fibrinogen-precipitation (H.E.L.P.) in the treatment of hypercholesterolemia in CAD-patients. In: Crepaldi G et al (eds) *Atherosclerosis VIII*. Elsevier Science Publishers BV (Biomedical Division), pp 831–835
225. Thiery J, Walli AK, Janning G, Seidel D (1990) Low-density lipoprotein plasmapheresis with and without lovastatin in the treatment of the homozygous form of familial hypercholesterolemia. *Eur J of Pediatr* 149:716–721
226. Thiery J, Seidel D (1998) Safety and effectiveness of long-term LDL-apheresis in patients at high risk. *Curr Opin Lipidol* 9:521–526
227. Tschöpe D, Kleophas W, Ostermann H, Schauseil S, Leschke M, Schottenfeld Y, Gries FA (1990) Thrombozytenfunktion und plasmatische Gerinnung unter H.E.L.P.-Plasmapheresis bei atherosklerotischen Risikopatienten: Ein Modell für hämostaseologische Auswirkungen extrakorporaler Kreisläufe. *Klin Wochenschr* 80(Suppl XIX):252–253
228. Walch C, Anderhuber W, Walzl M (1996) Die H.E.L.P.-Therapie (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation) beim Hörsturz. *Laryngo-Rhino-Otol* 75:641–645
229. Walzl M, Walzl B, Kleinert G, Schied G, Lechner H (1993) Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.) – Eine neue therapeutische Möglichkeit bei zerebraler Multiinfarktendemenz. *Nervenarzt* 64:1–5

230. Walzl M, Lechner H, Walzl B, Kleinnert G, Schied G, Freidl W, Bertha G (1993) Hämorheologie und Lebensqualität bei Fibrinogen- und lipidsenkender Therapie. *Schweiz Med Wochenschr* 123:1875-1882
231. Walzl M, Lechner H, Walzl B, Schied G (1993) Improved neurological recovery of cerebral infarctions after plasmapheretic reduction of lipids and fibrinogen. *Stroke* 24:1447-1451
232. Walzl B, Walzl M, Lechner P, Lechner H, Cesnik H (1993) Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.): Eine neue therapeutische Intervention bei zerebrovaskulären Erkrankungen und peripherer arterieller Verschlusskrankheit. *Wien Med Wschr* 22:563-570
233. Walzl B, Haas A, Walzl M, Faulborn J, Sochor GE, Eckhardt H, Berglöff J, Lechner H (1994) First experiences with heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (H.E.L.P.) in ocular microcirculatory disturbances. *Clin Hemorheology* 14:45-52
234. Walzl B, Walzl M, Lechner H, Lechner P, Cesnik H, Haas A, Faulbrön J et al (1994) Rheologische und klinische Wirkung des H.E.L.P.-Systems bei vaskulären Erkrankungen. *Der Mediziner* 4:66-72
235. Walzl M, Valetitsch H, Walzl B, Lechner H (1994) Improved cerebral blood flow in patients treated by a single heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (H.E.L.P.). *Clin Hemorheology* 14:27-35
236. Walzl M, Walzl B, Lechner H (1994) Results of a two-month follow-up after single heparin-induced extracorporeal LDL precipitation in vascular dementia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 4:179-182
237. Walzl B, Walzl M, Valetitsch H, Lechner H (1995) Increased cerebral perfusion following reduction of fibrinogen and lipid fractions. *Haemostasis* 25:137-143
239. Walzl M (1996) Hämorheologische Grundlagen der H.E.L.P.-Behandlung. *Der Mediziner* 3:14-21
240. Walzl M, Walzl B, Haas A (1997) Heparin-induced extracorporeal fibrinogen/LDL precipitation (H.E.L.P.): a promising regimes for the treatment of vascular diseases. *J Vascular Diseases* 48:1031-1036
241. Wenke K, Thiery J, Arndtz N, Seidel D, Reichart B (1993) Lässt sich die Hyperlipidämie nach Herztransplantationen sicher und optimal behandeln? *Helv chir Acta* 60:1163-1168
242. Wenke K, Thiery J, Arndtz N, Meisner BM, Seidel D, Reichart B (1993) Simvastatin and LDL apheresis - a new treatment of hypercholesterolemia and prevention of coronary artery disease after heart transplantation. In: Agishi T et al (eds) *Therapeutic Plasmapheresis XII*:435-438
243. Wieland H, Seidel D (1983) A simple specific method for precipitation of low density lipoproteins. *J Lipid Res* 24:904-909
244. Wieland E, Schettler V, Creutzfeldt C, Kickbusch H, Schuff-Werner P (1995) Lack of plasma lipid peroxidation during LDL-apheresis by heparin-induced extracorporeal LDL-precipitation. *Eur J Clin Invest* 25:838-842
245. Wieland E, Schettler V, Armstrong VW (2002) Highly effective reduction of C-reactive protein in patients with coronary heart disease by extracorporeal low density lipoprotein apheresis. *Atherosclerosis* 162:187-191
246. Würzner R, Schuff-Werner P, Franke A, Nitze R, Oppermann M, Armstrong VW, Eisenhauer T, Seidel D, Götze O (1991) Complement activation and depletion during LDL-apheresis by heparin-induced extracorporeal LDL-Precipitation (H.E.L.P.). *Eur J Clin Invest* 21:288-294