

# Die extrakorporale Plasmatherapie bei Fettstoffwechselstörungen: Erfahrungsbericht mit dem H.E.L.P.-System

D. Seidel und J. Thiery

Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern, München

## Zum Thema

Gelingt es nicht, extrem erhöhte LDL-Cholesterinwerte durch diätetische Ernährung oder medikamentöse Behandlung zu senken, ist unter gewissen Voraussetzungen die extrakorporale LDL-Apherese indiziert.

Das Verfahren der heparinvermittelten extrakorporalen LDL-Fibrinogenpräzipitation (H.E.L.P.) vereinigt folgende Vorteile in sich: hohe Effizienz der LDL-, Lp(a)- und Fibrinogeneliminierung, keine Verwendung von Komponenten mit immunstimulatorischer Aktivität, niedrige Rate von Nebenwirkungen, technisch standardisiertes System mit ausschließlicher Verwendung von Einmalartikeln.

Während einer ca. 2stündigen Behandlungsdauer werden extrakorporal 2,5–3 l Plasma behandelt, ein Heparin-LDL-Lp(a)-Fibrinogen-Komplex wird gefällt und das Plasma schließlich reinfundiert.

Die Eliminationseffizienz des Systems beträgt für LDL fast 100%, was bezogen auf die Gesamtmenge von LDL im Blutplasma einer Reduktion von 60–65% während einer Einzelbehandlung entspricht. In der Regel kann man von einer Behandlungsfrequenz alle 1–2 Wochen für insgesamt 2 Jahre ausgehen, nach denen über eine Fortdauer oder Beendigung der Plasmapherese entschieden werden sollte.

**Schlüsselwörter:** Hypercholesterinämie – Fibrinogen – Lp(a) als Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung

– Therapie der Hypercholesterinämie – Primäre und sekundäre Prävention der KHK

## Zur Pathogenese der Atherosklerose und der ärztlichen Strategie ihrer Behandlung

*LDL-Cholesterin, Lp(a) und Fibrinogen als bedeutsame Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit (KHK).* Trotz der im vergangenen Jahrzehnt errungenen und unbestritten großen Fortschritte in der kardiologischen Diagnostik, der Pharmakotherapie sowie der invasiven kardiologischen und kardiochirurgischen Interventionsmöglichkeiten steht die koronare Herzkrankung heute praktisch unverändert an der Spitze der Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken in Deutschland und allen anderen Industrienationen. Restenosen und Gefäßverschlüsse nach Angioplastie (PTCA) oder nach Bypassoperationen sowie die Progression einer koronaren Herzkrankung bei einem erkrankten Patienten gehören weiterhin zu den vorrangigen medizinischen Problemen von großer individueller sowie gesundheitspolitischer Bedeutung.

Bestimmte Fettstoffwechselstörungen, insbesondere die durch erhöhte Konzentrationen an LDL ("low density lipoproteine") verursachten Hypercholesterinämien gelten unbestritten als führende Kausalfaktoren der Atherogenese, besonders der Koronarsklerose [7, 14]. Nach dem heutigen Verständnis stellt die Atherosklerose beim Menschen eine Antwort der Arterienwand, besonders der Koronararterien auf eine Störung

der Endothel-Plasma-Barriere dar [20]. Es läßt sich erkennen und ist eindrücklich durch Daten großer epidemiologischer und Interventionsstudien untermauert, daß Gesamtcholesterinkonzentrationen über 200 mg/dl mit einem steigenden Koronarrisiko einhergehen. Von 200–250 mg/dl verdoppelt sich und von 200 auf 300 mg/dl vervierfacht sich statistisch das KHK-Risiko [8]. Das Cholesterin eines atherosklerotischen Plaques wird nicht an Ort und Stelle gebildet, sondern entstammt zum weit überwiegenden Teil den zirkulierenden cholesterinreichen Plasmalipoproteinen, besonders den LDL in einem zeit- und konzentrationsabhängigen Prozeß. Eine wesentliche Voraussetzung zur Cholesterinspeicherung in Monozyten/Makrophagen und/oder glatten Muskelzellen – den Vorläuferzellen der atherosklerotischen Schaumzelle – scheint eine biologische Alteration, hauptsächlich verursacht durch eine verlängerte oder gesteigerte Zell(Endothelzelle):Lipoprotein-Interaktion zu sein [10]. Es gibt experimentelle und klinische Hinweise, daß beim Menschen die Manifestation einer frühzeitigen Atherosklerose bei LDL-Cholesterinkonzentration unter 100 mg/dl sehr unwahrscheinlich, bei Konzentration über 190 mg/dl hingegen sehr wahrscheinlich ist [30, 27, 6, 32]. In dem Zwischenbereich erhalten viele andere Risikofaktoren, besonders die familiäre Disposition zur KHK, starkes Zigarettenrauchen, ein erhöhter Blutdruck, erniedrigte HDL-Konzentrationen, erhöhte Lp(a)-Konzentration, der Diabetes mellitus, ein Mangel an körperlicher Aktivität, Übergewicht, das männliche Geschlecht und Distreß eine große Bedeutung [8].

