

Vollblut-LDL-Apherese mit DALI

E inleitung

Thomas Bosch
Christiane Keller*

Klinikum der
Ludwig-Maximilians-
Universität
Medizinische Klinik
und Poliklinik I
– Großhadern
Schwerpunkt
Nephrologie
Marchioninstr. 15
81377 München
*Medizinische Poliklinik
– Innenstadt
Pettenkoferstr. 8 a
80336 München

Im Gegensatz zu den herkömmlichen LDL-Aphereseverfahren eliminiert das DALI-System LDL-Cholesterin (LDL-C), Lipoprotein(a) (Lp(a)) direkt aus Vollblut (DALI = direct adsorption of lipids). Hierdurch entfällt die primäre Plasmaseparation, so dass der extrakorporale Kreislauf wesentlich vereinfacht und der Bedienungskomfort deutlich erhöht wird. Seit seiner Einführung 1996 wurden mit dem DALI-System ca. 80.000 Behandlungen an 650 Patienten in 20 Ländern weltweit mit guten Ergebnissen durchgeführt [1,2]. Die positiven Effekte der DALI-Apherese sind in Tabelle 1 dargestellt.

Das Verfahren

Der extrakorporale Kreislauf ist in Abbildung 1 skizziert. Das Blut wird einer antekubitalen Vene entnommen, mit 50–100 (-150) ml pro Minute über den Adsorber geleitet und in die kontralaterale Armvene reinfundiert. Als Antikoagulation dient eine ACD-A-Lösung (acid citrate dextrose-A), welche in einem

Verhältnis von 1:20 bis 1:40 relativ zum Blutfluss dem Blut im afferenten Schlauchsystem zugeführt wird. Fakultativ kann auch ein zusätzlicher initialer systemischer Heparinbolus gegeben werden. Als Apheresemaschine wird das Hämadsorptionsgerät 4008 ADS eingesetzt. Es stehen verschiedene Adsorbergrößen zur Verfügung (DALI 300, 500, 750), wobei bei Bedarf größere Adsorbervolumina durch Serienschaltung dieser Einzeladsorber eingesetzt werden können (DALI 1000, 1250). Die Adsorber müssen nicht regeneriert werden und werden als sterile Einzelartikel geliefert (Maschine und Verbrauchsmaterial der Fa. Fresenius HemoCare, Bad Homburg).

Das Adsorbergel besteht aus porösen Polyacrylamidkügelchen mit einem Durchmesser von 150 bis 200 µm, welche mit Polyacrylsäure beschichtet sind. Die Porengröße des Trägermaterials liegt bei ca. 100 nm, so dass lediglich die Plasmabestandteile des Blutes, nicht jedoch die Blutzellen an die innere Oberfläche der Kügelchen gelangen können, welche mit 1.200 m² ca. 99 % der Gesamtoberfläche des Adsorbers darstellt. Der Adsorptionsmechanismus beruht auf der elektrostatischen Interaktion der negativ geladenen Polyacrylatanionen mit dem positiv ge-

Effekte der DALI- Apherese

1. Elimination atherogener Lipoproteine (LDL, Lp(a), VLDL)
2. Reduktion plasmatischer Gerinnungsfaktoren
3. positive Beeinflussung der Hämorheologie (Plasmaviskosität, Erythrozytenaggregation)
4. klinisch-symptomatische Besserung
5. Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse

