

HARANGI MARIANN DR.¹, ZSÍROS NOÉMI DR.¹, BALLA JÓZSEF DR.², PARAGH GYÖRGY DR.¹¹Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen; ²Fresenius Medical Care Extracorporalis Szervpótló Centrum, Debrecen

TAPASZTALATAINK A SZELEKTÍV LDL-AFEREZIS KEZELÉSSSEL

A SZELEKTÍV LOW-DENSITY LIPOPROTEIN- (LDL) AFEREZIS KEZELÉST A NAGY DÓZISÚ, KOMBINÁLT LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉSRE IS REZISZTENS FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁBAN SZENVEDŐ BETEGEK ESETÉBEN ALKALMAZHATJUK. BÁR AZ ELJÁRÁS 1980 ÓTA LÉTEZIK, HAZÁNKBAN CSAK IGEN KIS LÉTSZÁMÚ BETEG RÉSZESÜLT ILYEN KEZELÉSBEN. AZ ALÁBBIKBAN ÖSSZEFOGLALJUK A KEZELÉSSSEL SZERZETT KORAI EREDMÉNYEINKET, AMELYEKEL A SZELEKTÍV LDL-AFEREZIS KEZELÉS HATÉKONYSÁGÁT ÉS BIZTONSÁGOSÁGÁT TÁMASZTJUK ALÁ. EGYÜTTAL SZERETNÉNK HANGSÚLYOZNI A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA SZÜRÉSÉNEK ÉS MEGFELELŐ KEZELÉSÉNEK FONTOSÁGÁT.

Kulcsszavak: LDL-aferezis, familiáris hypercholesterinaemia, lipoprotein (a)

EXPERIENCE WITH SELECTIVE LDL-APHERESIS TREATMENT. SELECTIVE LOW-DENSITY LIPOPROTEIN (LDL) APHERESIS IS INDICATED IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA WHO ARE RESISTANT TO COMBINED HIGH-DOSE LIPID-LOWERING THERAPY. ALTHOUGH THE METHOD IS AVAILABLE SINCE 1980, ONLY A LIMITED NUMBER OF PATIENTS HAVE BEEN TREATED IN HUNGARY. HERE WE SUMMARIZE OUR EARLY EXPERIENCE WITH SELECTIVE LDL-APHERESIS TREATMENT TO DEMONSTRATE THE EFFICACY AND SAFETY OF THIS THERAPEUTIC OPTION. WE ALSO HIGHLIGHT THE IMPORTANCE OF SCREENING AND APPROPRIATE TREATMENT OF PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA.

Keywords: LDL apheresis, familial hypercholesterolemia, lipoprotein(a)

A koleszterin és a low-density lipoprotein (LDL) szintjének emelkedése a szív- és érrendszeri betegségek egyik legfontosabb kockázati tényezője (11). A gyógyszeres lipidcsökkentő kezelés jelentősen csökkentette a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának kockázatát mind primer, mind szekunder prevenciók vizsgálatok alapján (CTT). A korábbi szigorúbb, a beteg kardiovaszkuláris kockázatának függvényében megjelölt lipid-célértékek (8) elérése bizonyos betegcsoportokban azonban nem lehetséges az életmódváltás és a kombinált gyógyszeres kezelés megfelelő alkalmazása mellett sem. Ide tartozhatnak azok a betegek, akik esetében a lipideltérések hátterében valamilyen genetikai ok, azaz a lipidanyagcsere veleszületett zavara (primer eredet)

igazolható. A genetikai eltérés lehet poligén (több gént érintő), vagy monogén (egyetlen gén hibájából adódó). A primer hypercholesterinaemiás betegek többségében az érlemezesezés már fiatal korban felgyorsul, ezért a korai felismerésük és kezelésük rendkívül fontos (2). A kevésbé súlyos, lipidcsökkentő szerekkel megfelelően kezelhető betegek mellett szükséges elkülöníteni a súlyos, gyógyszeresen nem kezelhető betegek csoportját. Kezelésükben jelentős előrelépést jelentett a szelektív LDL-aferezis kezelés bevezetése, amelyet sikerrel alkalmaznak familiáris hypercholesterinaemiás betegekben (12). Az alábbiakban ismertetjük a kezelés indikációit, a módszert, annak hatékonyságát és lehetséges mellékhatásait. Emellett röviden bemutatjuk eddig kezelt saját betege-

inken elért eredményeinket és tapasztalatainkat.