Die allzeit bestehende Gefahr einer akuten Ruptur des atherosklerotischen Plaques mit spontaner Thrombusbildung und in der Folge der Gefäßverschuß unterstreichen bei diesem Krankheitsbild die enge Verknüpfung zellulärer Systeme mit dem Lipoprotein- und Gerinnungssystem [Fibrinogen, Lp(a)]. Entsprechend haben einige Autoren in jüngerer Zeit beides, Fibrinogen als auch Lp(a), als unabhängige Risikofaktoren klassifiziert [28, 15], die dem LDL mindestens als gleichrangig zu betrachten sind. Es ist darüber hinaus bekannt und klinisch beachtenswert, daß sowohl hohe Konzentrationen bestimmter Plasmalipoproteine (die der Dichteklasse  $d < 1,063$  g/ml) als auch hohe Plasmafibrinogenkonzentrationen zu einer erheblichen Verschlechterung der Blutrheologie und Mikrozirkulation, gefolgt von einem Sauerstoffmangel des Gewebes führen [21]. Darüber hinaus beeinflussen Fibrinogen und dessen Spaltprodukte den Prostaglandin- und Leukotriestoffwechsel der Endothel- als auch der glatten Muskelzellen und bewirken hierdurch eine Immobilisierung monozytärer Leukozyten an der Gefäßoberfläche [28]. In hoher Konzentration und bei gleichzeitigem Nikotinabusus kann Fibrinogen selbst zu einer toxischen Schädigung des Endothels führen [1]. Lp(a) zeigt eine Teilhomologie mit bestimmten Bereichen des Plasminogens [3]. Es wird vermutet, daß Lp(a) aufgrund einer Hemmung der Fibrinolyse am Endothel ein wichtiges Bindeglied zwischen Fettstoffwechsel und Gerinnungssystem darstellt und somit nicht unwesentlich zur Atherogenese beiträgt [17]. Klinische Studien haben gezeigt, daß Lp(a) als ein unabhängiger Risikofaktor der koronaren Herzerkrankung zu werten ist, besonders dann, wenn gleichzeitig die LDL-Plasmakonzentrationen erhöht sind [4]. Die medikamentösen oder diätetischen Möglichkeiten einer Fibrinogen- oder Lp(a)-Senkung sind zumindest in der Langzeitbehandlung bisher alle unbefriedigend geblieben.

*Ärztliche Strategie zur Behandlung der schweren Hypercholesterinämie.* In der ärztlichen Strategie zur Behandlung der Hypercholesterinämie als KHK-Risikofaktor ist prinzipiell

zwischen den Zielen der primären und den Zielen der sekundären Prävention sowie zwischen den Zielen einer Bevölkerungsstrategie und den Zielen der Individualstrategie zu unterscheiden. Fundierte Argumente für eine maximale Therapie der Hypercholesterinämie gibt es im Bereich der primären Prävention der KHK nur für die Behandlung der anderweitig therapierefraktären familiären homozygoten Form der Hypercholesterinämie und in der sekundären Prävention – als Individualstrategie – bei Nichterreichen von LDL-Konzentrationen  $< 135$  mg/dl [25]. Beim Vorliegen einer KHK kann nur beim Unterschreiten solch niedriger Konzentrationen ein Fortschreiten der Krankheit gestoppt, bzw. eine Regression koronarsklerotischer Läsionen erwartet werden [8, 6].

Die meisten Formen einer schweren Hypercholesterinämie oder Dyslipoproteinämie sind beim Menschen durch eine relative oder absolute Verminderung der Aufnahme- und/oder Ausscheidungskapazität für Lipoproteine durch die Leber bedingt. Die Schlüsselrolle zur Aufrechterhaltung der Lipidhomöostase kommt hierbei den hepatischen Lipoproteinrezeptoren, insbesondere dem LDL-Rezeptor zu [7, 14]. Sind im Einzelfall die physiologischen Klärmechanismen zur Aufrechterhaltung der LDL-Homöostase insuffizient, erfüllen Diät und medikamentöse Maßnahmen häufig nicht die klinischen Notwendigkeiten. Ähnliches gilt für Lp(a) und Fibrinogen.

Sieht man also von der primären Prävention bei den schwersten Formen der familiären Hypercholesterinämie ab, konzentriert sich die maximale Therapie der Hypercholesterinämie auf Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzerkrankung, wobei sich dann die LDL-Zielgröße nach dem Schweregrad der Erkrankung, nach dem Vorhandensein anderer Risikofaktoren und u.U. nach dem Alter der Patienten oder des Patienten richtet [25]. Neben der LDL-Senkung ist zusätzlich eine Erhöhung der HDL sowie eine Absenkung erhöhter Plasmafibrinogenwerte und des Lp(a) erstrebenswert.

Seit der klinischen Einführung der HMG-CoA-Reduktasehemmer lassen sich LDL-Zielwerte von 110–150 mg/dl zwar häufig, aber nicht immer

erreichen. Im Mittel gelingt eine medikamentöse LDL-Cholesterinsenkung auch unter Kombination verschiedener Medikamente bis hin zu maximal 50 bis 60% [30].

Mit der Einführung der extrakorporalen LDL-Apherese läßt sich das therapeutische Ziel im Rahmen der sekundären Prävention (LDL-Cholesterinwerte  $< 135$  mg/dl; besser  $< 110$  mg/dl) in nahezu allen, auch bisher therapierefraktären Patienten erreichen. Dieses gelingt dann um so leichter, wenn die Plasmatherapie in Kombination mit HMG-CoA-Reduktasehemmern angewendet wird, was nicht selten eine LDL-Cholesterinabsenkung um 70–80% des Basiswertes ermöglicht [30, 23]. Mit diesen Behandlungsmöglichkeiten ist eine neue therapeutische Dimension in der Therapie der schwersten Formen von Hypercholesterinämie erreicht worden. Die heutigen lipidsenkenden Möglichkeiten sind zwar nicht als Alternative zu den herkömmlichen invasiven Verfahren (Angioplastie, koronare Bypassoperation u.a.) in der Behandlung der KHK zu verstehen, sie sind allerdings als Begleittherapie unverzichtbar geworden.

## LDL-Plasmatherapie

*Allgemeines.* Bei Versagen, auch individuell angepaßter, diätetischer und medikamentöser Maßnahmen in der Behandlung der Hypercholesterinämie wurde in der Vergangenheit, vornehmlich bei Vorliegen schwerer familiärer Formen, neben operativen Verfahren (Ileumbypass- oder portokavaler Shuntoperation) der globale Plasmaaustausch erstmals 1967 mit Erfolg eingesetzt [9]. Die Forderung, den Plasmaaustausch durch eine selektive LDL-Elimination zu ersetzen, war logisch und in jeder Hinsicht gerechtfertigt. Der Plasmaaustausch bewirkte zwar eine beachtliche LDL- und Fibrinogenabsenkung, gleichzeitig wurden aber auch HDL und alle anderen Plasmaproteine mit eliminiert, was die Notwendigkeit einer Substitution besonders von Albumin und Globulinen erforderlich machte und nicht nur kostentreibend, sondern auch mit unmittelbaren Gefahren für den Patienten verbunden war.

