

KATONA EVELIN DR., PARAGH GYÖRGY DR.

DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

AZ LDL-AFEREZIS SZEREPE A HYPERLIPIDAEMIA TERÁPIÁJÁBAN

A SZERZŐK JELEN MUNKÁJUKBAN ÁTTEKINTIK A FONTOSABB LDL-AFERETIZÁLÓ MÓDSZEREKET. ISMERTETIK AZ EGYES MÓDSZEREK JELLEGZETESSÉGEIT. FELHÍVJÁK AZOKRA A TANULMÁNYOKRA A FIGYELMET, AMELYEK AZ LDL-AFERETIZÁLÓ MÓDSZEREKKEL TÖRTÉNTÉK. RÉSZLETEZIK AZ LDL-AFEREZIS INDIKÁCIÓJÁT ÉS JELENTŐSÉGÉT. HANGSÚLYOZZÁK AZ LDL-CÉLÉRTÉKEK JELENTŐSÉGÉT A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK ÉS SZÖVŐDMÉNYEIK MEGELŐZÉSÉBEN ÉS ENNEK REÁLIS ALTERNATÍVÁJÁT NYÚJTHATJA A GYÓGYSZERREZISZTENS, MAGAS KIINDULÁSI KOLESZTERINSZINTEL RENDELKEZŐ BETEGEKNÉL A GYÓGYSZERES KEZELÉS MELLETT AZ LDL-AFEREZIS.

KULCSSZAVAK: LDL-AFEREZIS, IMMUNADSORPCIÓ, DEXTRÁN-SZULFÁT, LDL-ADSORPCIÓ, KLINIKAI TANULMÁNYOK, AJÁNLÁSOK

ROLE OF LDL-APHERESIS IN TREATMENT OF HYPERLIPIDEMIA, LDL-APHERESIS, HYPERLIPIDEMIA THERAPY. THE AIM OF THIS STUDY WAS TO SUMMARIZE THE MOST IMPORTANT LDL-APHERESIS METHODS, AND DESCRIBE THEIR FEATURES. THE AUTHORS GIVE A BRIEF OVERVIEW OF THE CLINICAL STUDIES WHICH HAVE PROVED THE CLINICAL UTILITY OF THE LDL-APHERESIS TREATMENT. THEY SUMMARIZE THE INDICATIONS AND IMPORTANCE OF THE LDL-APHERESIS. THEY EMPHASIZE THE IMPORTANCE OF THE GOAL SERUM CHOLESTEROL LEVEL IN PREVENTION OF THE ACUTE CORONARY SYNDROME AND REDUCTION THE CARDIOVASCULAR MORTALITY, AND THE LDL APHERESIS TREATMENT IS A BASIS TO TREAT THE SEVERE HYPERCHOLESTERINAEMIA IF THE PATIENT IS REFRACTORY TO CONVENTIONAL MANagements.

KEYWORDS: LDL-APHERESIS, IMMUNADSORPCITION, DEXTRAN SULPHATE LDL-ADSORPTION, CLINICAL TRIAL, GUIDELINES

A kardiovaszkuláris betegségek a fejlett nyugati országokban és hazánkban is a vezető halálokok adják. Ennek hátterében az előrehaladott érelmeszesedés áll. A korábbi nagy epidemiológiai vizsgálatok kimutatták azt, hogy az érelmeszesedés kialakulásában igen jelentős szerepe van az ún. veszélyeztetettség tényezőinek (1). Ezen veszélyeztetettség tényezői közül kiemelt szereppel bír a hypercholesterinaemia. A primer, szekunder prevencióban történt koleszterincsökkentés a nagy prospektív tanulmányokban azt igazolta, hogy mind a kardiovaszkuláris klinikai végpontok, mind az összhalálozás szignifikánsan csökkent a koleszterincsökkentés hatására (2–6). A regressziós tanulmányok arra hívták fel a figyelmet, hogy a koleszterincsökkentés mértékének jelentős szerepe lehet abban, hogy a ko-

rábbi plakokban regresszió alakuljon ki. A vizsgálatok elemzése alapján 50%-os LDL-koleszterincsökkenést kell elérni annak érdekében, hogy regresszió jöjjön létre (7, 8). Ezen korábbi tanulmányok tapasztalata alapján a NCEP ATP-III nem különíti el élesen egymástól a primer és szekunder prevenciót, hanem nagy, közepes és kismértékű csoportokra osztja a betegeket és ennek alapján határozza meg a terápiás célértékeket (9).

A National Cholesterol Education Program ajánlása alapján – amennyiben a gondozott egyénnek nincs koronáriabetegsége és kettőnél kevesebb rizikótényezővel rendelkezik – 4,1 mmol/l-t meghaladó szérumban LDL-C-érték esetén diéta elkezdése javasolt, 4,9 mmol/l-t meghaladó érték mellett indokolt a gyógyszeres lipidcsökkentő terápia elkezdése, az elérendő célér-

ték pedig 4,1 mmol/l. Amennyiben kettőnél több rizikófaktorral rendelkezik az egyén, de koronáriabetegség továbbra sem igazolható, akkor 3,4 mmol/l fölötti LDL-koleszterinérték mellett diéta, 4,1 mmol/l feletti érték esetén gyógyszeres terápia elkezdése javasolt, 3,4 mmol/l-es célértékkel. Ha a beteg koronáriabetegségben szenved, akkor 2,6 mmol/l szérumban LDL-C-érték fölött javasolt a diéta elkezdése, 3,4 mmol/l feletti érték esetén pedig gyógyszeres terápia, 2,6 mmol/l célértékkel (10). Ezen ajánlást is figyelembe véve alakították ki a magyar társaságok is a konszenzus konferencián a gyógyszeres stratégiát és a követendő irányelveket (11). A hypercholesterinaemiában szenvedő betegek egy jelentős csoportjánál a szokványos életmódbeli és gyógyszeres kezeléssel sem tudjuk elérni a célértéket.

Pearson és mtsai. vizsgálatai igazolták azt, hogy a kezelt hypercholesterinaemiás betegek mintegy 63%-a éri el csak a célértéket. A legnagyobb rizikócsoportba tartozó betegek csak 15%-a éri el a célértéket (12). Ez azért is elgondolkodtató, mert ez a betegcsoport lenne az, amelyik a leginkább profitálna a célértékek eléréséből, hiszen ebbe a csoportba tartoznak a definitív érbetegséggel rendelkező, korábbi miokardiális infarktust elszenvedett betegek. Ezen betegek egy része a familiáris hypercholesterinaemia heterozigóta formájába tartozik, amelynél a kiindulási koleszterinszint olyan magas, hogy a ma rendelkezésre álló hatékony koleszterincsökkentő gyógyszerek maximális dóziséval sem tudjuk elérni a terápiás célértékeket. Jelenleg nincs hatékony gyógyszeres kezelésünk a lipoprotein(a) csökkentésére, pedig ez a lipoprotein partikula önálló rizikótényező.

