

Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.)

Für einen kleinen Teil (weniger als 3 %) an einer koronaren Herzkrankheit leidender Patienten reichen diätetische Maßnahmen, Änderung der Lebensgewohnheiten sowie der Einsatz hocheffizienter Medikamente (insbesondere Statine) nicht aus, um den therapeutischen Zielwert von <100 mg/dl LDL-Cholesterin zu erreichen. Als therapeutische Option kommt für diese Patienten die LDL-Apherese infrage.

Eines der verbreitetsten Verfahren ist das so genannte H.E.L.P.-Verfahren (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation). Nach der Erstpublikation 1982 [1] wurden im Zeitraum von 1983 bis 1984 präklinische Studien durchgeführt, d. h. vornehmlich tierexperimentelle Untersuchungen, die darauf abzielten, toxikologische Effekte auszuschließen. 1985 bis 1986 folgten Untersuchungen an freiwilligen Probanden, so dass 1987 H.E.L.P. als Therapieform in medizinischen Zentren eingeführt werden konnte. Zurzeit gibt es weltweit ca. 130 Therapiezentren, die H.E.L.P. anbieten. Bis dato sind mehr als 900 Patienten wegen Hyperlipidämien im Rahmen von ungefähr 175.000 Therapien mit dem H.E.L.P.-Verfahren behandelt worden. Dabei gilt es hervorzuheben, dass bei 428 Patienten im Rahmen der H.E.L.P.-Langzeitstudien insgesamt 44.869 Behandlungen und durch eine Anwendungsbeobachtung bei 628 Patienten 59.268 Behandlungen dokumentiert worden sind. Das heißt, von den 175.000 bisher stattgehabten H.E.L.P.-Behandlungen sind summa summarum 104.137 Behandlungen im Hinblick auf Laborwerte, Auflistung der technischen Aspekte der Apherese (behandeltes Plasmavolumen, Druckparameter an der Maschine), Laborparameter vor und nach der Apherese sowie Auftreten und Beschreibung

unerwünschter Ereignisse lückenlos dokumentiert. Verfahrensbedingte unerwünschte Wirkungen sind äußerst gering und liegen unter 3 % [2]. Anaphylaktoide Reaktionen unter ACE-Hemmer-Therapie treten im Gegensatz zu der Chemoadsorption mit Dextransulfat nicht auf.

Funktionsprinzip

Das Funktionsprinzip des H.E.L.P.-Systems basiert auf einer spezifischen Präzipitation von LDL, Lp(a) und Fibrinogen bei saurem pH in Anwesenheit von Heparin (Abb. 1).

Das in der Regel aus der Kubitalvene entnommene Blut wird über einen Kapillarplasmafilter (0,55 mm Porengröße) gepumpt. Anschließend wird das von festen Bestandteilen des Blutes getrennte Plasma im Verhältnis 1:1 mit einem 0,2 M Natriumazetatpuffer (pH 4,85), der mit 100 IE Heparin pro Milliliter versetzt ist, gemischt. Bei einem Reaktions-pH von 5,12 fallen die Heparin-Protein-Komplexe, bestehend aus LDL, Lp(a) und Fibrinogen, aus. Das Plasma-Puffer-Gemisch wird rezirkulierend über einen Präzipitationsfilter aus Polykarbonat (0,4 mm Porengröße, 1,7 m² Fläche) gepumpt, wobei die Präzipitate zurückgehalten werden. Aus dem von heparinbindenden Lipoproteinen gereinigten Plasma wird mit Hilfe eines Polyanionenaustauschers (DEAE-Zellulose) überschüssiges Heparin adsorbiert. Per Single-Pass-Dialyse wird das Plasma in den ursprünglichen Zustand überführt (pH- und Volumenkorrektur, Azetatentfernung).

In der Regel werden im wöchentlichen Intervall zwischen 2,5 und 4,0 l Plasma behandelt.