Tabelle 1

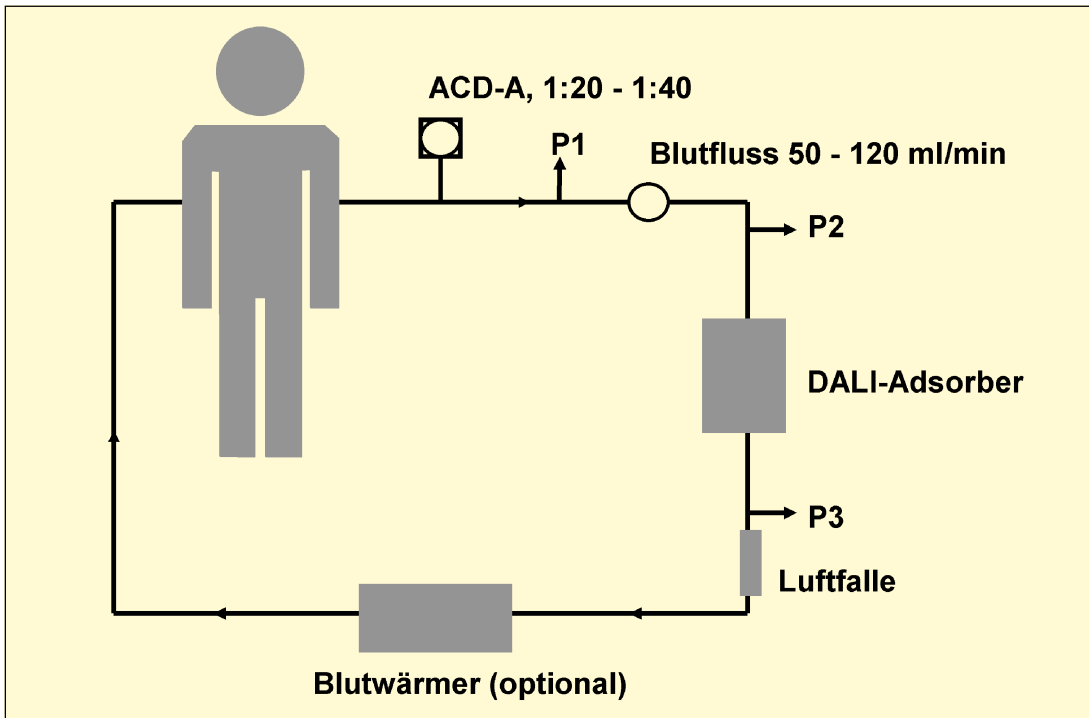


Abbildung 1

Extrakorporaler Kreislauf bei DALI-Apherese. Das Blut wird aus einer Antekubitalvene entnommen, mit ACD-A antikoaguliert und ohne Plasmaseparation direkt über den DALI-Adsorber geleitet, der selektiv LDL, Lp(a) und VLDL aus dem Vollblut eliminiert. P1 bis P3 sind Druckmonitore.

ladenen Apoprotein B von LDL, Lp(a) und VLDL. HDL und Fibrinogen werden nur unwesentlich unspezifisch adsorbiert (ca. 10 %). In der Praxis werden 1,3 bis 1,5 Patientenblutvolumina behandelt, was ca. 90 bis 120 Minuten in Anspruch nimmt. Als Standardadsorber dienen die Größen DALI 750 und 1000. Die Wahl der Behandlungsparameter erfolgt so, dass das primäre Ziel einer 60-prozentigen LDL-Reduktion pro Einzelbehandlung – wie von den BUB-Richtlinien gefordert – erreicht wird [2,3,4].

Einfluss auf die Plasmaproteine

Bisher wurden mehrere Studien zur Cholesterinsenkung mit DALI-Apherese durchgeführt. Die größte prospektive Studie umfasste 63 hypercholesterinämische Koronarpatienten, welche wöchentlich über ein Jahr behandelt wurden. Aus den 2.156 Behandlungen resultierten die folgenden mittleren Absen-

kungen: LDL-Cholesterin 198 mg/dl → 63 mg/dl (–69 %), Lp(a) 86 mg/dl → 32 mg/dl (–64 %), Triglyzeride 185 mg/dl → 136 mg/dl (–27 %). HDL-Cholesterin (–11 %) und Fibrinogen (–15 %) wurden nicht signifikant beeinflusst. Die mittlere Langzeitreduktion, berechnet aus dem mittleren Interapherese-LDL-Cholesterinwert aus den letzten 3 Behandlungen der Studie verglichen mit dem Vorwert vor der ersten DALI-Apherese, betrug im Mittel 42 %, während HDL langfristig leicht anstieg (+4 %). Die Selektivität der LDL- und Lp(a)-Entfernung war gut, da die Recovery anderer Eiweiße wie Albumin und Immunglobuline über 85 % lag. Die Zellzahlen wurden nicht signifikant beeinflusst [4,5].

Biokompatibilität und Sicherheit

Wie aus der oben zitierten Langzeitstudie hervorgeht, ist die klinische Sicherheit des DALI-

Systems sehr gut. 95 % der 2.156 Behandlungen waren völlig problemlos. Die häufigste Nebenwirkung waren Hypertension (1,2 % der Behandlungen) und Parästhesien (1,1 %), welche wahrscheinlich Citrat-bedingt waren. Zugangsprobleme gab es bei 1,5 % der Apheresen, Adsorber und Hardwareprobleme in 0,5 % der Behandlungen.