Egyrészt az LDL-receptorhoz való kötődését módosítva a koleszterinszint emelkedését váltja ki, másrészt az aterogenezis kialakulásában jelentős szerepet játszó plazminogén-plazmin átalakulást gátolja, és így a primer thrombus perzisztálását elősegítve súlyosbíthatja, vagy elősegítheti az aterogenezist (13). Ez pedig a betegek életkilátásainak a csökkenését okozhatják. Ezt felismerve a korábbi években keresték azokat a lehetőségeket, ami a gyógyszeres kezelésen kívül újabb alternatívát adhat a koleszterincsökkentés terén.

Az iszkémiás szívbetegségben (ISZB) szenvedő betegek jelentős része emelkedett LDL, Lp(a) és fibrinogénszinttel is rendelkezik. A hypercholesterinaemia hátterében többnyire a plazma LDL-tartalmának májba történő károsodott eliminációja áll. A plazma LDL-C tartalmának szabályozásában az LDL-receptor tölt be központi szerepet. Az elmúlt 25 évben végzett számos vizsgálat bizonyította, hogy a koleszterincsökkentő beavatkozások mérséklék a kardiovaszkuláris megbetegedések rizikóját, valamint az abból adódó mortalitást (2, 14, 15). Az ateroszklerózis megelőzéséhez, illetve a már meglévő léziók regressziójához 2,6 mmol/l-nél alacsonyabb plazma LDL-C-szint kívánatos.

Számos radikális, súlyos mellékhatással járó módszert is alkalmaztak korábban a gyógyszerrezisztens hyper-

cholesterinaemia kezelésére. Ilyen volt a portocavalis sönt, parciális ileum bypass, májtranszplantáció, plazmacsere (16, 17).

Ezen eljárások közül tömegméretekben a portocavalis sönt, parciális ileum bypass és a májtranszplantáció sem használható. A nagyobb betegszámot is reálisan megcélzó nemgyógyszeres lipidcsökkentő módszer lehet a különböző LDL-aferezizáló eljárások, amelynek az egyes típusait azok sajátosságait szeretnénk a későbbiekben részletezni és felhívni arra a figyelmet, hogy a korábbi klinikai tapasztalatok alapján reális alternatívát jelenthetnek olyan hypercholesterinaemiás betegeknél, akiknél a maximális gyógyszeres dózis alkalmazásával sem érjük el a terápiás célértéket.

LDL-AFERETIZÁLÓ MÓDSZEREK

Számos módszert fejlesztettek ki az LDL-koleszterin plazmából való eltávolítására. Ezeket a módszereket együttesen LDL-aferezisnek nevezik. E módszerek teljesen felváltották a plazmacsere alkalmazását ezen a területen. Ezen módszerek az ISZB primer prevenciója céljából csak a hypercholesterinaemia legsúlyosabb, gyógyszerrezisztens formájában használatosak, szekunder prevencióban pedig diétá-

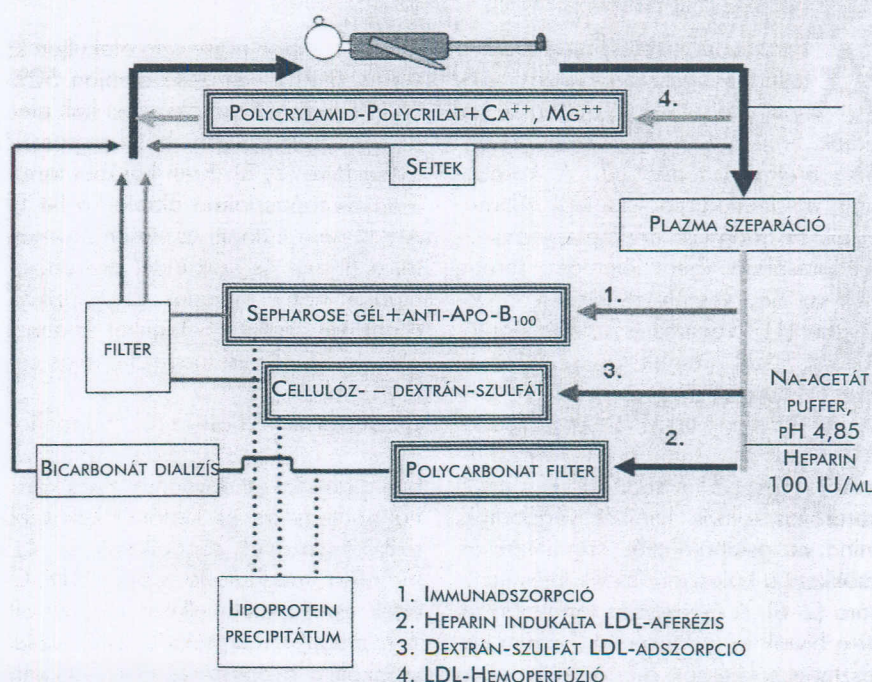
val és gyógyszeres terápiával kombinálva kedvező terápiás lehetőségnek tűnik akkor, ha a gyógyszeres terápia és a diéta segítségével nem érhető el a kívánatos LDL-C-célérték. A diéta, a gyógyszeres terápia és az LDL-aferezis együttes alkalmazása esetén elérhető maximális LDL-C-csökkenés a kiindulási értéknek kb. 80%-a. Az LDL-en kívül számos más fontos rizikótényező is jelentősen csökkenthető a kezelés során, mint az-Lp(a) és a fibrinogén, továbbá a kezelés alkalmazása során javul a betegek hemoreológiai állapota is.

Az alábbi négy LDL-aferezizáló módszer használatos a klinikumban a súlyos hypercholesterinaemia kezelésére:

- különböző immunadszorpciós technikák, immobilizált mono-, vagy poliklonális apo-B₁₀₀ ellenes antitestekkel,
- heparin-indukálta extrakorporális LDL-precipitáció,
- cellulózhoz rögzített, LDL-kötő dextrán-szulfát,
- LDL-hemoperfúzió.

Hemofiltrációt szintén alkalmaztak, de mivel más makromolekulák (HDL, immunglobulin, albumin) szintén eltávolításra kerülnek, a módszer specifitása nem bizonyult kielégítőnek. Hasonlóan a plazmacseréhez, hosszú távú terápiára a módszer alkalmatlan (1. ábra).