Klaus-Peter Mellwig
Kardiologische Klinik
Herz- und Diabetes-
zentrum
NRW Universitätsklinik
der Ruhr-Universität
Bochum
Georgstr. 11
32545 Bad Oeynhausen

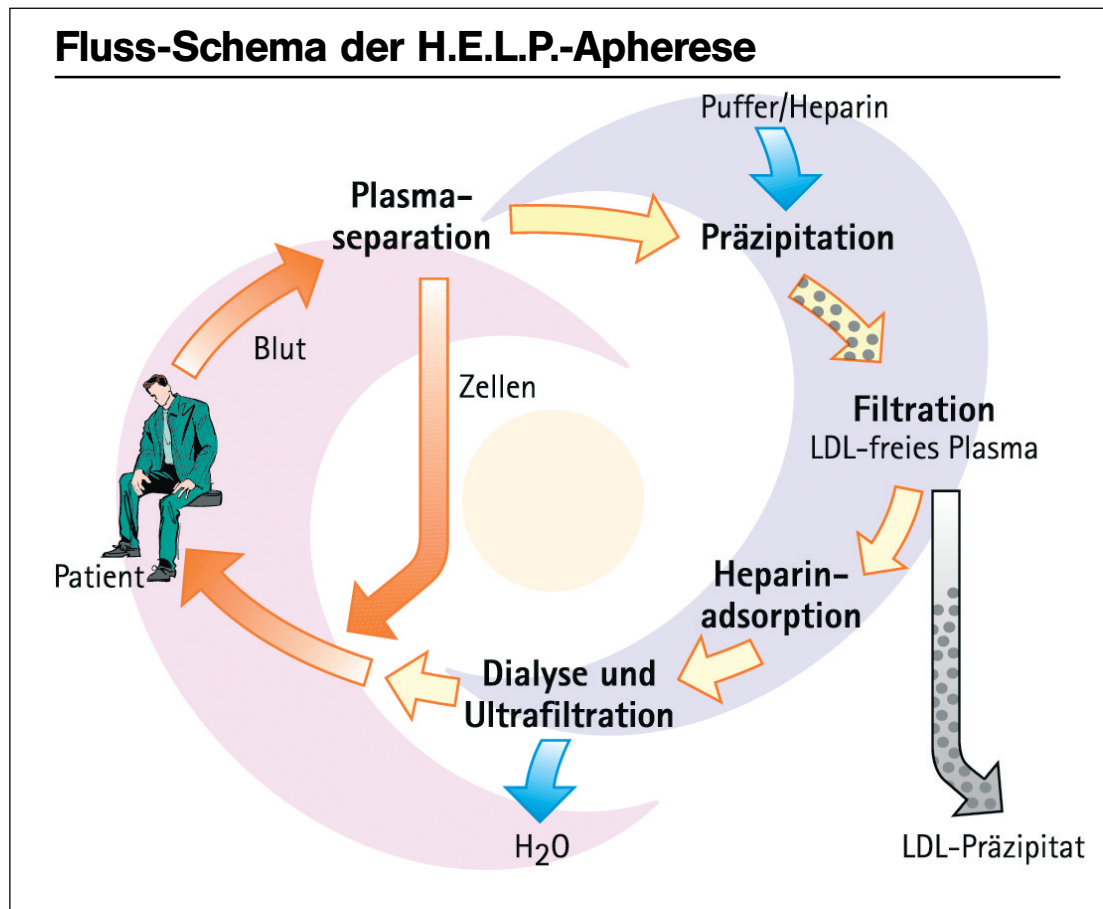


Abbildung 1

Das technisch ausgereifte und standardisierte System garantiert die komplikationslose Reperfusion des gereinigten Blutes. Eine Substitution von Blutkomponenten ist auch nach chronischer Behandlung nicht erforderlich.

Effizienz

Die cholesterinsenkende Wirkung konnte im Rahmen mehrerer Untersuchungen nachgewiesen werden [3,4]. Identische Senkungsraten sahen wir bei einer Auswertung von 1.000 Behandlungszyklen des eigenen Patientenkollektivs (Abb. 2). Pro Behandlung konnte das Cholesterin um $49,6 \pm 7,6 \%$, LDL-Cholesterin um $62,4 \pm 11,8 \%$, Triglyzeride um $56,7 \pm 15,8 \%$, Fibrinogen um $60,1 \pm 12,4 \%$ und HDL um $16,2 \pm 9,5 \%$ gesenkt werden. Lp(a) wurde im Mittel um $57,4 \pm 11,3 \%$ aus dem Plasma

entfernt [5]. Die H.E.L.P.-Therapie stellt somit eine der wenigen Möglichkeiten dar, den medikamentös und diätetisch nicht beeinflussbaren Lp(a)-Plasmaspiegel zu senken.