A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁRÓL

A monogén hypercholesterinaemiák leggyakoribb oka a familiáris hypercholesterinaemia (FH), amelynek hátterében a LDL receptor génjének mutációja áll (2). A kórképet az össz- és LDL-koleszterinszint (LDL-C) jelentős emelkedése jellemzi korai érlemezesezés kialakulásával, az esetek egy részében jellegzetes bőr- és szemtünetek: xanthomák, xanthelasmák és arcus corneae kialakulásával. Hasonló tünetekkel jár az apolipoprotein B (ApoB) génjének mutációja (3), amely a familiáris defektív ApoB-szindrómát okozza, valamint a proprotein

konvertáz szubtilizin/kexin 9 (PCSK9) génjének néhány speciális mutációja (4). Az FH heterozigóta formában gyakori, minden 500 emberből 1 érintett, kezeletlen formában az átlag LDL-C-szint gyermekkorban 6,2 mmol/l, felnőttkorban 7,7 mmol/l. A homozigóta forma minden 1 millió emberből 1 esetén fordul elő, kezeletlen formában az átlag LDL-C-szint 16,2 mmol/l, ami már korai gyermekkorban kialakul (2). A diagnosztika a lipidszintek mérésén túl a családi anamnézis és a fizikális vizsgálat eredményén alapul. A mindennapi gyakorlat szempontjából a leginkább használható a Dutch Lipid Network Kritériumrendszer (1. táblázat), amelynek segítségével genetikai vizsgálatok nélkül is kiszűrhetők a biztosan FH-betegek (1). A fenti adatok alapján hazánkban 9-10 homozigóta és csaknem 20 000 heterozigóta FH-eteg él, akiknek egy jelentős része nem részesül megfelelő kezelésben.

A heterozigóta FH-betegek többsége nagy dózisú statin, vagy statin és ezetimib együttes adásával jól kezelhető. A súlyos heterozigóta és homozigóta FH-betegek esetében azonban a jelentősen emelkedett LDL-C-szint miatt a leghatékonyabb gyógyszeres kombinált kezelés sem elegendő, emellett a homozigóta betegek nem reagálnak a statinkezelésre az LDL receptor up-regulációjának elmaradása miatt (24). Ezekben az esetekben jelenthet megoldást az LDL-aferezis kezelés, amit a gyógyszeres kezelés folytatása mellett alkalmazhatunk.

AZ LDL-AFEREZIS KEZELÉS

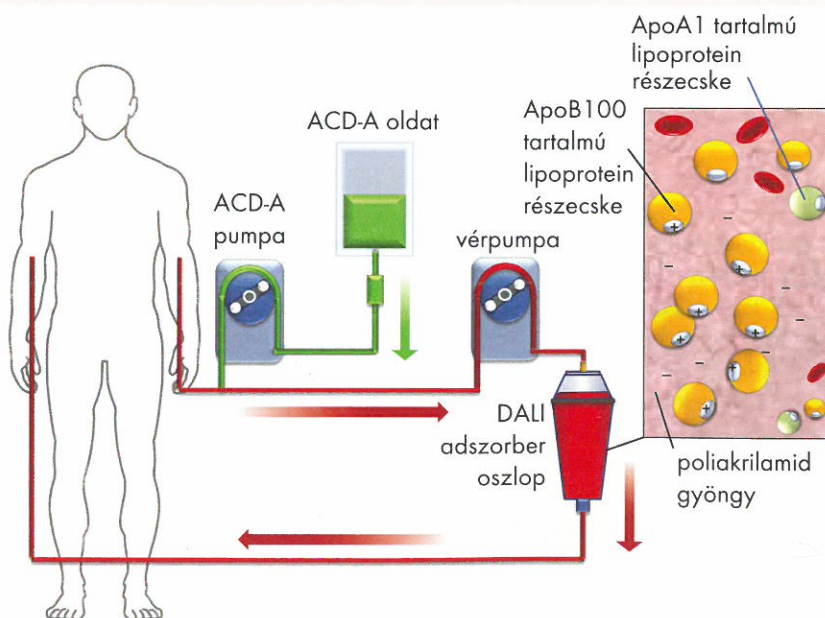
Az ApoB tartalmú részecskék szelektív eltávolítása a gyógyszeres kezelésen túl további 50-75%-kal képes csökkenteni akután az össz- és LDL-C-szintet, és – ellentétben a gyógyszeres lipidcsökkentő kezeléssel – hasonló hatékonysággal csökkenti az önálló kardiovaszkuláris kockázati tényezőként ismert lipoprotein- (a) (Lp(a)) és very-low density lipoprotein- (VLDL) szintet is (22). Jelenleg több LDL-aferezis technikát is használnak világszerte, hasonló hatékonysággal, némi eltéréssel a szelektivitás és a mellékhatásprofil tekintetében az eltérő technikai megoldásoktól függően (18, 22). Az általunk használt Direct Adsorption of Lipoproteins (DALI) rendszer (Frese-