1. ÁBRA: AZ LDL-AFERETIZÁLÓ MÓDSZEREK ÖSSZEFOGLALÁSA



IMMUNADSZORPCIÓ

Az eljárás során a beteg teljes vérből történt plazmaszeparációt követően a plazma egy vagy két immunadszorpciós oszlopon áramlik át, majd a tisztított plazmát a sejtes elemekkel ismét összekeverik, és visszaadják a betegbe. Az adszorpciós oszlop sepharose géllhez kötött poliklonális humán apo-B₁₀₀ ellenes antitestet tartalmaz. A kezelés 2,5-3 órát vesz igénybe, anticoagulánsként heparint vagy citrátot alkalmaznak. A módszer előnye az apo-B₁₀₀-at tartalmazó lipoproteinek eltávolításának nagyfokú szelektivitásában és hatékonyságában rejlik. Ez a módszer jelentős mennyiségű antitest igényel, és gazdasági megfontolásokból az oszlopokat regenerálják és újrahaználják. Elérhetőek speciális poliklonális antitestet tartalmazó oszlopok, amelyek sepharose-hoz kötött anti-Lp(a)-t tartalmaznak, a magas Lp(a) szérumkoncentrációval rendelkező betegek kezelésére (18, 19, 20).

HEPARIN-INDUKÁLTA EXTRAKORPORÁLIS LDL-PLAZMAFEREZIS

A módszert 1983-ban írták le (Heparin-induced extracorporeal LDL/fibrinogén precipitation HELP, Braun, Mel-sungen, Germany). Lényege, hogy alacsony pH mellett az LDL-en és az Lp(a)-n lévő pozitív töltések mennyisége nő, így divalens kationok hiányában lehetővé válik ezen partikulák és a heparin, illetve fibrinogén közötti speciális kölcsönhatás és az így keletkezett precipitátumot kifiltrálva távolítják el ezeket a lipoproteineket (21, 22).

A kezelés során első lépésben megtörténik a teljes vérből a plazma szeparálása. Ezt követően a plazmához folyamatosan Na-acetát puffert (pH-4,85) adagolnak, 100 IU heparin/ml tartalommal. A gyors precipitáció 5,12-es pH-n következik be, majd a szuszpenzió 0,4 M polikarbonát filteren keresztül áramlik át, amely eltávolítja a kicsapódott LDL-t, Lp(a)-t és fibrinogént. A fölösleges heparint anioncserélő segítségével távolítják el. Végül a plazma-puffer keverék bikarbonát dialízisen megy keresztül, amelynek során a felesleges folyadék eltávolításra kerül, és visszaáll a fiziológiás pH, még mielőtt a plazmát összekeverik a korábban elválasztott sejtekkel, és visszaára-

1. TÁBLÁZAT: A HELP-TERÁPIA HOSSZÚ TÁVÚ HATÁSAI

FAKTOR	LIPID-ÁTLAGÉRTEK VÁLTOZÁSA (%)
LDL-C	-51±14
Lp(A)	-45±5
FIBRINOGEN	-46±15
APO-B100	-45±10
HDL-C	+12±2
APO-AI	+9±2

moltatják a betegbe. A rendszer igen megbízható az LDL, Lp(a) és a fibrinogén eltávolítása tekintetében, a kezelés során 50%-kal csökken a mennyiségük a plazmában, a HDL mennyiségét nem csökkenti, nem károsítja a plazma lipoproteineket, valamint nem változtatja meg a sejtmediátorok plazmakoncentrációját, és nem okoz komplementaktivációt. A kezelés technikailag biztonságos, jól standardizált, melyet több mint 100.000 kezelés tapasztalata támaszt alá. Az alkalmazása során komolyabb mellékhatást nem észleltek (21-24). A kezelés során a plazma viszkozitása is előnyösen változik (15%-kal csökken) a vörösvérsejt aggregációs hajlama 50%-kal csökken. A plazma viszkozitásában észlelt változásért az LDL- és a fibrinogén mennyiségének csökkenése a felelős. A vörösvérsejt-aggregáció változását elsősorban a fibrinogén csökkenése okozza (21, 24). Az 1. táblázatban a hosszú távú HELP-terápia lipidcsökkentő hatása látható 6000 kezelés értékei alapján, a kezelés előtti lipidérték változását a két kezelés közötti átlagértékhez [(lipidkoncentráció a kezelés után + kezelés előtt)/2] viszonyítva tüntettük fel (21, 25). A fenti eredmények azt mutatják, hogy a HELP-kezelés a maximális gyógyszeres kezelésre kialakult LDL és apo-B csökkenést még to-

vábbi 30%-kal és 23%-kal fokozta, valamint a HDL-szintet 4%-kal emelte (1. táblázat).

A 2. táblázatban a HELP-terápia és gyógyszeres terápia (lovastatin, simvastatin, pravastatin, 80 heterozigóta FH-beteg vett részt ebben a vizsgálatban, 1400 kezelés adatait dolgozták fel) kombinációjával elért lipidváltozások (két kezelés közötti átlagérték a kezelés előttihez viszonyítva) láthatók, akár 70%-os LDL-C-csökkenés is elérhető, az Lp(a) és fibrinogén mennyisége kb. 43%-kal csökkent a kombinált terápiával. Kombinált terápia esetén a két aferezis között eltelt idő 7-14 napig is nyújtható, az LDL-szintézisétől és az ISZB súlyosságától függően (21, 25) (2. táblázat).

DEXTRÁN-SZULFÁT LDL-ADSZORPCIÓ

1987-ben Mabuchi és mtsai. írták le a dextrán-szulfát LDL-adszorpciót (Liposorber LA-15 system, Kaneka Corporation, Osaka, Japan), amely szintén nagy specificitású és hatékonyságú az apo-B-t tartalmazó lipoproteinek plazmából való eltávolításában (26). A plazma szeparálása és heparinizálása után az LDL-t adszorbeáló oszlopon vezetik át, amely cellulózhoz kovalensen kötött dextrán-szulfátot tartalmaz, és szelektíven köti a VLDL-t és az LDL-t. A pozitív töltésű apo-B kötődik a negatív töltésű polianionos ligandhoz, ebben az esetben a dextrán-szulfáthoz. Ezt követően a kezelt plazmát sejtes elemekkel ismét összekeverve visszajuttatják a betegbe.