Detaillierte Analysen zur laborchemischen Biokompatibilität wurden ebenfalls durchgeführt [6,7]. Hier zeigte sich, dass die Routineparameter wie Hämolysezeichen, Leber- und Nierenfunktion, Elektrolyte keine signifikanten Änderungen erfuhren. Weiter fanden sich nur minimale Zellaktivierungsparameter für Monozyten, Leukozyten und Thrombozyten (Interleukin-1 β und Interleukin-6, Elastase und β -Thromboglobulin). Weiter fand sich nur eine minimale Komplementaktivierung im Sinne von C3a- und C5a-Anstiegen. Laborchemisch auffälligster Parameter war eine signifikante Bradykininerhöhung durch den Adsorber, was durch die negativ geladene Oberfläche und die entsprechende Kontaktaktivierung von Faktor XII und Präkallikrein bedingt ist. Um klinische Bradykinin-induzierte Nebenwirkungen (Hypotension, Flush, Quinckeödem) zu vermeiden, sind langwirksame ACE-Hemmer bei DALI-Apherese kontraindiziert. Kurz wirksame ACE-Hemmer können vor der Behandlung vorübergehend abgesetzt werden, AT1-Rezeptorantagonisten können bei DALI-Patienten generell problemlos eingesetzt werden [8].

Einfluss auf Gerinnungsfaktoren und Hämorheologie

In einer kürzlich publizierten Arbeit wurde eine detaillierte Analyse der Effekte der DALI auf die Koagulationsfaktoren vorgelegt [9]. So betrug die Reduktion der Faktoren XI, V, IX, VIII, XII und des von Willebrand-Faktors 83–46 %; die Elimination der Faktoren II, X, VII sowie von Fibrinogen, Protein S und Antithrombin lag bei 14–4 %. Hieraus geht hervor, dass DALI ähnlich wie HELP, Dextran-sulfatapherese und Kaskadenfiltration eine Reihe von Gerinnungsfaktoren effektiv eli-

miniert. Dies ist die Ursache dafür, dass nach der Behandlung eine akute passagere Verlängerung der summarischen Koagulationsparameter zu beobachten ist. So fand sich in der Langzeitstudie eine Verlängerung des Quick im Mittel von 98 auf 72 % (–26 %), der PTT von 36 auf 126 Sekunden [4,5].

Kürzlich wurden von 2 Arbeitsgruppen positive Effekte die Hämorheologie nach DALI-Apherese beschrieben [10,11]. Es fand sich ein signifikanter Abfall von Plasmaviskosität und Erythrozytenaggregation, wobei diese Effekte quantitativ vergleichbar waren mit den Ergebnissen der anderen Lipidaphereseverfahren. Ursächlich hierfür dürfte neben der Cholesterinsenkung die oben genannte Adsorption von hochmolekularen Gerinnungsfaktoren sein.

Effekt regelmäßiger DALI-Behandlungen auf die klinische Symptomatik

Zur Erfassung der Beeinflussung der klinischen Symptomatik sowie der kardiovaskulären Ereignisse durch DALI-Apherese wurde in den beiden Apheresezentren der Autoren eine retrospektive Analyse mittels Patientenfragebogen und der kardiovaskulären Ereignisrate anhand der Krankenakten ausgewertet. Hierbei wurden von den 19 chronischen DALI-Patienten 18 ausgewertet (1 Patient wurde zum Zeitpunkt der Analyse erst seit 3 Monaten apherisiert und daher ausgeschlossen).

Die Auswertung der den Patienten vorgelegten Fragebögen ergab eine signifikante subjektive Verbesserung der Symptome Angina pectoris und Dyspnoe sowohl nach Häufigkeit als auch Schweregrad bei 56 % der Patienten, eine unveränderte Symptomatik bei 44 % der Patienten, keiner beklagte eine Verschlechterung seiner Symptomatik. Bezüglich des Allgemeinzustands stuften sich die Patienten auf einer dreistufigen Skala gut / mittel / schlecht wie folgt ein: vor DALI-Apherese 39 / 33 / 28 %, während chronischer DALI-Apherese lag die entsprechende Verteilung bei 83 / 17 / 0 %.

Effekt auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse

Bezüglich der harten kardiovaskulären Endpunkte Myokardinfarkt, Bypassoperation und PTCA/Stentimplantation fanden sich in den 3 Jahren vor Beginn der DALI-Apherese bei dem oben genannten Kollektiv von 18 Patienten 26 Ereignisse, unter laufender

DALI-Therapie bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3,7 Jahren lediglich 6 Ereignisse (Abb. 2). Dies entspricht einer statistisch hoch signifikanten Reduktion der durchschnittlichen jährlichen Ereignisrate vor DALI von 0,48 auf 0,09 ($p < 0.004$) während der DALI-Apherese. Kein Patient verstarb während des Beobachtungszeitraumes (Abb. 3).