1. TÁBLÁZAT: A DUTCH LIPID NETWORK KRITÉRIUMRENDSZER

CAD: koszorúér-betegség, PAD: perifériás artériás betegség, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein, TG: triglicerid

Családi anamnézis	Pont
A: Első fokú rokonnál fiatal korban CAD vagy PAD	1
B: Első fokú rokonoknál in xanthomák, vagy arcus corneae jelenléte	2
Anamnézis	
A: Nőknél 60 év alatt, férfiaknál 55 év alatt CAD	2
B: Nőknél 60 év alatt, férfiaknál 55 év alatt stroke, vagy PAD	1
Fizikális vizsgálat	
A: in xanthomák jelenléte bármely életkorban	6
B: arcus corneae jelenléte 45 év alatt	4
Laborvizsgálatok	
A: LDL > 8,5 mmol/l	8
B: LDL 6,5-8,4 mmol/l	5
C: LDL 5,0-6,4 mmol/l	3
D: LDL 4,0-4,9 mmol/l	1
+ HDL és TG szint-normális	
DNS analízis	
A: Kimutatható mutáció az LDL receptor génjében	8
Értékelés	
Biztos a diagnózis, amennyiben az elért pontszám magasabb, mint 8 pont	>8
Valószínű: 6-8 pont	6-8
Lehetséges: 3-5 pont	3-5

1. ÁBRA: DIRECT ADSORPTION OF LIPOPROTEINS (DALI) RENDSZER SEMATIKUS ÁBRÁJA
ACD-A: ANTIKOAGULÁNS CITRÁT-DEXTRÓZ A OLDAT



nus Medical Care) (9, 10) előzetes plazmaszeparáció nélkül, egy lépésben távolítja el a teljes vérből az ApoB tartalmú részecskéket (1. ábra). A rendszer „lelke” egy apró poliakriláttal bevont poliakrilamid gyöngyöket tartalmazó oszlop, amelynek többszörö-

sen negatív töltésű felülete köti meg az ApoB tartalmú LDL, VLDL és Lp(a) partikulumok kationjait, ugyanakkor mérsékelten (7-11%-kal) emeli az érelmeszesedés szempontjából védő hatású high-density lipoprotein (HDL) részecskék mennyiségét, ennek hatására

kedvező irányba befolyásolja az LDL-C/HDL-C arányt. Ezzel a technikával az LDL-C-szint egy kezelés során kb. 64-76%-kal csökkenthető. Az LDL-aferezis kezelés további előnye a haemorheológiai paraméterek javulása és egyes gyulladásos fehérjék szintjének csökkenése (13, 15). Emellett számos egyéb plazmafehérje, köztük a véralvadás folyamatában szerepet játszó fehérjék mennyiségét is kedvezően befolyásolja (16, 17). Az alkalmazott oszlop mérete a beteg súlyától függően változik. A kezeléshez jó perifériás vénák esetén az egyik kar vénáját, a kezelt vér visszaadásához a másik kar vénáját használjuk. Véralvadásgátlóként citrát oldatot (ACD-A) adagolunk a kezelés során. A kezelés hossza a kezelés sebességétől és a kezelt vérvolumenről függően kb. 1,5-3 óra között változik. A kezelés kapcsán észlelt mellékhatások közül a szédülés és hipotenzio (2,3%), a hypokalcaemia (1,3%), a melegségérzés és kipirulás (0,9%) említendő. A bradykinin reakció kialakulásának elkerülése céljából a betegek angiotenzin konvertáz enzim (ACE) gátló kezelése kontraindikált, amennyiben szükséges, a kezelések megkezdése előtt a betegek egyéb vérnyomáscsökkentő, pld. angiotenzin-receptor-blokkoló (ARB) terápiára való átállítása szükséges (10).