LDL-HEMOPERFÚZIÓ

A módszert Bosch és mtsai. 1993-ban írták le először (direct adsorption of

2. TÁBLÁZAT: A KOMBINÁLT TERÁPIA (HELP + HMG CoA-REDUKTÁZ GÁTLÓ) HOSSZÚ TÁVÚ HATÁSAI

FAKTOR	HMG CoA-REDUKTÁZ INHIBITOR LIPID-ÁTLAGÉRTEK VÁLTOZÁSA (%)	HELP+HMG CoA-INHIBITOR LIPID-ÁTLAGÉRTEK VÁLTOZÁSA (%)	A HELP-KEZELÉS HATÁSÁRA BEKÖVETKEZETT VÁLTOZÁS A HMG CoA-INHIBITOR MONOTERÁPIÁVAL ELÉRTEHETŐ KÉPEST
LDL-C	-38+/-12	-68+/-12	-30%
HDL-C	+10+/-9	+14+/-6	+4%
APO-B	-30+/-9	-53+/-8	-23%
APO-AI	+13+/-4	+13+/-9	0
Lp(A)	NINCS VÁLTOZÁS	-43+/-7	-43%
FIBRINOGEN	NINCS VÁLTOZÁS	-44+/-10	-44%

lipoproteins, DALI, Fresenius, St Wendel, Germany). A módszer az előző módszernél ismertetett elven alapul, a pozitív töltésű apo-B kötődik a negatív töltésű polianionos ligandhoz, ebben az esetben negatív töltésű karboxilát csoportokat tartalmazó poliakrilát-poliamidhoz, de ez a folyamat teljes vérből történik, nem igényel előzetes plazmaszeparációt, ezáltal egyszerűbb a módszer, nem igényel plazmaszeparátort. Az LDL-hemoperfúzió során a heparinnal, vagy citráttal antikoagulált teljes vért vezetik át a poliakrilátot tartalmazó adszorberen. Az oszlop poliakriláttal fedett poliakrilamidot tartalmaz. Az adszorber egyszer használatos, a vértérfogat másfél-kétszereséből képes a koleszterin, LDL, Lp(a) és triglicerid hatékony adszorpciójára. A polianionok az LDL-en és Lp(a)-n levő apo-B kationos csoportjaival lépnek interakcióba, és a lipoproteineket az oszlopon immobilizálják. Az adszorber képes a pozitív töltésű ionok megkötésére is, ezért a hypocalcaemia és hypomagnesiaemia elkerülése miatt a kezelés előtt az oszlopokat ezen ionokat tartalmazó elektrolit oldattal töltik fel (27).

A 3. táblázatban a fent részletezett négy LDL-aferezizáló módszer hatására egyszeri kezelés után bekövetkező plazma lipoproteinszint-csökkenést tüntettük fel, több tanulmány eredményét összesítve az egyes módszerekre lebontva (28). A táblázatban feltüntetett adatokból látható, hogy az immunadszorpció, a dextrán-szulfát adszorpció és a HELP-módszerek hasonló lipidcsökkentő hatással rendelkez-

nek: a bekövetkező LDL-C-csökkenés 60% körüli, míg az LDL-hemoperfúzió (DALI) esetében ez az érték 77%, de ennek az összehasonlíthatósága megkérdőjelezhető a kis esetszám miatt. A dextrán-szulfát adszorpció és az LDL-hemoperfúzió kevésbé csökkenti a HDL-C-szintjét, mint a másik két módszer. A 3. táblázat bemutatja az egyszeri aferetizáló kezelés hatására bekövetkező plazma lipoproteinszintek csökkenése a különböző LDL-aferezizáló módszerek esetében, különböző tanulmányok eredményeit összesítve (28) (3. táblázat).

KLINIKAI HATÉKONYSÁG

A különböző LDL-aferezizáló módszerek bevezetése óta számos vizsgálat eredményét közölték az irodalomban, melyek a módszerek biztonságosságát és megbízhatóságát írták le.

A négy módszer esetében 4% alatti a mellékhatások gyakorisága, nagy számú kezelés során. A mellékhatások enyhék, megfelelőek más extrakorporális kezelés során tapasztalhatókkal: vazovagális reakció, hipotenzió, bradycardia, hányinger, szédülés, dyspnoe, vertigo, kollapszus, sőteltzárdás, hematoma (29).

Néhány esetben dextrán-szulfát adszorpció során hipotenziót észleltek olyan betegekben, akik egyidejűleg ACE-inhibitor terápiában is részesültek. Ezekben az esetekben a hipotenziót flush, dyspnoe, bradycardia is kísérhette. Ez az anafilaktoid reakció valószínűleg az LDL-aferezis hatására bekövetkező fokozott bradikininterme-

léssel állhat összefüggésben, melynek eliminációját az ACE-inhibitor gátolja (30).

Borberg és mtsai. 12 familiáris hyperlipidaemiában (3 homozigóta, 9 heterozigóta) szenvedő, átlagosan 11,3 éven át immunadszorpció kezelésben részesített beteget követtek, 8 beteg esetén koronáriabetegségükben kezdődő javulás volt detektálható (31). Az Lp(a)-eltávolítás tekintetében ez bizonyult a leghatékonyabb módszernek (19). Az LDL-aferezizáló módszerek közül a heparin indukálta LDL-ferezist írták le legkorábban (1983), és azóta ez terjedt el a legszélesebb körben. Bevezetése óta számos klinikai tanulmány bizonyította, hogy a terápia eredményeként elért drasztikus LDL-C-csökkenés következtében szignifikáns javulás tapasztalható a teljes, és a koronáriabetegségek által okozott halálozásban. A fibrinogén eltávolításában is hatékonyabbnak bizonyult a többi módszernél.

Az 1987-ben Mabuchi és mtsai. által bevezetett dextrán-szulfát LDL-adszorpció (26) biztonságos agresszív, megbízható koleszterincsökkentő kezelés. Egy ülésben a kiindulási koleszterin több mint 60%-át távolítja el, ezt számos hosszú távú tanulmány eredménye is igazolta. Az esetek 75%-ában a koronária-ateroszklerózis regressziója észlelhető, mellékhatást 0,5–4% között észleltek (32, 33, 34).

Az LDL-hemoperfúzió rendszer a vizsgálatokban szintén hatékony és biztonságos lipidcsökkentő rendszernek bizonyult. A Jansen és mtsai. által végzett vizsgálatban 7, másfél évnél hosz-

3. TÁBLÁZAT: AZ EGYSZERI AFERETIZÁLÓ KEZELÉS HATÁSÁRA BEKÖVETKEZŐ PLAZMA LIPOPROTEINSZINTEK CSÖKKENÉSE A KÜLÖNBÖZŐ LDL-AFERETIZÁLÓ MÓDSZEREK ESETÉBEN, KÜLÖNBÖZŐ TANULMÁNYOK EREDMÉNYEIT ÖSSZESÍTVE (28)

MÓDSZER	ESETSZÁM	Δ% ÁTLAGÉRTÉKE			REFERENCIA
		LDL-C	Lp(A)	HDL-C	
IMMUNADSORPCIÓ	4335	-61,9	-53,3	-16,2	53. KNISEL ÉS MTSAI. 54. SCHAUMANN ÉS MTSAI. 55. RICHTER ÉS MTSAI. 56. SCHMALDIENST ÉS MTSAI. 57. PARHOFER ÉS MTSAI.
DEXTRÁN-SZULFÁT ADSORPCIÓ	948	-63,7	-51,0	-13,7	53. KNISEL ÉS MTSAI. 54. SCHAUMANN ÉS MTSAI. 55. RICHTER ÉS MTSAI. 56. SCHMALDIENST ÉS MTSAI. 57. PARHOFER ÉS MTSAI.
DALI (HEMOPERFÚZIÓ)	32	-77,0	-63,0	-13,0	56. SCHMALDIENST ÉS MTSAI.
HELP	1581	-59,4	-67,7	-16,8	54. SCHAUMANN ÉS MTSAI. 55. RICHTER ÉS MTSAI. 57. PARHOFER ÉS MTSAI.

szabb perióduson át LDL-hemoperfúzióval kezelt beteget követték, a lipid-redukciós rátát a másik 3 rendszerhez hasonlóan találták (35).