Kinetik

In Abhängigkeit des Ausgangswertes werden die Ausgangskonzentrationen zu unterschiedlichen Zeiten wieder erreicht. Bei Gesunden wird nach ca. zwei Tagen der Ausgangswert erreicht. Bei homozygotem Rezeptormangel erfolgt der Wiederanstieg auf die Ausgangswerte über mehrere Wochen [6].

Die Triglyzeride sind nach ca. 48 Stunden wieder auf dem Ausgangsniveau. Entsprechend verhalten sich auch die Apolipoproteinkonzentrationen [7].

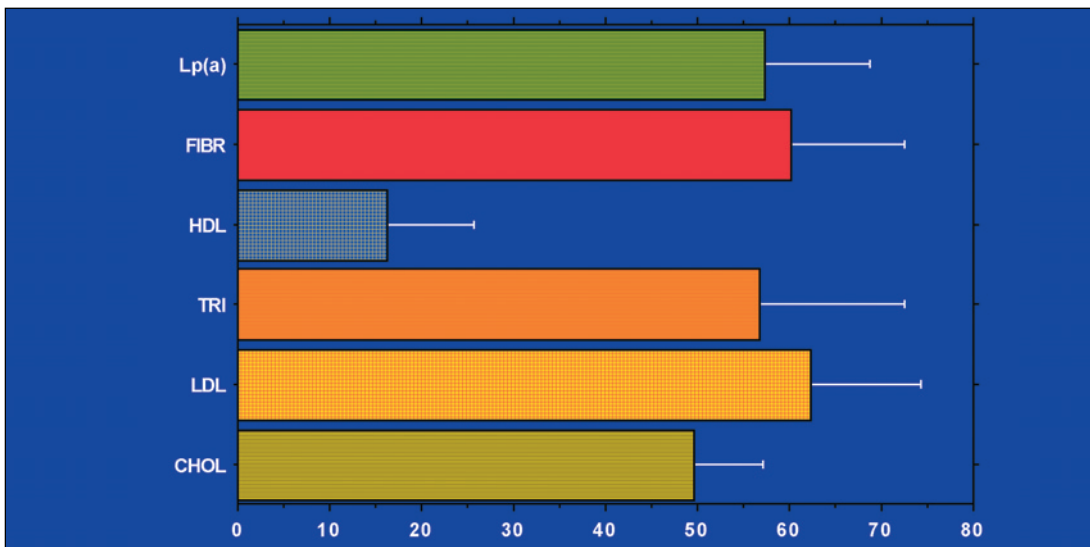


Abbildung 2

%-Reduktion der Lipid-Plasmakomponenten von 1000 Behandlungszyklen (Mittelwert mit Standardabweichung)

Lp(a) erreicht unabhängig von seiner Ausgangskonzentration nach 8 bis 10 Tagen seinen Ausgangswert [8].

Nebeneffekte

Bei regelmäßiger H.E.L.P.-Behandlung wird die Konzentration der Blutzellen, der Plasmaproteine, insbesondere des Albumins, der Immunglobuline und Akutphasen-Proteine ebenso wie die der Elektrolyte und Hormone nicht signifikant beeinflusst.

Patienten mit einer Hyperlipidämie weisen höhere Plasmakonzentrationen von Adhäsionsmolekülen auf, denen eine Schlüsselrolle in der Entstehung und Progression der Atherosklerose zukommt. Wir untersuchten den Effekt der einmaligen LDL-Apherese auf die Adhäsionsmoleküle sICAM-1, sVCAM-1 und P-Selektin und die Änderungen im Therapieintervall. Bei 12 Patienten mit fortgeschrittener koronarer Herzkrankheit und medikamentös/diätetisch unzureichend kontrollierter Hypercholesterinämie wird regelmäßig eine LDL-Apherese nach dem H.E.L.P.-Verfahren durchgeführt. Die Plasmakonzentrationen von sVCAM-1, sICAM-1 und P-Selektin wurden durch eine ELISA-Messung jeweils vor und nach der LDL-Apherese

sowie unmittelbar vor der nächsten LDL-Apherese bestimmt. Zusätzlich wurde die Plasmakonzentration der Adhäsionsmoleküle direkt vor und hinter dem Präzipitatfilter gemessen.