Az LDL-aferezis kezelés indikációját a hazai szakmai ajánlásnak megfelelően a 2. táblázat ismerteti. Kontraindikációt jelenthet a beteg perifériás vénáinak nem megfelelő állapota, a beteg együttműködési készségének hiánya vagy nem megfelelő volta. Jelenleg a kezelést eseti elbírálás alapján az Aferezis Bizottság engedélyének birtokában az Országos Egészségbiztosítási Pénztár finanszírozza. A kezelést kijelölt centrumok belgyógyászati intenzív osztályán végzik el – extrakorporális kezelésben jártas szaknővérek – szoros orvosi felügyelet mellett. A kezelésbe történő bevonáshoz a beteg írásbeli beleegyezése szükséges minden egyes kezelés alkalmával.

SAJÁT BETEGEINK

A Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek Tanszék és a Nephrológiai Tanszék – FMC Extracorporalis Szervpótló Cent-

2. TÁBLÁZAT: A SZELEKTÍV LDL-AFEREZIS KEZELÉS INDIKÁCIÓI

1. FUNKCIONÁLIS FH HOMOZIGÓTA, LDL-C > 13 MMOL/L

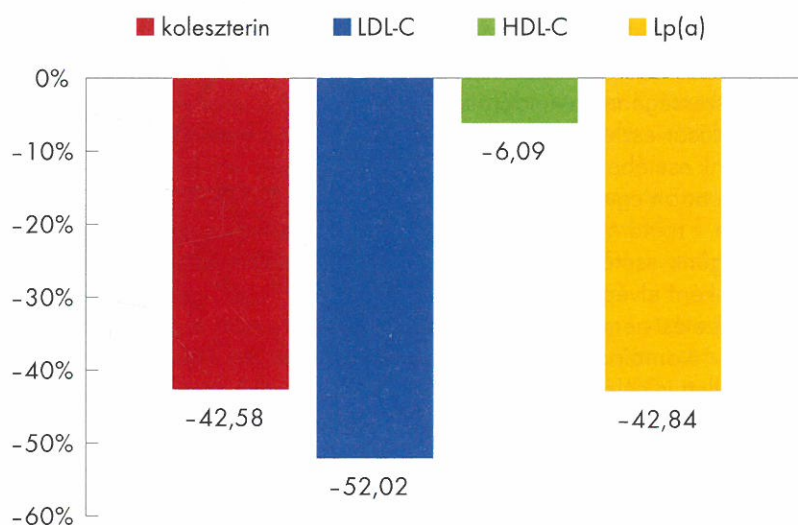
2. FUNKCIONÁLIS FH HETEROZIGÓTA, LDL-C > 7,8 MMOL/L

3. FUNKCIONÁLIS FH HETEROZIGÓTA DOKUMENTÁLT ISZB-VEL ÉS LDL-C > 5,2 MMOL/L
MINDEN ESETBEN AZ LDL-C-SZINTNEK 6 HÓNAPON KERESZTÜL MEG KELL HALADNIA MEGHATÁROZOTT KÜSZÖBÉRTÉKEK, AZ AJÁNLÁSOK SZERINT ALKALMAZOTT DIÉTA ES MAXIMÁLIS TOLERÁLHATÓ LIPIDCSÖKKENTŐ GYÓGYSZERES TERÁPIA MELLETT.

4. ALTERNATÍV INDIKÁCIÓT JELENT, AMENNYIBEN HETEROZIGÓTA FH BETEGEKBEN A MAXIMÁLIS TOLERÁLHATÓ GYÓGYSZERES LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIA MELLETT NEM ÉRHETŐ EL LEGALÁBB 40%-OS LDL-C CSÖKKENÉS.

5. 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 FÖLÖTTI LDL-C-SZINTEL.

2. ÁBRA: A SZELEKTÍV LDL-AFEREZIS (DALI) HATÁSA A LIPIDSZINTEKRE AZ ELVÉGZETT KEZELÉSEK ÁTLAGA ALAPJÁN (4 BETEG, 17 KEZELÉS)



rum együttműködésével 2006 óta végzünk szelektív LDL-aferezis kezeléseket. A kezdeti finanszírozási problémák megoldását követően az utóbbi két évben egyre nagyobb számú kezelést végzünk, azonban mind a kezelt betegek száma, mind a kezelések száma elmarad a valós igényektől. A betegek szűrését és gondozását klinikánk speciális Lipid szakrendelése végzi. Bár sem a hazai, sem a nemzetközi szakmai ajánlás nem teszi kötelezővé a klinikailag FH diagnózisú betegek genetikai vizsgálatát a kezelés elvégzéséhez, a súlyos heterozigóta vagy homozigóta FH gyanús betegek esetében Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Tanszék Molekuláris Biológiai Részlegének együttműködésével válogatott esetekben az LDL receptor génjének szekve-

nálása és az ApoB gén vizsgálata is megtörténik.