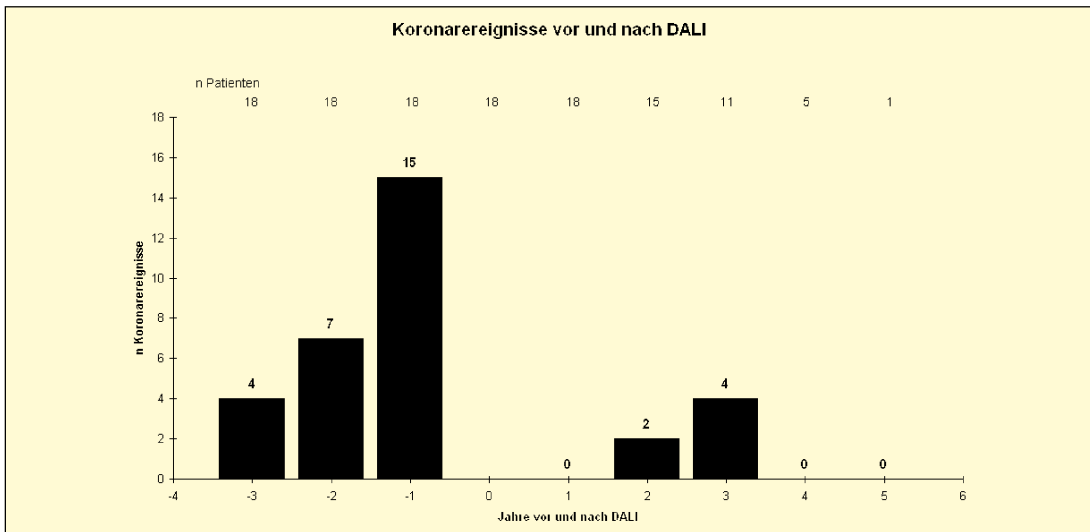


Abbildung 2

Koronarereignisse (Myokardinfarkt, PTCA/Stent, Bypassoperation) in den 3 Jahren vor und den im Mittel 3,7 Jahren nach Beginn der chronischen DALI-Apherese. Die chronischen Apheresen wurden zum Zeitpunkt 0 begonnen. In den Jahren 1, 4 und 5 traten unter DALI keine Ereignisse auf. Die Zahl der erfassten Patienten ist am oberen Bildrand angegeben, da die bisherige DALI-Therapiezeit für die einzelnen Patienten variierte. Es gab keine Drop-outs und die Mortalität war 0 %.

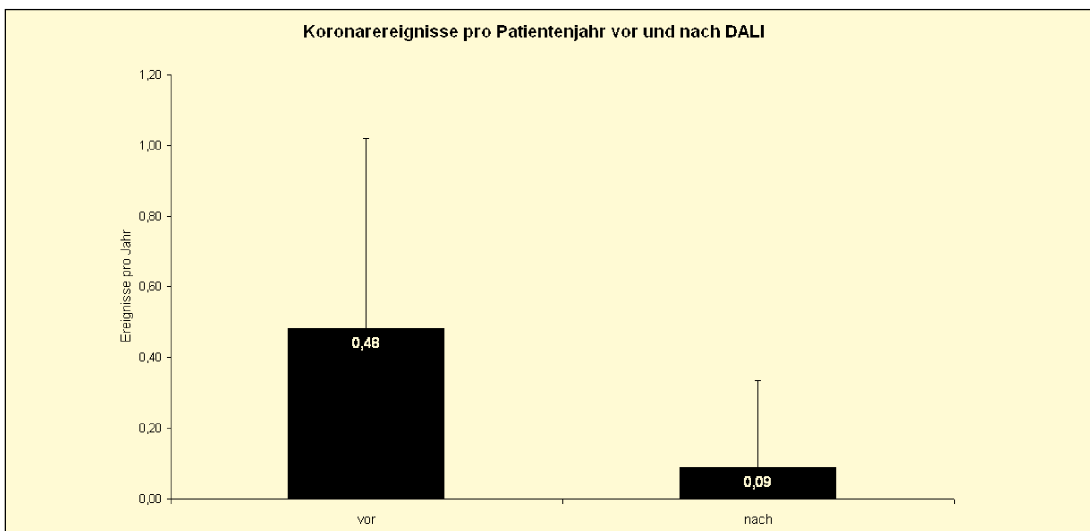


Abbildung 3

Reduktion der durchschnittlichen Koronarereignisrate pro Patientenjahr bei 18 DALI-Patienten in den 3 Jahren vor und den 3,8 Jahren während DALI-Therapie ($p < 0,004$).