Die Plasmakonzentrationen aller untersuchten Adhäsionsmoleküle waren hinter dem Präzipitatfilter signifikant niedriger als vor dem Filter.

Die Konzentration der Adhäsionsmoleküle im Plasma wurde somit durch die Filtration stark reduziert. Die signifikante Senkung von sICAM-1 ($15,5 \pm 8,4$ %), sVCAM-1 ($29,1 \pm 9,0$ %) und P-Selektin ($26,0 \pm 13,2$ %) war nach einem Wochenintervall ebenso wie die der Lipidparameter fast vollständig aufgehoben. Die H.E.L.P.-Apherese bietet die zusätzliche Möglichkeit der Reduktion von Adhäsionsmolekülen im Plasma. Sie stellt die effektivste Form der Elimination von Adhäsionsmolekülen im Vergleich mit anderen LDL-Aphereseverfahren dar [9].

Strukturelle und funktionelle Effekte

Die LDL-Apherese bewirkt sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderungen der Gefäßwand. In einer multizentrischen Studie

konnte bei 33 Patienten, die über 2 Jahre wöchentlich mit der H.E.L.P.-Apherese behandelt wurden, angiographisch der Einfluss auf die Koronarmorphologie untersucht werden [4]. Bei 26,7 % der untersuchten Segmente wurde eine Regression, bei 57,8 % keine Änderung und bei 15,5 % eine Progression festgestellt.

Unter der H.E.L.P.-Apherese konnte nach 6 Monaten eine Reduktion der Intima-Media-Dicke von 20 % erzielt werden [10].

Durch die Senkung des Fibrinogens, einem eigenständigen kardiovaskulären Risikofaktor, kommt es zu einer Verbesserung der Plasmaviskosität und der Abnahme der Aggregationsbereitschaft der Erythrozyten [11]. Trotz eines Anteils von nur 4 % am Gesamteiweiß, macht Fibrinogen aufgrund seiner Größe (341000 MG) und Länge (700 D) 20 bis 25 % der Plasmaviskosität aus [12].

Der wohl größte Effekt der Lipidsenkung ist jedoch die günstige Beeinflussung der Endotheldysfunktion. Hohes LDL-Cholesterin bewirkt bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine Endotheldysfunktion mit deutlicher Einschränkung der endothelabhängigen koronaren Vasodilatationsfähigkeit. Dieses ist durch die Interaktionen von LDL-Cholesterin und Stickstoffmonoxid (NO) erklärbar. NO wird in der Endothelzelle synthetisiert und von dort freigesetzt. Hohe LDL-Konzentrationen vermindern im oxidierten Zustand die Bioverfügbarkeit von NO und verändern den myokardialen Gefäßtonus durch Hemmung der rezeptor- und strömungsvermittelten endothelabhängigen Vasodilatation.

Durch eine LDL-Apherese besteht die Möglichkeit der schnellen LDL-Senkung, so dass die unmittelbar induzierten Einflüsse auf das Gefäßsystem erfasst werden können.

Die Veränderungen der koronaren Vasodilatationskapazität sind mittels dynamischer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) nachweisbar und quantifiziert worden.

In der von uns vorgestellten Studie [13] wurden Perfusionsveränderungen nach intensiver LDL-Senkung durch PET-Untersuchungen unmittelbar vor sowie 18 bis 20 Stunden nach einer H.E.L.P.-Therapie ermittelt.