Trotz dieser Nachteile hatte sich der Plasmaaustausch, bei homozygoten FH-Patienten angewandt, als lebensrettend, zumindest als lebensverlängernd erwiesen [31]. Entsprechend den Nachteilen des Plasmaaustausches haben sich mehrere Arbeitsgruppen, so auch unsere, seit vielen Jahren sehr darum bemüht, alternative, mehr selektive Eliminationsverfahren zu entwickeln. Die geringste Selektivität und bisher am wenigsten klinisch und systematisch erprobt sind die einfachen Filtrationstechniken (Doppelfiltration bzw. Kaskadenfiltration), die erheblich HDL, Globuline und Albumin mitentfernen, die LDL alterieren und daher, als auch durch die ungenügende Standardisierung der Anwendung, in keiner Weise klinischen Bedürfnissen entsprechen. Als wesentlich selektiver haben sich Verfahren, basierend auf den Techniken der Affinitätschromatographie immobilisierter Antikörper gegen Apo B, entweder polyklonal [29] oder monoklonal [19], unter Verwendung aktivierter Sepharose erwiesen. Aufgrund der hohen Herstellungskosten müssen solche Affinitätsäulen allerdings regeneriert werden, für jeden Patienten separat zwischen 2 Therapiezeiten aufgearbeitet und reserviert bleiben, was ihre Anwendung in der Praxis erschwert. Als weitere Methode hat sich die Chromatographie mit Dextranulphat-/Zellulosesäulen erwiesen, die entweder als Einmalmaterialien oder als regenerierbare Systeme Verwendung finden [34]. Wegen des hohen methodischen Aufwandes, der mit der Herstellung von Affinitätsäulen zur Elimination von LDL verbunden ist und der – zumindest theoretischen – Gefahr einer nukleophilen Substitution des verwendeten Antikörpers oder der möglichen Immunstimulation von Dextransulfat wurde von uns das H.E.L.P.-System entwickelt [26, 11, 5] und in den vergangenen 6 Jahren in mehreren klinischen Studien, einschließlich einer Multizenterstudie erprobt [24].

*Extrakorporale LDL-Fibrinogenapherese; das H.E.L.P.-System.* Mit der Entwicklung des H.E.L.P.-Systems wurden folgende Ziele verfolgt:

1. Das System sollte mit hoher Effizienz LDL, Lp(a) und Fibrinogen eliminieren.
2. Es sollten ausschließlich Einmalartikel verwendet und eine Regeneration einzelner Teile während oder nach der Behandlung vermieden werden.
3. Es sollten keine Komponenten mit immunologischer oder immunstimulatorischer Aktivität verwendet werden.
4. Es sollte ein technisch einfaches und standardisiertes System werden, dessen Anwendung für den Patienten unabhängig von einem bestimmten Standort bleibt und das ambulant durchgeführt werden kann.
5. Das System sollte sich durch eine niedrige Rate unerwünschter Wirkungen, aber durch einen hohen Nutzen für den Patienten auszeichnen.

In Zusammenarbeit mit der Firma B. Braun Melsungen AG ist es uns gelungen, die „heparinvermittelte extrakorporale LDL-/Fibrinogenpräzipitation“, das H.E.L.P.-System, bis hin zur klinischen Anwendung zu entwickeln [23].

Das Prinzip des Verfahrens [2] beruht auf einer Fällung eines Heparin-/LDL-/Lp(a)-/Fibrinogenkomplexes im isoelektrischen Punkt, bei einem pH von 5,12. Für die klinische Anwendung wurde ein kontinuierliches Durchflusssystem, unter ausschließlicher Verwendung von Einmalartikeln, entwickelt. Der erste Schritt der H.E.L.P.-Behandlung besteht in einer Plasmaseparation, nach der die Blutzellen dem Körper direkt wieder zugeführt werden. In der Folge wird das Plasma im Verhältnis 1:1 mit einem Heparin-/Azetatpuffer vermischt, um das geeignete Milieu zur sofortigen Präzipitation der gewünschten Plasmaproteine und Lipoproteine zu erreichen. Dieses Präzipitat wird durch einen geeigneten Filter und überschüssiges Heparin durch Adsorption an DEAE-Zellulose vollständig aus der Plasmaströmung eliminiert, bevor das so behandelte Plasma selbst in einem letzten Schritt durch eine Kombination von Bicarbonatdialyse und Ultrafiltration auf physiologische Verhältnisse gebracht und mit den Blutzellen vermischt dem Patienten zurückgeführt wird.

Die Eliminationseffizienz des Systems ist nahezu 100% für LDL, Lp(a) und Fibrinogen und verschwindend gering für Albumin, Globuline und HDL. Während einer einzigen ca. 2stündigen Behandlungsdauer werden 2,5–3 l Plasma behandelt, was einer Reduktion im Patienten um 60–65% und einer Cholesterinextraktion von bis zu 10 g pro Einzelbehandlung gleichkommt.

Die Wiederanstiegsraten nach einer Behandlung zeigen für LDL Unterschiede zwischen Normcholesterinämikern, heterozygoten und homozygoten FH-Patienten [5]. Bei einem Behandlungsintervall zwischen 8 und 14 Tagen erreichen die jeweiligen Vorbehandlungswerte nach 4–8 Behandlungen ein neues „steady state“ und der entsprechende „Intervallwert“ (Vorbehandlungswert plus Nachbehandlungswert, dividiert durch 2) zeigt eine drastische Senkung für LDL ( $-51\% \pm 14$ ), Lp(a) ( $-45\% \pm 5$ ) und Fibrinogen ( $-46\% \pm 15$ ), sowie für das entsprechende Apoprotein (Apo B) ( $-45\% \pm 10$ ), während HDL ( $+12\% \pm 2$ ) und Apoprotein A1 ( $+9\% \pm 2$ ) ansteigen [23]. Diese Angaben reflektieren Mittelwerte aus über 6000 Einzelbehandlungen. Das Verfahren zeichnet sich durch eine sehr gute Verträglichkeit und dadurch hervorragende Patientencompliance aus. Weltweit liegt heute Erfahrung aus über 45 Zentren und aus mehr als 20000 H.E.L.P.-Einzelbehandlungen vor, die an ca. 280 Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und koronarer Herzerkrankung durchgeführt wurden. Eine kürzlich abgeschlossene, durch Koronarangiographie kontrollierte, Multizenterstudie hat die hohe klinische Sicherheit der H.E.L.P.-LDL-Behandlung und ihren Nutzen bei der progredienten koronaren Herzerkrankung bestätigt [24, 12]. Diese Studie wurde an 51 Patienten in 9 Zentren durchgeführt und hatte eine Laufzeit von 2 Jahren.