Ausblick

Zusammenfassend kann die DALI-LDL-Apherese als sicheres, effektives und sehr bedienungsfreundliches Lipidaphereseverfahren bezeichnet werden. Die von den BUB-Richtlinien geforderte 60-prozentige LDL-Cholesterinabsenkung pro Behandlung wird bei entsprechender Wahl der Behandlungsparameter sicher erreicht. Langfristig kommt es bei diesen mit maximaler CSE-Hemmer-Therapie vorbehandelten Patienten unter DALI-Apherese zu einer weiteren drastischen Absenkung um ca. 45 % des LDL-Cholesterins, während das HDL-Cholesterin langfristig um ca. 5 % ansteigt. Die akute positive Beeinflussung der Hämorheologie könnte erklären, warum mehr als die Hälfte der Patienten bereits nach einigen Apheresen eine signifikante Besserung ihrer subjektiven Symptomatik wie Angina pectoris und Dyspnoe erfährt. Am beeindruckendsten erscheint jedoch der Langzeitbenefit bezüglich der Reduktion der kardialen Ereignisse, welche sich in einer aktuellen Studie von 26 pro 3 Jahren vor Beginn der DALI-Therapie auf 6 Ereignisse innerhalb von 3,8 Jahren unter DALI-Apherese reduzieren ließen. Hypothetisch kann dies durch die Umwandlung von instabilen, cholesterinreichen Plaques in cholesterinarme, stabile Plaques unter der DALI-Apherese erklärt werden.

warum mehr als die Hälfte der Patienten bereits nach einigen Apheresen eine signifikante Besserung ihrer subjektiven Symptomatik wie Angina pectoris und Dyspnoe erfährt. Am beeindruckendsten erscheint jedoch der Langzeitbenefit bezüglich der Reduktion der kardialen Ereignisse, welche sich in einer aktuellen Studie von 26 pro 3 Jahren vor Beginn der DALI-Therapie auf 6 Ereignisse innerhalb von 3,8 Jahren unter DALI-Apherese reduzieren ließen. Hypothetisch kann dies durch die Umwandlung von instabilen, cholesterinreichen Plaques in cholesterinarme, stabile Plaques unter der DALI-Apherese erklärt werden.

Literatur

1. 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: 977 - 81.
2. Dräger LJ, Julius U, Kränzle K, et al. DALI – the first human whole-blood LDL and Lp(a) apheresis system in clinical use: procedure and clinical results. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 994 - 1002.
3. Bosch T, Lennertz A, Samtleben W. High-Efficiency DALI Apheresis Using 1250 ml Adsorbers in a Hypercholesterolemic Obese Patient: A Case Report. *Ther Apher* 2001; 5: 358 - 363.
4. Bosch T, Lennertz A, Schenzle D, Dräger J for the DALI Study Group. Direct Adsorption of Low-Density Lipoprotein and Lipoprotein(a) from Whole Blood: Results of the First Clinical Long-Term Multi-center Study Using DALI Apheresis. *J Clin Apheresis* 2002; 17: 161 - 169.
5. Bosch T, Schenzle D, Dräger J for the DALI study group. Direct adsorption of LDL and Lp(a) from whole blood: results of the first clinical long-term study using DALI. *Atherosclerosis* 1999; 144 (Suppl. 1): 23 (abstract).
6. Bosch T, Schmidt B, Kleophas W, Otto V, Samtleben W. LDL-Hemoperfusion – a new procedure for LDL apheresis: biocompatibility results from a first pilot study in hypercholesterolemic atherosclerosis patients. *Artif Organs* 1997; 21: 1060 - 1065.
7. Bosch T, Lennertz A, Schmidt B, et al. DALI Apheresis in Hyperlipidemic Patients: Biocompatibility, Efficacy and Selectivity of Direct Adsorption of Lipoproteins from Whole Blood. *Artif Organs* 2000; 24: 81 - 90.
8. Bosch T, Lennertz A, Kordes B, Samtleben W. LDL-Hemoperfusion by direct adsorption of lipoproteins from whole blood (DALI apheresis): Clinical experience from a single center. *Ther Apher* 1999; 3: 209 - 213.
9. 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: 199 - 206.
10. Bosch T, Wendler T, Jaeger BR, Samtleben W. Improvement of Hemorheology by DALI Apheresis: Acute Effects on Plasma Viscosity and Erythrocyte Aggregation in Hypercholesterolemic Patients. *Ther Apher* 2001; 5: 372 - 376.
11. Otto C, Geiss C, Laubach E, Schwandt P. Effects of direct adsorption of lipoproteins apheresis on lipoproteins, low-density subtypes and hemorheology in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ther Apher* 2002; 6: 130 - 135.