A négy különböző módszerrel kezelt betegek laboratóriumi eredményeit (koleszterin, LDL, HDL, triglicerid) és klinikai kimenetelét összehasonlítva nem találtak lényeges különbséget a módszerek közötti hatékonyság és biztonságosság tekintetében, még hosszú távú kezelés esetén sem (28). A fibrinogénszint-csökkenés a heparin indukálta LDL-aferezis esetén a legnagyobb, míg az Lp(a) eltávolításában az immunadszorpció a legeredményesebb, speciális aferetizáló oszlopokkal (33). Az LDL-aferezis során az LDL-C drasztikus csökkentése hasznos az endothelfunkció helyreállításában, javítja a koronáriák tónusát és fokozza az EDRF-termelést, csökkenti az LDL-oxidációt (36).

Az Európában végzett randomizált kontrollált LAARS-vizsgálat (LDL Apheresis Atherosclerosis Regression study) eredményei az LDL-aferezis hatására bekövetkező miokardiális iszkémia javulásáról számoltak be. A tanulmányban szereplő 42 hypercholesterinaemiás, koronáriabetegségben szenvedő beteget 2 csoportra osztották, az egyik csoport simvastatin + LDL-aferezis kezelést kapott, a másik csoport tagjai csak gyógyszeres simvastatin terápiában részesültek 2 éven át. Az átlag LDL-C szint 3 mmol/l volt az aferezis + simvastatin csoportban, míg a simvastatin csoportban 4,1 mmol/l volt. A koronáriastenosis megítélése koronarográfiával történt, ezzel mindkét csoportban a léziók javulását észlelték, és a két csoport között nem találtak szignifikáns különbséget a koszorúér-átmérőkben. Terheléses EKG során azonban szignifikáns különbséget észleltek a két csoport között: 2 év kezelés után az aferetizált csoportban az 1 mm-es ST-depresszió eléréséhez szükséges idő 39%-kal nyúlt meg, a legnagyobb mértékű ST-depresszió 0,07 mV volt az aferetizált csoportban, míg a kizárólag gyógyszeres terápiában részesülőknél hasonló javulást nem tudtak kimutatni (37).

A Diviitis és *mtsai.*, illetve *Andrews és mtsai.* által végzett vizsgálatokban hasonló javulást tapasztaltak terheléses EKG-vizsgálat során olyan betegcsoportokban, ahol agresszív gyógyszeres lipidcsökkentő terápiával sikerült az

LDL-C értéket 2,9–3,4 mmol/l között tartani (38, 39).

A LACMART (LDL-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial) tanulmányban 18 heterozigóta FH-ban szenvedő LDL-aferezis terápiában részesülő beteget követték egy éven át. A koronáriszklerózist kvantitatív koronarográfiával és intravaszkuláris ultrahanggal követték, kontrollcsoportként 7, gyógyszeres lipidcsökkentő terápiában részesülő beteg szerepelt. Egyéves kezelést követően az aferezisben részesülő betegek LDL-C-szintje 34%-kal csökkent, míg a kontrollcsoportban 4%-os csökkenést tapasztaltak. A kontrollcsoportban a koronáriszűkület átlagosan 0,08 mm-es fokozódását észlelték, ezzel szemben az aferetizált csoportban 0,12 mm-es átlagos javulást észleltek. A plakk területe átlagosan 0,88 mm-rel nőtt a kontrollcsoportban, az aferetizált csoportban pedig 0,69 mm-rel csökkent (40).

Schuff-Werner és mtsai. által végzett vizsgálatban 50 HELP-kezelésben részesülő betegnél végeztek koronarográfiát a kezelés elkezdése előtt, majd 2 évvel követően. A szűkületek foka minden régióban átlagosan 32,5%-ról 30,6%-ra csökkent. Több mint 8%-os regressziót tapasztaltak a szegmentumok 27%-ában, míg csak 15% mutatott progressziót. A nagyobb mértékű szűkületek (>30%) a két év eltelte után kifejezettebb csökkenést mutattak, mint az enyhébbek (41).

Mabuchi és mtsai. szekunder prevencióban alkalmaztak LDL-aferezist heterozigóta FH-betegekben gyógyszeres lipidcsökkentő terápiával kombinálva, és a kombinált terápia kardiális esemény incidenciájára kifejtett hatását összehasonlították csak gyógyszeres terápia hatásával. 130 megfigyelt betegből 87 gyógyszeres terápiában részesült, 43 kombinált terápiát kapott, 6 éven át követték a betegeket. Mindkét csoportban szignifikánsan csökkent az össz-koleszterin, az LDL-C és nőtt a HDL-szint. Az aferezis csoportban az LDL-C 7,42 → 3,18 mmol/l-re csökkent (58%), a gyógyszeres csoportban 6,03 → 4,32 (28%) mmol/l-re csökkent. A bekövetkező kardiovaszkuláris események tekintetében azt találták, hogy a nemfatális AMI, PTCA, CABG, hirtelen szívhalál által meghatározott össz-koronáriesemény 72%-kal kevesebb volt az aferetizált csoportban (10%), mint a gyógyszeres monoterá-

piában részesülő csoportban (36%), szekunder prevencióban tehát az aferezis és gyógyszeres terápia kombinációja effektívebb volt, mint a gyógyszeres monoterápia (34).

Az utóbbi időben egyre szélesedik azon kórképek köre, ahol szintén hasznosnak bizonyulhat az LDL-aferezis alkalmazása. *Jaeger és mtsai.* sikerrel alkalmazták a HELP-terápiát szívtranszplantált betegeknél, hosszabb graft túlélést és kisebb kardiovaszkuláris mortalitást tapasztaltak az aferezis és gyógyszer kombinációjával kezelt transzplantált betegeknél, a csak gyógyszeres terápiában részesültekkel összevetve. A kedvezőbb hatás a fibrinogénszint-csökkenésnek, illetve a további kedvező hemoreológiai változásoknak tulajdonítható, mely az aferezis hatására következik be (42). Továbbá sikerrel alkalmazták a hirtelen hallásvésztes terápiajában, melynek hátterében a cochlea károsodott perfúziója állhat, valamint cerebrovaszkuláris iszkémia kezelésében is hatásosnak bizonyult (43, 44). Nephrosis szindrómában 2 hetenként alkalmazott LDL-aferezis hatására szignifikánsan emelkedett szérum albuminszintet észleltek, míg a vizelet albuminürítés nem változott szignifikánsan egy nem kontrollált tanulmányban (45).