Eine besondere Beachtung wurde bei allen klinischen Prüfungen der Hämostaseologie beigemessen. Die Kontrollen nach Behandlung zeigten in allen Fällen die typischen Verhältnisse der extrakorporalen Zirkulation und es entwickelten sich unter der H.E.L.P.-Behandlung keine kriti-

schen Blutungen oder Komplikationen. Die Plasmaelektrolyte, die Hormone, Vitamine, Enzyme, Immunglobuline sowie alle hämatologischen Parameter bleiben nahezu unbeeinflusst [23, 24]. Dieses gilt sowohl für Messungen unmittelbar nach der Behandlung als auch unter langwährender, über 5jähriger Therapie. Das gleiche gilt für eine subtile Kontrolle des Komplementsystems [33].

Von besonderer klinischer Relevanz ist der erhebliche Einfluß einer H.E.L.P.-Behandlung auf die rheologischen Verhältnisse des Blutes, ein Umstand, der besonders bei der koronaren Herzerkrankung von Bedeutung ist. Die H.E.L.P.-Behandlung vermindert die Plasmaviskosität um 15%, die Erythrozytenaggregation um 50%, während die Erythrozytenfiltrabilität um 15% und der partielle Sauerstoffdruck im Gewebe um 20–30% gesteigert wird. Es hat sich gezeigt, daß die Veränderungen der Plasmaviskosität hauptsächlich durch die Reduktion von Lipoproteinen und die Änderung der Erythrozytenaggregation hauptsächlich durch die Senkung des Fibrinogens hervorgerufen wird [21]. Die Vollblutviskosität erfährt durch eine H.E.L.P.-Behandlung im Mittel eine Verbesserung, die einer um ca. 8%igen Verminderung des Hämatokrits entspricht, selbstverständlich ohne daß sich dieser ändert [18]. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die schnell einsetzende Besserung der klinischen Symptomatik der koronaren Herzerkrankung bei einer behandelten Person, die sich sowohl in der Abnahme von Anginaanfällen, als auch in einer Verbesserung der myokardialen Belastbarkeit zeigt, zunächst auf eine verbesserte Rheologie zurückzuführen ist [21, 16].

### Kasuistiken der Plasmatherapie mit dem H.E.L.P.-System

*Koronare Herzerkrankung bei familiärer Hypercholesterinämie einer 43jährigen Frau.* In Tabelle 1 wird bei einer 43jährigen Patientin der typische Verlauf des LDL-Cholesterins, des HDL-Cholesterins und des Fibrinogens unter einer wöchentlichen

**Tabelle 1.** Verlauf der Plasmakonzentrationen von LDL-C, HDL-C und Fibrinogen während einer 2jährigen Therapie mit dem H.E.L.P.-System in 8tägigem Intervall (Frau, 43 Jahre, FH mit KHK, LDL-C Ausgangswerte von 473 mg/dl; unter Cholestyramin (24 mg/Tag) und Nikotinsäure (2g/Tag) 311 mg/dl; (V Wert vor Behandlung; N Wert nach 1. Behandlung; I Intervallwerte)

|                       |   | 1. Behandlung | 8. Behandlung | 54. Behandlung | 100. Behandlung |
|-----------------------|---|---------------|---------------|----------------|-----------------|
| LDL-Chol<br>(mg/dl)   | V | 311           | I 145         | I 125          | I 115 –64%      |
|                       | N | 95            |               |                |                 |
| HDL-Chol<br>(mg/dl)   | V | 40            | I 42          | I 51           | I 50 +12%       |
|                       | N | 38            |               |                |                 |
| Fibrinogen<br>(mg/dl) | V | 395           | I 202         | I 175          | I 169 –58%      |
|                       | N | 110           |               |                |                 |

H.E.L.P.-Therapie über ca. 2 Jahre dargestellt. Zu Beginn der Behandlung lagen Gesamtcholesterinkonzentrationen bis zu 400 mg/dl vor, mit Zeichen einer manifesten koronaren Herzerkrankung mit instabiler Angina pectoris und erheblicher Leistungsverminderung, die Patientin war arbeitsunfähig. Zunächst wurde konventionell mit einer Kombination von Cholestyramin und Nikotinsäure behandelt. HMG-CoA-Reduktasehemmer waren zu dieser Zeit in der Bundesrepublik nicht erhältlich. Unter der dann folgenden Therapie mit dem H.E.L.P.-System konnte das LDL-Cholesterin um 64% von 311 auf 115 mg/dl abgesenkt werden. Das HDL stieg um 12% an, während das Fibrinogen im Mittel eine Absenkung um ca. –55% zeigte. Die KHK-Symptomatik verbesserte sich bei der Patientin innerhalb weniger Monate; die Angina-pectoris-Symptomatik und Belastungsdyspnoe waren nach 2 Jahren H.E.L.P.-Therapie praktisch nicht mehr vorhanden, sie war beschwerdefrei und wurde wieder arbeitsfähig. Eine zu diesem Zeitpunkt durchgeführte Koronarangiographie ergab keinen Hinweis mehr auf eine hämodynamisch wirksame Koronargefäßläsion, worauf beschlossen wurde, die H.E.L.P.-Behandlung bei der Patientin vorläufig auszusetzen und die Therapie diätetisch-medikamentös forzuführen. Unter der jetzigen HMG-CoA-Reduktasehemmertherapie zeigt die Patientin ein LDL-Cholesterin von ca. 180 mg/dl und steht weiter unter kardiologischer Kontrolle.