Eddig összesen négy, a 2. táblázatban ismertetett bevonási kritériumoknak megfelelő betegen 17 esetben végeztünk szelektív LDL-aferezis kezelést DALI-rendszerrel. A négy betegből kettő esetében genetikai vizsgálat is igazolta az FH heterozigóta állapotot, egy esetben a vizsgálat folyamatban van, egy esetben pedig a talált genetikai eltérés kóroki szerepe még nem tisztázott. A kezelések három beteg esetében maximális dózisú kombinált lipidcsökkentő kezelés (2 esetben napi 40 mg rosuvastatin és 10 mg ezetimib, 1 esetben emellé 267 mg fenofibrát) mellett dózisválogatás nélkül, egy esetben statin-, fibrát- és ezetimib-intolerancia miatt szoros diéta mellett történtek.

A kezelések hatását a lipidszintekre a 3. táblázat és a 2. ábra tartalmazza. A lipidszintek egyéni változásának illusztrálására egyik betegünk lipidszintjeit külön is ábráztuk (3. ábra). Az LDL-C-szintben bekövetkezett 50% feletti csökkenés megfelel az irodalmi adatoknak. A koleszterinszint-csökkenés a vártan megfelelően ettől kissé elmarad, de így is 40% feletti. Az Lp(a)-szint csökkenés is jelentős, az irodalmi adatokhoz képest észlelt kisebb százalékos csökkenésének hátterében az állhat, hogy nem minden beteg esetében észleltünk emelkedett kiindulási Lp(a)-szintet, és a mérőhatár jelenleg 30 mg/l, így az ez alatti értékeket nem detektáljuk. A HDL-C-szint esetében nem észleltünk emelkedést, a mérsékelt csökkenés inkább az összkoleszterinszint jelentős csökkenésének köszönhető. Az LDL-C/HDL-C arány így is jelentősen csökkent a kezelések hatására. Összességében a lipidprofil jelentős javulását észleltük minden kezelt betegünk esetében.

A kezelésre adott egyéni válaszok természetesen mutatnak eltéréseket. Egyik betegünk esetében 3 alkalommal, havonként elvégzett kezelést követően a kezelést nem folytattuk, mivel lipidszintjei kombinált gyógyszeres kezelés mellett is célérték közeli tartományban stabilizálódtak. A beteg évek óta nem szorul LDL-aferezis kezelésre. A jelenség a szakirodalomban ismert, pontos oka nem tisztázott. Feltehetően, hogy a kezelés hatására új egyensúlyi állapot alakul ki a koleszterinszint szabályozásában (21). Másik, a 3. ábrán szereplő betegünk esetében két LDL-aferezist követően a kezelést átmenetileg, csaknem egy évre szüneteltettük a javuló lipidparaméterek miatt, majd ezt követően újabb kezelések váltak indokolttá. A harmadik beteg már jelentős érszövődményekkel rendelkezik, így a kezelése szekunder prevenció lépés. Esetében a kezeléseket folyamatosan, havonkénti rendszerességgel végezzük. Negyedik betegünk egy kettős génmutáció következtében súlyos kombinált dyslipidaemiában szenved. Esetében a szelektív LDL-aferezis kezeléseket plazmaferézis kezeléssel is kombináltuk.