Egy másik vizsgálatban mind a szérum albuminszint, mind a vizelet albuminürítés szignifikánsan kedvező irányba változott szteroidrezisztens nefrotikus betegek esetében (46), a kedvező hatás a gyulladásos citokinek csökkentésében (interleukin-8), és a szteroidterápiára való érzékenység javulásában keresendő (47).

A *Nakano és mtsai.* által végzett vizsgálatban a 6 hónapon keresztül alkalmazott kéthetenként végzett LDL-aferezis kezelés szignifikánsan csökkentette a diabéteszes nephropathiában szenvedő betegek vesefunkció-romlásának progresszióját (48). A valódi használatosság felmérésére további vizsgálatok szükségesek (4. táblázat).

AZ LDL-AFEREZIS KLINIKAI ALKALMAZÁSA

Az extrakorporális LDL-aferezizáló módszerek kardiovaszkuláris mortalitásra kifejtett jótékony hatása leginkább a legnagyobb rizikójú csoportokban mérhető le, hiszen ezen csoportok a legveszélyeztetettebbek a koronária-

4. TÁBLÁZAT: Az LDL-aferezis koronáriaszűkűletekre kifejtett hatása, koronarográfiával detektált változások különböző tanulmányokban

TANULMÁNY	BETEGCSOPORTOK	LDL-C	SZŰKÜLET	PLAKK TERÜLETE
LACMART IUH, QCA	FH, ISZB-VEL, N=18,1 ÉV 1. PRAVASTATIN, SIMVASTATIN 2. AFEREZIS(DSA) + GYÓGYSZER	4% ↓ 34%	0,08 mm ↑ 0,12 mm ↓	0,88 mm ² ↑ 0,69 mm ² ↓
LAARS	HC, FH Ht, ISZB-VEL, N=42 2 ÉV	LDL-C ↓	LÉZIÓ	SZIGN. ST-DEPR. ELÉRÉSEHEZ SZÜKS. IDŐ
QCA, TE	1. SIMVASTATIN 2. AFEREZIS (DSA) + SIMVASTATIN	47% 63%	P: 43%, NV: 24%, R: 9%, P: 52%, NV: 24%, R: 24%	39% ↑ NV
HELP MULTICENTER VIZSGÁLAT QCA	FH, HC, N=50, N=50 2 ÉV 1. HELP+GYÓGYSZER		SZŰKŰLETEK FOKA P: 15%, NV: 58%, R: 27%	

FH Familiáris hypercholesterinaemia; DSA Dextrán-szulfát adszorpció; HC Hypercholesterinaemiás; Ht Heterozigóta; P progresszió; NV Nem változott; R Regresszió; IUH Intravaszkuláris ultrahang; QCA Kvantitatív koronarográfia; TE Terheléses EKG

esemény kialakulása szempontjából. Így a gyógyszerrel nem befolyásolható hyperlipidaemiás betegek szekunder prevenciójában vizsgálták elsősorban a kardiovaszkuláris események bekövetkezésére kifejtett hatásukat.

A tanulmányok eredménye azt mutatja, hogy az LDL-aferezizáló technikák jól kiegészítik a korábbi gyógyszeres terápiát. Hatékonyságukat leírták a kezelést követő jelentős lipidszint-csökkentésben, koronariáléziók regressziójában, és klinikai tanulmányokban a kardiális események incidenciájának csökkentésében.

Önként adódik a kérdés, hogy a módszer gazdasági vonzatait, költségeit, és klinikai hasznosságát figyelembe véve milyen betegcsoportban van napjainkban reális indikációja az LDL-aferezis alkalmazásának. A klinikai tapasztalatok mellett ezt leginkább az adott területen a betegség előfordulási gyakorisága, a gazdasági keretek, a finanszírozás feltételei befolyásolnak.

Az LDL-aferezis legfőbb indikációja a homozigóta FH, melyet extrém hypercholesterinaemia, gyerekkorban kialakuló xanthomák, az aortagyök ateroszklerózis, az aortabillentyű stenosis, korai ISZB, 30 éves kor előtti miokardiális infarktusz vagy akut koronáriainsufficiencia következtében kialakuló hirtelen szívhalál jellemző hatékony lipidcsökkentő kezelés nélkül. 1-2 hetente alkalmazott LDL-aferezis és gyógyszeres lipidcsökkentő terápia kombinációjával 68%-os LDL-C csökkenés érhető el, és a fatális kardiovaszkuláris komplikációk elkerülhetők. Indokolt az aferezist már gyermekkorban, 6-7 éves kor körül elkezdni, mielőtt az aorta ateroszklerózis kifejlődik (28).

Az LDL-aferezisnek továbbá központi szerepe van azon koronáriabetegekben, akiknek súlyos gyógyszerrezisztens hypercholesterinaemiájuk van, vagy nem tolerálják a lipidcsökkentő gyógyszereket, ők leginkább az FH heterozigóta eseteiből kerülnek ki. A Németországban használatos ajánlások szerint az LDL-aferezis indikációi a következők.

- Minden homozigóta FH-ban szenvedő beteg esetében, akinek az LDL-receptor defektusa funkcionálisan vagy genetikailag bizonyított, és LDL-C-szintjük meghaladja a 13 mmol/l-t.
- Dokumentált ISZB-vel rendelkező betegek esetén, akik 3 hónapnál hosszabb időn keresztül 3,3 mmol/l-t meghaladó LDL-C-szinttel rendelkeznek, az ajánlások szerint alkalmazott diéta és tolerálható maximális gyógyszeres lipidcsökkentő terápia ellenére is.
- Dokumentált ISZB-vel rendelkező betegek esetén, akik 60 mg/dl-t meghaladó Lp(a) szinttel rendelkeznek, akkor is indikált a feretizáló kezelés, ha az LDL-C-szintjük alacsonyabb, mint 3,3 mmol/l (49).

Az Amerikai Egyesült Államokban kismértékben eltér az indikáció (Food and Drug Administration, FDA) a következő betegcsoportokban javasolják az LDL-aferezist:

- funkcionális FH homozigóta, LDL-C > 13 mmol/l,
- funkcionális FH heterozigóta, LDL-C > 7,8 mmol/l,
- funkcionális FH heterozigóta dokumentált ISZB-vel és LDL-C > 5,2 mmol/l.