*Familiäre homozygote Hypercholesterinämie.* In Abb. 1 wird der LDL-

Cholesterinverlauf bei einem homozygoten FH-Mädchen aufgezeigt, dessen LDL-Cholesterinkonzentration vor der Behandlung therapierefraktär bei >800 mg/dl lagen. In Anbetracht der schwer belasteten Familienanamnese, der ausweglosen Prognose solcher Patienten, einer schweren Xanthomatose und dem Drängen der Mutter zur Therapie entschlossen wir uns im Alter des Mädchens von 7 Jahren zur H.E.L.P.-Behandlung zunächst ohne weitere adjuvante medikamentöse Therapie. Die H.E.L.P.-Behandlung bewirkte eine Absenkung des LDL-Cholesterins im Mittel um 66% auf 280 mg/dl. Die zusätzliche Gabe von 20 mg/Tag Lovastatin bewirkte einen weiteren Abfall auf 230 mg/dl, was einer Absenkung von 72% entspricht. Die Patientin zeigt heute nach knapp 5 Jahren H.E.L.P.-Behandlung im wöchentlichen Intervall mit jetzt 2 l Plasmatherapie pro Sitzung ein LDL-Cholesterin im Intervall von 160 mg/dl, was einer Absenkung um über 80% des Ausgangswertes und fast einer Normalisierung gleichkommt. Die schweren, das Allgemeinbefinden beeinträchtigenden Xanthome der jungen Patientin sind innerhalb des ersten Jahres verschwunden. Die Patientin steht unter einer sorgfältigen paediatrischen Kontrolle unter besonderer Bewertung der Endokrinologie. Ihre körperliche und geistige Entwicklung ist völlig altersentsprechend, sie zeigt exzellente Schulleistungen und ist ein fröhliches Kind, das keinerlei Beeinträchtigung durch die wöchentliche H.E.L.P.-Behandlung erfährt. Es ist zu hoffen und wahrscheinlich, daß mit dem jetzt erzielten LDL-Cholesterinwert die Patientin eine

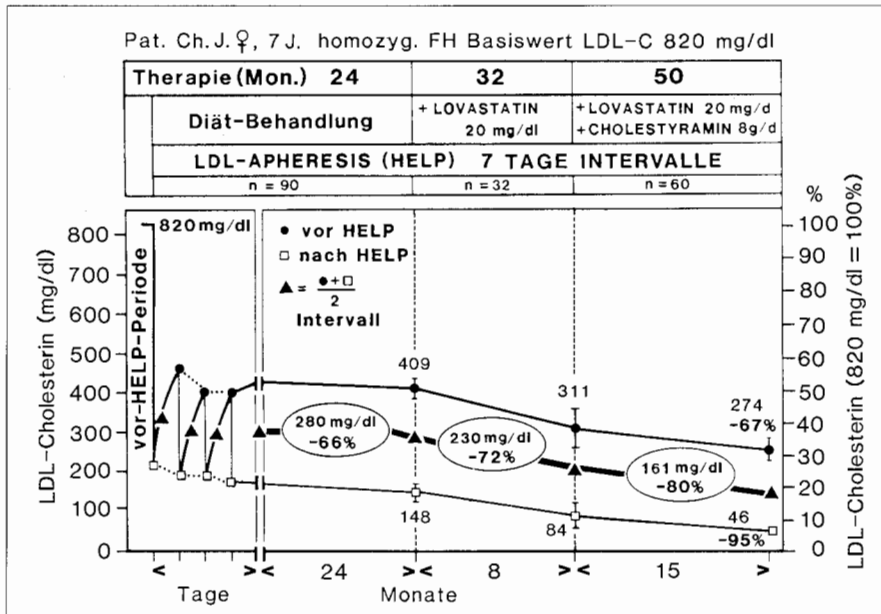


Abb. 1. Maximaltherapie der homozyten familiären Hypercholesterinämie

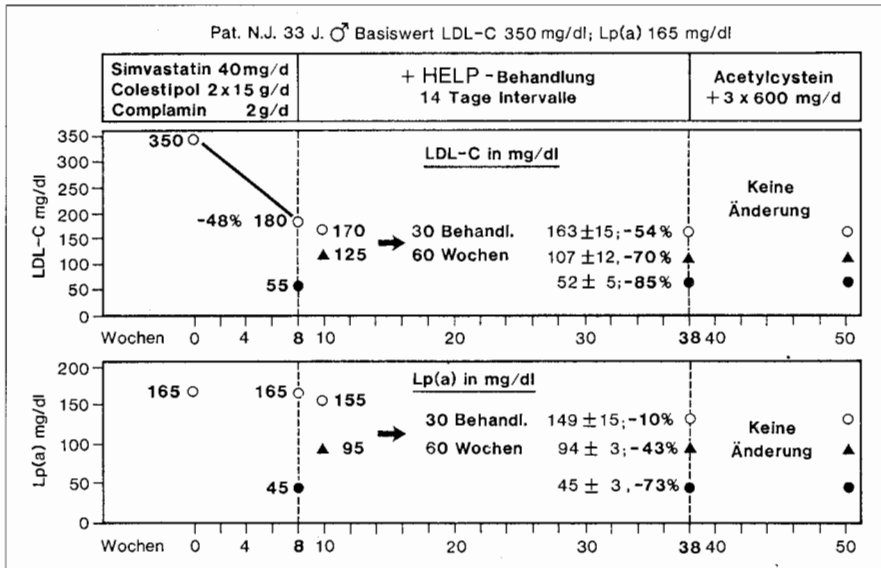


Abb. 2. Maximaltherapie bei KHK mit stark erhöhten LDL-C und Lp(a)-Konzentrationen  
○ vor HELP, ● nach HELP,  $\frac{\circ+\bullet}{2}$  Intervallwert. Die HELP-Behandlung wurde in 14-tägigem Intervall durchgeführt

nahezu normale Lebenserwartung haben wird, eine Situation, die noch vor wenigen Jahren undenkbar war.

**Familiäre Hypercholesterinämie kombiniert mit stark erhöhten Lp(a)-Konzentrationen und frühzeitiger schwerer KHK.** Abbildung 2 zeigt die Anwendung des H.E.L.P.-Verfahrens bei einem Patienten, der sowohl an einer schweren familiären Hypercholesterinämie

als auch an einer koronaren Herzkrankung (KHK) mit stark erhöhten Lp(a)-Konzentrationen und gleichzeitig einer weit über der Norm liegenden Konzentration des Lp(a) leidet und eine frühzeitige, schnell progrediente koronare Herzkrankung aufweist, mit einem ersten Infarkt im Alter von 33 Jahren; andere Risikofaktoren liegen nicht vor. Nachfolgend wurde der Patient bypassoperiert. Er erlitt einen zweiten Infarkt und mußte sich einer PTCA unterziehen. Danach wurde

mit der H.E.L.P.-Behandlung begonnen.