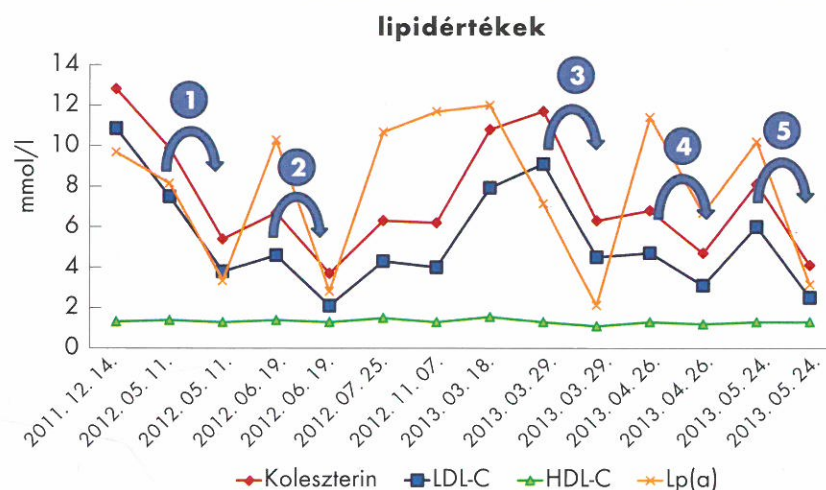
Mellékhatásként két betegünk esetében észleltünk bradykinin reakciót, amely a kezelt vér visszaadásának

3. TÁBLÁZAT: A DALI-KEZELÉSEK HATÁSA A LIPIDSZINTEKRE

	KEZELÉS ELŐTT	KEZELÉS UTÁN	%
KOLESZTERIN (MMOL/L)	7,97 ± 2,01	4,55 ± 1,08	-42,58 ± 5,2
LDL-C (MMOL/L)	5,50 ± 1,59	2,62 ± 0,85	-52,02 ± 10,3
HDL-C (MMOL/L)	1,23 ± 0,18	1,14 ± 0,15	-6,9 ± 4,55
Lp(A) (MG/L)	591 ± 301	286 ± 132	-42,84 ± 30,16
LDL-C/HDL-C	4,46 ± 1,01	2,31 ± 0,72	-48,34 ± 11,01

3. ÁBRA: EGYIK HETEROZIGÓTA FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁS NŐBETEGÜNK KEZELÉSI EREDMÉNYEI

Δ%	DALI1	DALI2	DALI3	DALI4	DALI5
koleszterin	-45,5	-44,8	-46,2	-30,9	-49,4
LDL-C	-49,3	-54,3	-50,5	-34,0	-58,3
Lp(a)	-58,9	-72,6	-70,2	-41,4	-69,1



megkezdését követően kb. 5 perccel jelentkezett, kipirulás, gyomortáji nyomás, gyengeség, átmeneti enyhe hipotónia formájában. A reakció 4-5 percen belül, spontán szűnt minden alkalommal. Egyik betegünk esetében a kezelés során, az oszlopon képződött alvadék kialakulása miatt, a kezelés megkezdése előtt alacsony molekulásúlyú heparint is adunk. Összességében a betegek a kezeléseket jól viselik, a havonkénti kezelés nem okoz lényeges kellemetlenséget, ugyanakkor a lipidszintekben észlelt jelentős javulást csökkentheti a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásának kockázatát.

ÖSSZEFOGLALÁS

Eddigi tapasztalataink alapján a szelektív LDL-aferezis kezelés megfelelő indikációval végezve igen hatékony és biztonságos módja a további lipidcsökkentésnek a kombinált gyógyszeres kezelés mellett is jelentős koleszterin és LDL-C-szinttel rendelkező FH-

betegek esetében. Az FH megfelelő szűrésével a súlyos FH heterozigóta és homozigóta betegek kezelése hatékonyabbá válhat, így a szív- és érrendszeri szövődmények kialakulása megelőzhető, vagy progressziója lassítható (19, 23). Az FH hatékony kezelésének fontosságát támasztja alá az a tény, hogy az utóbbi évtizedben jelentős erőfeszítéseket tettek új koleszterincsökkentő szerek kifejlesztésére FH-betegek részére. Ezek közül az ApoB szintézist gátló mipomersent néhány országban már törzskönyvezték homozigóta FH-betegekre, és további egyéb hatásmechanizmusú (PCSK9 inhibitor, mikroszomális transzfer protein [MTP] gátló) szerek állnak klinikai bevezetés előtt. Ezek az új szerek szubkután injekció formájában adhatók, és az eddigi tapasztalatok alapján nem mentesek mellékhatásoktól, hosszú távú hatásai és mellékhatásai ismeretlenek (14).

Mindezek alapján továbbra is fontos feladatnak tekintjük az FH-betegek hatékonyabb szűrését, megfelelő lipid-

csökkentő kezelését, a szövődmények rendszeres ellenőrzését és szükséges esetekben az LDL-aferezis kezelés bevezetését. A jelenleg kezelt betegek száma egyértelműen elmarad az FH gyakorisága alapján várttól. A kezelésben részesülő betegek száma növelhe-

tő a betegek alap- és szakellátás során történő kiszűrésével, lipid szakambulanciára történő beutalásával és azt ezt követő családszűréssel. Megfelelő indikációval az LDL-aferezis kezelés bevezetése jelentősen javíthatja az FH-betegek életminőségét és életkilátásait.