Az LDL-aferezis technikai követelmé-

nyét illetően, egy kezelés nem tarthat hosszabb ideig, mint 6 óra, és a plazma LDL-C-szintnek legalább 60%-kal kell csökkennie. Izolált Lp(a)-emelkedés esetén az Lp(a)-redukciónak legalább 50%-nak kell lennie.

Jelenleg az egyéb rizikófaktorok, mint pl. hypertrigliceridaemia, alacsony HDL-, emelkedett homociszteinszint, izolált fibrinogénszint-emelkedés nem képezik az LDL-aferezis indikációját (50). Minden esetben az LDL-C-szintnek 6 hónapon keresztül meg kell haladnia a meghatározott küszöbértéket, az ajánlások szerint alkalmazott diéta és maximális tolerálható lipidcsökkentő gyógyszeres terápia mellett (51). Alternatív indikációt jelent, amennyiben heterozigóta FH betegekben a maximális tolerálható gyógyszeres lipidcsökkentő terápia mellett nem érhető el legalább 40%-os LDL-C-csökkenés. További indikációt jelent a dokumentált ISZB mellett 60 mg/dl-t meghaladó Lp(a)-szint, az alkalmazott gyógyszeres terápia ellenére is fennálló 4 mmol/l feletti LDL-C szinttel.

A Német és a FDA ajánlásainak összehasonlítását az 5. táblázatban tüntetjük fel.

Az ajánlások közötti különbségek oka a rendelkezésre álló anyagiak és a kezelések elérhetőségének különbségében, illetve az egységes dokumentáció hiányában keresendő. Továbbá nem elegendőek a rendelkezésre álló randomizált kontrollált tanulmányok melyek kellően hosszú távú klinikai tapasztalatokat foglalnak össze, és melyekből a következtetések levonhatóak. A módszer hasznossága azonban vitathatatlan a fent részletezett esetekben az eddigi klinikai tanulmányok alap-

5. TÁBLÁZAT: AZ LDL-AFEREZIS INDIKÁCIÓS TERÜLETÉRE VONATKOZÓ NÉMET ÉS A FDA (USA) AJÁNLÁS ÖSSZEHASONLÍTÁSA

NÉMET AJANLÁS	FDA (EGYESÜLT ÁLLAMOK) AJANLÁSA
HOMOZIGÓTA FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁBAN SZENVEDŐ BETEGEK, LDL-C > 13 MMOL/L	HOMOZIGÓTA FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁBAN SZENVEDŐ BETEGEK, LDL-C > 13 MMOL/L
DOKUMENTÁLT ISZB-VEL RENDELKEZŐ BETEGEK: LDL-C > 3,3 MMOL/L, DIÉTA ÉS TOLERÁLHATÓ MAXIMÁLIS GYÓGYSZERES LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIA MELLETT TÖBB MINT 3 HÓNAPON KERESZTÜL	FUNKCIONÁLIS HETEROZIGÓTA FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁBAN SZENVEDŐ BETEGEK, LDL-C > 7,8 MMOL/L FUNKCIONÁLIS HETEROZIGÓTA FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁBAN SZENVEDŐ BETEGEK, DOKUMENTÁLT ISZB-VEL, LDL-C > 5,2 MMOL/L
DOKUMENTÁLT ISZB-VEL RENDELKEZŐ BETEGEK: LP(A) > 60 MG/DL	DOKUMENTÁLT ISZB-VEL RENDELKEZŐ BETEGEK: LP(A) > 60 MG/DL ÉS LDL-C > 4,0 MMOL/L

ján. Magyarországon a gyógyszeres terápia az utóbbi időben egyre szélesebb

körben elterjedt, de a betegek jelentős hányadánál nem érik el a gondozás

során a kívánatos lipidértékeket. A heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegek száma kb. 20.000-re tehető hazánkban, és az ő esetükben valószínűsíthető a tanulmányok eredménye alapján, hogy a maximális gyógyszeres terápiával nem érhető el a kívánatos lipidérték, így ők potenciális alanyai lehetnének az aferetizáló kezelésnek.

Napjainkban hazánkban szórványosan történik LDL-aferezis, széles körben ez nem érhető el, Kerkovits és mtsai. beszámolójukban hasonló tapasztalatokról számoltak be, mint az irodalomból megismerhető (52). Jelenleg ezen betegek többsége nem kapja meg a legkorszerűbb kardiovaszkuláris mortalitást csökkentő terápiát, és ezen módszerek széles körben való bevezetésére lenne szükség ahhoz, hogy életkilátásaik a fejlettebb országokban élő társaikéhoz legyen hasonló (5. táblázat).

IRODALOM

- Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD. Risk factors in Coronary Heart Disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1964; 61: 888–899.
- Scandinavian Simvastatin Survival Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
- Spherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med* 1995; 333: 1301–1307.
- Downs GR, Clearfield M, Weiss S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TEXCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Study. JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
- Marschner IC, Colquhoun D, Simes RJ, et al. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. Long-term risk stratification for survivors of acute coronary syndromes. Results from the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. *LIPID Study Investigators. J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 56–63.
- Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055–2060.
- Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive vs. conventional lipid-lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577–581.
- 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* 2001; 286: 2486–2497.
- National Cholesterol Education Program. Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *National Institutes of Health, NIH Publication No. 93-3095. Circulation* 1993; 89: 1329–1445.
- Magyar Atherosclerosis Társaság. Összefoglalás a hyperlipoproteinaemiák kezelési irányelveiről. (Összeállította a Társaság Munkabizottsága: Romics L, Szollár L, Karádi I, Pados Gy, Paragh Gy). *Metabolizmus* 2003; 1: 2–4.
- Pearson TA, Laurant L, Chu H, et al. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459–467.
- Kostner GM, Krempler F. Lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol* 1992; 3: 279–284.
- Stark RM. Review of the major intervention trials of lowering coronary artery disease risk through cholesterol reduction. *Am J Cardiol* 1996; 78: 13–19.
- Editorial. Design, rationale, and baseline characteristics of the prospective pravastatin pooling (PPP) project a combined analysis of three large-scale randomized trials: long-term intervention with pravastatin in ischemic disease (LIPID), cholesterol and recurrent events (CARE), and West of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Am J Cardiol* 1995; 76: 899–905.
- Buchwald H. Lowering cholesterol adsorption and blood levels by ileal exclusion. *Circulation* 1964; 29: 713–720.
- Starzl LE, Bilheimer DW, Bahnon HT. Heart-liver transplantation in a patient with familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1984; 1382–1383.
- Stoffel W, Demant T. Selective removal of apolipoprotein B-containing serum lipoproteins from blood plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1981; 78: 611–615.
- Pokrovsky SN, Sussekov AV, Afanasieva OI, et al. Extracorporeal Immuno adsorption for the specific removal of lipoprotein (a) (Lp(a) apheresis): preliminary clinical data. *Chem Phys Lipids* 1994; 67–68: 323–330.
- Ullrich H, Lackner KJ, Schmitz G. Lipoprotein (a) apheresis in severe coronary heart disease: an immune adsorption method. *Artif Organs* 1998; 22: 135–139.
- Seidel D. The H.E.L.P. system an efficient and safe method of plasma therapy in the treatment of severe hypercholesterolaemia *Therapeutische Umschau* 1990; 47: 5141–5219.
- Wieland H, Seidel D. A simple specific method for precipitation of low density lipoproteins. *J Lipid Res* 1983; 24 (7): 904–909.
- Eisenhauer T, Armstrong VW, Wieland H, et al. Selective removal of low density lipoproteins (LDL) by precipitation at low pH: first clinical application of the HELP system. *Klin Wochenschr* 1987; 65: 161–168.
- Schuff-Werner P, Schütz E, Seyde WC, et al. Improved haemorrhology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (H.E.L.P.). *European Journal of Clinical Investigation* 1989; 19: 30–37.
- Dietrich Seidel. Non-pharmacological procedures: treatment of severe hypercholesterinaemia in patients with coronary heart disease by means of heparin induced