Aus der Therapiekurve läßt sich erkennen, daß unter der kombinierten medikamentösen Therapie (Simvastatin, Colestipol und Complamin) das LDL des Patienten zwar von 350 auf 180 mg/dl gesenkt werden konnte, was einer Reduktion um knapp 50% entspricht. Dennoch war die letzte PTCA notwendig geworden. Die zusätzliche H.E.L.P.-Behandlung im Intervall von 14 Tagen ergab eine weitere deutliche LDL-Absenkung auf einen Intervallwert von 107 mg/dl, was einer 70%igen LDL-Reduktion entspricht. Die extremen Lp(a)-Werte von 165 mg/dl zeigten keinerlei Antwort auf die medikamentöse Therapie, wohingegen die H.E.L.P.-Behandlung eine Reduktion im Mittel von 43% auf 94 mg/dl bewirkte. Die zusätzliche Acetylcysteingabe von 3 x 600 mg/Tag ergab keine weitere Lp(a)-Senkung. Eine koronarangiographische Kontrolle ca. 1 Jahr nach Einsetzen der H.E.L.P.-Behandlung zeigte einen Stillstand der zuvor extrem progressiven koronaren Herzkrankung sowie die Aufrechterhaltung des letzten PTCA-Erfolges. Die körperliche Leistungsfähigkeit des Patienten ist jetzt befriedigend; er ist durch die H.E.L.P.-Behandlung in keiner Weise beeinträchtigt.

### Schlußfolgerungen

Es besteht heute wenig Zweifel darüber, daß schwere Formen von Hypercholesterinämie, besonders wenn sie in Kombination mit anderen Risikofaktoren auftreten und ein betroffener Patient einer Familie mit familiärer Disposition zur koronaren Herzkrankung entstammt, ein sehr hohes koronares Risiko darstellen. Durch die heutigen neuen Möglichkeiten der Kombination diätetischer Maßnahmen mit Cholesterinsyntheseblockern, u.U. in Kombination mit anderen Lipidsenkern, lassen sich zwar 50- bis 60%ige Absenkung der Plasmacholesterinkonzentration erreichen, in den schwersten Fällen bleibt aber selbst diese Therapie ungenügend. Das therapeu-

tische Ziel bei der sekundären Prävention ist LDL-Cholesterinwerte  $<135$  mg/dl; besser  $<110$  mg/dl zu erreichen. Für diese Fälle ist, ebenso wie für die seltenen Formen der homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie eine geeignete Plasmatherapie eine Bereicherung des therapeutischen Spektrums.

Das hier im Detail besprochene H.E.L.P.-System hat sich in über 20000 Einzelbehandlungen, die an mehr als 280 Patienten in 45 Zentren weltweit durchgeführt wurden, als klinisch zuverlässig, sicher und für die Patienten als von hohem Nutzen erwiesen. Das System unterscheidet sich von anderen LDL-Aphereseverfahren durch die gleichzeitige Elimination von Fibrinogen, LDL und Lp(a), ohne daß, wie bei Filtrationsverfahren, HDL, Immunglobuline und Albumin in erheblichem Maße miteliminiert würden. Die besondere Sicherheit des Systems wird durch eine ausgereifte Technik garantiert sowie durch den Umstand, daß alle Teile als Einmalartikel und keine Komponenten mit möglicher immunstimulatorischer Aktivität verwendet werden. Die Ergebnisse einer gerade abgeschlossenen multizentrischen, durch Koronarangiographie kontrollierten Zweijahresstudie an 51 Patienten unterstreicht die klinische Wertigkeit der Behandlung.

Der letztliche Erfolg der heutigen unvergleichlichen Behandlungsmöglichkeiten der Hypercholesterinämie in bezug auf Lebensqualität und Lebenserwartung wird von ihrer kritischen Beurteilung und der Behandlungsbedürftigkeit im Einzelfall abhängen. Zur Indikation der therapeutischen LDL-Apherese bei schwerer Hypercholesterinämie und zur praktischen Durchführung hat eine deutsche Expertenkommission unter Federführung von Prof. Dr. H. Grenten, Hamburg, an der sich führende Kardiologen, Nephrologen sowie klinische Chemiker und Lipidologen beteiligten, Richtlinien empfohlen, die etwa folgende Gesichtspunkte berücksichtigen [13]:

Grundsätzlich sollen 3 Indikationsformen für eine Anwendung der LDL-Plasmatherapie unterschieden werden:

1. Die homozygote Form der Hypercholesterinämie, die immer eine

Indikation zur LDL-Apherese darstellt.

2. Die primäre Prävention der koronaren Herzerkrankung, die bei jungen Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und einer positiven Familienanamnese für eine KHK dann besteht, wenn sich das LDL-Cholesterin durch maximal diätetische und medikamentöse Therapie nicht dauerhaft unter 200 mg/dl senken läßt. Voraussetzung hierfür sind koronarangiographisch nachgewiesene Koronargefäßveränderungen im Stadium I–II.

3. Besteht eine Indikation im Rahmen der sekundären Prävention der koronaren Herzerkrankung bei einer koronarangiographisch dokumentierten KHK (Stadium III–IV) und einer schweren Hypercholesterinämie, wenn das LDL-Cholesterin trotz maximaler medikamentöser Therapie nicht dauerhaft unter 135 mg/dl gesenkt werden kann (Zielwert 110 mg/dl).