Köszönetnyilvánítás

A munka a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 pályázat támogatásával készült.

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

IRODALOM

1. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004; 160 (5): 407–420.
2. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial Hypercholesterolemia. (In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease) McGraw-Hill; New York: 2001. 2863–2913.
3. Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1990; 31 (8): 1337–1349.
4. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154–156.
5. A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai irányelve a zsírányagcsere-zavarokról (dylipidaemiákról). *Egészségügyi Közlöny* 2010; 60 (18): 2785–2920.
6. Izar MC, Machado VA, Fonseca FA. Genetic screening for homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Appl Clin Genet* 2010; 3: 147–157.
7. Mihaylova B, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–590.
8. Karádi I. The overview of lipid guidelines in consideration of new data. [A lipid irányelvek áttekintése az újabb adatok tükrében.] *Metabolizmus* 2012; Suppl A: A34–A37. [Hungarian]
9. Bosch T, Schmidt B, Kleophas W, et al. LDL hemoperfusion – a new procedure for LDL apheresis: first clinical application of an LDL adsorber compatible with human whole blood. *Artif Organs* 1997; 21 (9): 977–982.
10. Bosch T, Gahr S, Belschner U, et al. DALI Study Group. Direct adsorption of low-density lipoprotein by DALI-LDL-apheresis: results of a prospective long-term multicenter follow-up covering 12.291 sessions. *Ther Apher Dial* 2006; 10 (3): 210–218.
11. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, et al. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study. *Arch Intern Med* 1981; 141 (9): 1128–1131.
12. Lupien PJ, Moorjani S, Lou M, et al. Removal of cholesterol from blood by affinity binding to heparin-agarose: evaluation on treatment in homozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res* 1980; 14 (2): 113–117.
13. Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, et al. Cytokines profile in serum of homozygous familial hypercholesterolemia is changed by LDL-apheresis. *Cytokine* 2011; 55 (2): 245–250.
14. Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S. New clinical perspectives of hypolipidemic drug therapy in severe hypercholesterolemia. *Curr Med Chem* 2012; 19 (28): 4861–4868.
15. Rubba P, Iannuzzi A, Postiglione A, et al. Hemodynamic changes in the peripheral circulation after repeat low density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1990; 81 (2): 610–616.
16. Knisel W, Di Nicuolo A, Pfohl M, et al. Different effects of two methods of low-density lipoprotein apheresis on the coagulation and fibrinolytic systems. *J Intern Med* 1993; 234 (5): 479–487.
17. Julius U, Siegert G, Gromeier S. Intraindividual comparison of the impact of two selective apheresis methods (DALI and HELP) on the coagulation system. *Int J Artif Organs* 2000; 23 (3): 199–206.
18. Schuff-Werner P, Schütz E, Seyde WC, et al. Improved haemoreology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Eur J Clin Invest* 1989; 19 (1): 30–37.
19. Koga N, Watanabe K, Kurashige Y, et al. Long-term effects of LDL apheresis on carotid arterial atherosclerosis in familial hypercholesterolaemic patients. *J Intern Med* 1999; 246 (1): 35–43.
20. Schuff-Werner P, Fenger S, Kohlschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012; 7 (Suppl 1): 7–14.
21. Thiery J. Maximaltherapie der Hypercholesterinämie bei koronarer Herzkrankheit. Kombination einer Plasmatherapie (HELP) mit HMG-CoA-reduktasehemmern. *Therapiewoche* 38: 3424–3437.
22. Bambauer R, Bambauer C, Lehmann B, et al. LDL-apheresis: technical and clinical aspects. *Scientific World Journal* 2012; 2012: 314283.
23. 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 (10): 1826–1835.
24. McGowan MP. Emerging low-density lipoprotein (LDL) therapies: Management of severely elevated LDL cholesterol—the role of LDL-apheresis. *J Clin Lipidol* 2013; 7 (3 Suppl): S21–26.

Az MKT 2014. évi Tudományos Kongresszusa



2014. május 14–17.
Balatonfüred,
Balaton Szabadidő
és Konferencia Központ