- extracorporeal low-density lipoprotein plasma pheresis. In *Lipoproteins in health and disease*. Betteridge, Illingworth DR, Shepherd J, editors. London: Arnold; 1999.
26. Mabuchi H, Michishita T, Mitsuaki T, et al. A new low density lipoprotein apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in an automated column regenerating unit (LDL-continuous apheresis). *Atherosclerosis* 1987; 68: 19–25.
 27. Bosch T, Schmidt B, Blumenstein M, et al. Lipid apheresis by hemoperfusion: in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. *Artif Org* 1993; 17: 640–642.
 28. Thompson GR. LDL apheresis. Review article. *Atherosclerosis* 2003; 167: 1–13.
 29. Seidel D, Armstrong VW, Schuff-Werner P, and the HELP study group. The HELP-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. HELP Study Group. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 375–383.
 30. Keller C. LDL-apheresis with dextran sulfate and anaphylactoid reaction to ACE inhibitors. *Lancet* 1993; 341: 60–61.
 31. Borberg H. Results of an open, longitudinal multicenter LDL-apheresis trial. *Transfus Science* 1999; 20: 83–94.
 32. Gordon BR, Saar SD. Clinical experience and future directions for low-density lipoprotein apheresis in the United States. *Ther Apher* 1997; 1: 249–352.
 33. Bambauer R, Olbricht CJ, Schoeppe E. Low-density lipoprotein apheresis for prevention and regression of atherosclerosis: Clinical results. *Ther Apher* 1997; 1: 242–248.
 34. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al. and the Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1489–1495.
 35. Inoue K, Bambauer R. Evaluation of microparticles released from an adsorber used for low-density lipoprotein apheresis. *ASAIO J* 1998; 44: M470–474.
 36. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481–487.
 37. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T, et al. LDL-apheresis atherosclerosis regression study (LAARS): effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93: 1826–1835.
 38. de Divitiis M, Rubba P, Di Somma S, et al. Effects of short-term reduction in serum cholesterol with simvastatin in patients with stable angina pectoris and mild to moderate hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1996; 78: 763–768.
 39. Andrews TC, Raby K, Barry J, et al. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 1997; 95: 324–328.
 40. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by Low Density Lipoprotein-Apheresis in Familial Hypercholesterolemia: The Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40.
 41. Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, et al. and the H.E.L.P. study group. 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. *Eur J Clin Invest* 1993; 24: 724–732.
 42. Jaeger BR, Schrimmer J, Thiery J, et al. Coronary risk factor management for the prevention and treatment of graft vessel disease in heart transplant patients. *Ther Apher* 1999; 3: 214–218.
 43. Suckfüll M, Thiery J, Schorn K, et al. Clinical utility of LDL-apheresis in treatment of Sudden Hearing Loss: a prospective, randomized study. *Acta Otolaryngol* 1999; 119: 763–766.
 44. Jaeger BR, Marx P, Pfefferkorn T, et al. Heparin-mediated Extracorporeal LDL/Fibrinogen Precipitation- H.E.L.P.- In coronary and cerebral ischaemia. *Acta neurochir* 1999; 73: 81–84.
 45. Stenwinkel P, Alvestrand A, Angelin B, et al. LDL-apheresis in patients with nephrotic syndrome: effects on serum albumin and urinary albumin excretion. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 866–870.
 46. Muso E, Mune M, Fujii Y, et al. Low density lipoprotein apheresis therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kansai-FGS-Apheresis Treatment (K-FLAT) Study* Group *Kidney Int Suppl* 1999; 71: S122–S125.
 47. Sakurai M, Muso E, Matushima H, et al. Rapid normalization of interleukin-8 production after low-density lipoprotein apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl* 1999; 71: S210–S212.
 48. Nakano T, Yoshino M, Matsumoto H, et al. Low-density lipoprotein apheresis retards the progression of hyperlipidemic overt diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1999; 71: S206–S209.
 49. Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB). *Dt Ärzteblatt* 97; (13): 31. 03. 2000. A865f.
 50. Schettler W, Wieland E, Armstrong VW, et al, and the participants of the Göttingen Consensus Conferences. First steps toward the establishment of a german low-density lipoprotein-apheresis registry: recommendations for the indication for quality management. *Ther Apher* 2002; 6: 381–383.
 51. Vella A, Pineda AA, O'Brien T. Low-density lipoprotein apheresis for the treatment of refractory hyperlipidemia. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1039–1046.
 52. Kerkovits I, Szamosi T, Farkas K, et al. Nyolcéves tapasztalatunk az LDL, Lp(a)-aferezissel. *Metabolizmus* 2003; 2: 102–107.
 53. Knisel W, Pfohl M, Muller M, et al. Comparative long-term experience with immuno adsorption and dextran sulfate cellulose adsorption for extracorporeal elimination of low-density lipoproteins. *Clin Invest* 1994; 72: 660–668.
 54. Schaumann D, Welch-Wichary M, Voss A, et al. Prospective cross-over comparisons of three low-density lipoprotein (LDL)-apheresis methods in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 1033–1038.
 55. Richter WO, Donner MG, Schwandt P. Three low density lipoprotein apheresis techniques in treatment of patients with familial hypercholesterolaemia: a long term evaluation. *Ther Apher* 1999; 3: 203–208.
 56. Schmaldienst S, Banyai S, Stulnig TM, et al. Prospective randomized cross-over comparison of three LDL-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2000; 151: 493–499.
 57. Parhofer KG, Geiss HC, Schwandt P. Efficacy of different low-density lipoprotein apheresis methods. *Ther Apher* 2000; 4: 382–385.