Da es sich bei der LDL-Apherese nicht um eine Notfallindikation handelt, müssen zuvor Diät und medikamentöse Therapie der Fettstoffwechselstörung kompetent und konsequent durchgeführt worden sein. Dies schließt eine differenzierte und qualifizierte Lipoproteindiagnostik mit genauer Dokumentation ein. Es ist hierbei sicherzustellen, daß die diätetische und medikamentöse Therapie der Hypercholesterinämie auch während der H.E.L.P.-Apherese weitergeführt wird. Alle anderen Risikofaktoren für eine frühzeitige Arteriosklerose sollten beseitigt (Nikotinverzicht) oder adäquat therapiert sein (Hypertonus, exzessives Übergewicht, Diabetes mellitus). Eine konsequente begleitende kardiologische Betreuung muß gewährleistet sein, um positive und negative Therapieeffekte frühzeitig zu erfassen und zu dokumentieren. In der Regel werden dazu Koronarangiographien erforderlich sein.

Die Kontraindikationen für die LDL-Apherese entsprechen denen, die bei einer extrakorporalen Therapie des Blutes üblich sind. Es sollten ausschließlich Verfahren angewandt werden, die sich in klinischen Studien für mehrere Jahre als weitgehend frei von Nebenwirkungen erwiesen haben. Verfahren, die zu einer negati-

ven Veränderung des Lipoproteinprofils führen, sollten klinisch keine Anwendung finden. Dies betrifft auch Therapieverfahren, bei denen eine chemische Modifikation oder strukturelle Veränderungen der Lipoproteine zu erwarten sind [22]. Für das H.E.L.P.-Verfahren wurde eine solche Modifikation oder Strukturänderung des LDL kürzlich ausgeschlossen [22].

Eine LDL-Apherese sollte nur von Ärzten durchgeführt werden, die über eine ausreichende Erfahrung in der Anwendung einer extrakorporalen Zirkulation verfügen. Die Behandlungsfrequenzen, in der Regel 8–14 Tage, haben sich nach dem zu erzielenden Intervallwert für das LDL-Cholesterin (Intervallwert = Wert vor Behandlung plus Wert nach Behandlung, dividiert durch 2) von 100 mg/dl zu richten. Bei einem initialen Behandlungszeitraum von 2 Jahren kann man davon ausgehen, daß nach dieser Zeit erste Aussagen über den angiographisch nachweisbaren Nutzen für den Patienten möglich sein werden. Es erscheint daher gerechtfertigt (außer bei homozygoten Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie) nach 2 Behandlungsjahren über das Fortführen bzw. die Beendigung der LDL-Apherese neu zu entscheiden. Dieses sollte im Konzil der behandelnden Ärzte (Hausarzt, Lipidspezialist und Kardiologe) unter Bewertung der klinischen Symptomatik, der Ergebnisse der kardiologischen Diagnostik (z.B. Myokardszintigraphie, Koronarangiographie) der Konzentration der Plasmalipoproteine und des Einflusses der Behandlung auf die Lebensqualität geschehen.

Neue Ergebnisse klinischer und experimenteller Studien weisen auf eine deutliche Verbesserung der Blutrheologie bei der Anwendung einiger Plasmatherapieverfahren hin. Die Erweiterung einer Therapieindikation bei akuten oder chronischen Durchblutungsstörungen im Rahmen einer arteriellen Verschlusskrankheit, mit dem Ziel einer akuten Verbesserung der Blutrheologie, bedarf weiterer klinischer Studien, bevor eine Indikationserweiterung über die Behandlung der Koronarsklerose hinaus in Erwägung gezogen werden kann.



## Zusammenfassung

Die therapeutischen Möglichkeiten in der Behandlung der Hypercholesterinämie haben sich in den letzten 5 Jahren erheblich verbessert. Dieser Umstand ist erfreulich und läßt hoffen, daß damit auch ein wichtiger Schritt vorwärts zur Reduzierung der Inzidenzraten der koronaren Herzkrankung in der Bundesrepublik getan werden kann. Auf diesem Wege wird es notwendig, entsprechend einer begründeten ärztlichen Strategie und mit Augenmaß zwischen den Zielen und den therapeutischen Maßnahmen, zwischen der primären und sekundären Prävention zu unterscheiden. Die Plasmatherapie mit dem Ziel der Elimination von LDL, Fibrinogen und Lp(a), die mit dem H.E.L.P.-System verwirklicht wurde,

ermöglicht bei bisher therapierefraktären Formen von Hypercholesterinämie Senkungen von 60% und mehr. Der Erfolg dieser neuen Behandlungsmöglichkeit in bezug auf Lebensqualität und Lebenserwartung wird von der kritischen Beurteilung der Behandlungsbedürftigkeit im Einzelfall abhängen. Das hier vorgestellte Verfahren hat sich in mehreren sorgfältig durchgeführten Studien als überaus gering an unerwünschten Wirkungen, aber für betroffene Patienten als vielversprechende und wirksame Therapieform bei der koronaren Herzkrankung erwiesen.

## Literatur

- Allen DR, Browse NL, Rutt DL (1989) Effects of cigarette smoke, carbon monoxide and nicotine on the uptake of fibrinogen by the canine arterial wall. *Atherosclerosis* 77:83–88
- Armstrong VW (1987) Die säureinduzierte Präzipitation von Low-Density-Lipoproteinen mit Heparin. Grundlagen zum H.E.L.P.-Verfahren. Habilitationsschrift, Göttingen
- Armstrong VW (1990) Lipoprotein(a): Charakteristik eines besonderen Lipoproteins und dessen mögliche klinische Bedeutung. *Ther Umsch* 47:475–481
- 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* 61:249–257
- Armstrong VW, Schleaf J, Thiery J, Muche R, Schuff-Werner P, Eisenhauer T, Seidel D (1989) Effect of HELP-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
- Blankenhorn D, Nessim S, Johnson R, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Memphill MD (1987) Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 257:3233–3240
- Brown MS, Goldstein JL (1986) A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 232:34–37
- Cremer P, Nagel D, Labrot B, Muche R, Elster H, Mann H, Seidel D (1991) Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS) Entwicklung einer diagnostischen Strategie zur Früherkennung und präventiven Behandlung Koronargefährdeter. 5-Jahres-Ergebnisse einer prospektiven Inzidenzstudie. Springer, Berlin Heidelberg New York
- DeGennes J-L, Touraine R, Maunand B, Truffert J, Laudant P (1967) Formes homozygotes cutaneotendineuses de xanthomatose hypercholesterolemique dans une observation familiale exemplaire. Essai de plasmaphérese à titre de traitement héroïque. *Bull Mem Soc Hop Paris* 118:1377
- Dresel HA, Deigner H-P, Frübis J, Strein K, Schettler G (1990) LDL-metabolism of the arterial wall – new implications for atherogenesis. *Z Kardiol* 79 [Suppl] 3:9–16
- 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 HELP system. *Klin Wochenschr* 65:161–168
- Gohlke et al. (1991) Ergebnisse der koronarangiographischen Auswertung nach einer 2-jährigen H.E.L.P.-Behandlung im Rahmen einer Multizenterstudie (im Druck)
- Thiery J, Seidel D, Gries FA, Strauer BE, Kleophas W, Schuff-Werner P, Beil FU, Därr W, Greten H (1992) LDL-Apherese – Ein therapeutisches Verfahren bei schwerer Hypercholesterinämie. *Deutsches Ärzteblatt* (im Druck)
- Havel RJ (1989) Biology of cholesterol, lipoproteins and atherosclerosis. *Clin Exp Hyperth Pract A11:887–900*
- Kienast J, Berning B, van de Loo J (1990) Fibrinogen als Risikoindikator bei arteriosklerotischen Veränderungen und Koronararterien-Erkrankungen. *Diagn Lab* 40:162
- Kleophas W, Leschke M, Tschöpe D, Martin J, Schauseil S, Schottenfeld Y, Strauer BE, Gries FA (1990) Akute Wirkungen der extrakorporalen LDL-Cholesterin- und Fibrinogen-Elimination auf Blutrheologie und Mikrozirkulation. *Dtsch Med Wochenschr* 115:7–11
- Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM (1990) Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 10:240–245
- Pfeiffer M, persönliche Mitteilung
- Riesen WT, Imhof C, Sturzenegger E, Descoedres C, Mordasini R, Oetliker OH (1986) Behandlung der Hypercholesterinämie durch extrakorporale Immunabsorption. *Schweiz Med Wochenschr* 116:8
- Ross R (1981) Atherosclerosis: a problem of the biology of the arterial wall cells and their interaction with blood components. *Arteriosclerosis* 1:291–311
- Schuff-Werner P, Schütz E, Seyde WC, Eisenhauer T, Janning G, Armstrong VW, Seidel D (1989) Improved haemorrhology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Eur J Clin Invest* 19:30–37
- Schultis H-W, v Bayer H, Neitzel H, Riedel E (1990) Functional characteristics of LDL particles derived from va-

## Fazit für die Praxis

Die Methode der heparinvermittelten extrakorporalen LDL-/Fibrinogenpräzipitation (H.E.L.P.) hat sich zur Reduzierung extremer LDL-Cholesterinspiegel und deren klinischen Gefäßkomplikationen außerordentlich bewährt. H.E.L.P. wird bei folgenden Indikationen empfohlen: 1) homozygote Formen der Hypercholesterinämie; 2) Primärprävention juveniler Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie LDL > 200 mg/dl bei angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit (Stadium I–II) und entsprechender Familienanamnese, refraktär unter Diät und medikamentöser Therapie; 3) Sekundärprävention der angiographisch gesicherten koronaren Herzkrankheit (Stadium III–IV) bei diätetisch und therapeutisch nicht weiter beeinflussbaren LDL-Cholesterinwerten > 135/dl.

Trotz H.E.L.P. sollten die diätetische und medikamentöse Behandlung des überhöhten LDL-Cholesterins fortgesetzt und Risikofaktoren der Atherosklerose kontinuierlich kontrolliert und behandelt werden.



- rious LDL-apheresis techniques regarding LDL-drug-complex preparation. *J Lipid Res* 31:2277-2284
23. Seidel D (1990) The HELP system: an efficient and safe method of plasmatherapy in the treatment of severe hypercholesterolemia. *Ther Umsch* 47:514-519
  24. Seidel D, Armstrong VW, Schuff-Werner P and the HELP Study Group (1991) The HELP-LDL-apheresis multicenter study, an angiographically assessed trial into 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. Paper presented at the 25th Anniversary Meeting of the European Atherosclerosis Society, Linköping, Sweden, August 1989. *Eur J Clin Invest* (in press)
  25. Seidel D, Cremer P (1990) Behandlungsbedürftigkeit und Behandlungsmöglichkeit der Hypercholesterinämie. In: Mielke K (Hrsg) *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin*, 96. Kongreß, Wiesbaden, 21.-25. April 1990. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 168-175
  26. Seidel D, Wieland H (1982) Ein neues Verfahren zur selektiven Messung und extrakorporalen Elimination von Low-density-Lipoproteinen. *J Clin Chem Clin Biochem* 20:684-685
  27. Small DM (1988) Progression and regression of atherosclerotic lesions. Insights from lipid physical biochemistry. *Arteriosclerosis* 8:103-129
  28. Smith EB (1986) Fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. In: Fidge NH, Nestel PJ (eds) *Atherosclerosis VI*. Elsevier, Amsterdam, pp 459-462
  29. Stoffel W, Demant T (1981) Selective removal of apolipoprotein-B containing lipoproteins from blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:288
  30. Thiery J, Armstrong V, Bosch T, Eisenhauer T, Schuff-Werner P, Seidel D (1990) Maximaltherapie der Hypercholesterinämie bei koronarer Herzkrankung. *Ther Umsch* 47:520-529
  31. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL (1985) Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolemia treated with plasma exchange. *Br Med J* 291:1671
  32. Waters DD, Lespérance J (1988) Regression of coronary atherosclerosis. Angiographic perspective. *Drugs* 36 [Suppl 3]:37-42
  33. Würzner R, Schuff-Werner P, Franzke 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 (HELP). *Eur J Clin Invest* 21:288-294
  34. Yokoyama S, Yamamoto A, Hayashi R, Satani M (1987) LDL-apheresis; potential procedure for prevention and regression of atheromatous vascular lesion. *Jap Circ J* 51:1116

Prof. Dr. D. Seidel  
 Institut für Klinische Chemie  
 Klinikum Großhadern der Universität  
 Marchioninistraße 15  
 W-8000 München 70  
 Bundesrepublik Deutschland