Patienten und Methode: Eingeschlossen wurden 24 Männer und 11 Frauen (mittleres Alter: $50,3 \pm 8,2$), bei denen die H.E.L.P.-Therapie chronisch durchgeführt wurde ($53,2 \pm 44,7$). Der Koronarstatus wurde bei allen Patienten angiographisch dokumentiert. 25 Patienten wiesen eine koronare Dreifgefäßerkrankung, 9 Patienten eine Zweifgefäßerkrankung, 1 Patient eine Eingefäßerkrankung auf. Bei 35 Patienten erfolgten kardiochirurgische bzw. kathetertechnische Interventionen.

Die kardiale Medikation umfasste ACE-Hemmer ($n = 18$), Beta-Blocker ($n = 32$), Ca-Antagonisten ($n = 9$), Nitropräparate ($n = 19$). Die lipidsenkende Medikation mittels CSE-Hemmer in Höchstdosierung wurde als Monotherapie ($n = 26$) bzw. als Kombination mit einem Ionenaustauscher ($n = 9$) oder Fibrat ($n = 6$) durchgeführt.

Im Rahmen der PET-Untersuchungen – unmittelbar vor und 18 bis 20 Stunden nach einer H.E.L.P.-Therapie – wurde die Myokardperfusion unter Ruhebedingungen (MBF_{basal}) und nach pharmakologischer Rekrutierung der koronaren Vasodilatationsreserve (MBF_[D]) mittels Dipyridamol erfasst. Die koronare Flussreserve (CFR) wurde aus dem Quotienten $MBF(D)/MBF_{basal}$, der minimale Koronarwiderstand (MCR) aus dem Quotienten arterieller Mitteldruck/ $MBF(D)$ berechnet.

Das Studienprotokoll sah die Bestimmung der Plasmalipidkomponenten und zusätzliche hämorheologische Parameter vor jeder PET-Untersuchung (Lab 1, Lab 3) und unmittelbar nach einer H.E.L.P.-Therapie (Lab 2) vor.

Ergebnisse: Durch die LDL-Apherese (H.E.L.P.-Verfahren) wurden Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Fibrinogen sig-

		Laborparameter			
		Lab 1	Lab 2	Lab 3	P(Lab 1/Lab 3)
Cholesterin	mg/dl	251 ± 58	120 ± 22	145 ± 28	< 0.0001
LDL	mg/dl	174 ± 49	60 ± 21	77 ± 20	< 0.0001
HDL	mg/dl	53 ± 16	41 ± 11	46 ± 13	< 0.0001
Fibrinogen	mg/dl	287 ± 77	102 ± 29	155 ± 52	< 0.0001
Viskosität	mPas	1,28 ± 0,10	1,12 ± 0,10	1,18 ± 0,08	< 0.0001

Tabelle 1

nifikant gesenkt, der Hämatokrit nicht signifikant beeinflusst (Tab. 1).

Nach der LDL-Apherese war ein Anstieg des MBF(D) von 117 ± 58 auf 217 ± 82 ml/min x 100 g zu verzeichnen. Der CFR stieg von $2,10 \pm 0,82$ auf $2,62 \pm 1,02$ ($p < 0.0001$) und der MCR fiel von $0,56 \pm 0,20$ auf $0,44 \pm 0,16$ mmHg x min x 100 g/ml ($p < 0.0001$).

Zusammenfassung: Die LDL-Apherese führte innerhalb von 24 Stunden zu einer Verbesserung der koronaren Vasodilatationskapazität. Dies dürfte in hohem Maße auf die bedeutende Senkung des LDL-Cholesterins zurückzuführen sein. Mit Reduzierung des LDL-Cholesterins scheint durch die verbesserte koronare Perfusion eine Steigerung der Sauerstoffaufnahme und durch die verbesserte NO-Bioverfügbarkeit ein antiischämischer Effekt verbunden zu sein. Für die lipidsenkende Therapie ergibt sich daraus die Forderung, das LDL-Cholesterin so weit wie möglich (< 100 mg/dl) und in kürzester Zeit zu senken, um den therapeutischen Nutzen schnellstmöglich zu erzielen.

Inwieweit zusätzlich eine eingeschränkte Sauerstoffaufnahme und bestehende Ischämieparameter, wie belastungsinduzierte ST-Senkungen, reversibel sind, ist bislang nicht untersucht worden.

Bei 15 Patienten wurden die maximale Sauerstoffaufnahme (peak VO_2) und die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO_{2-AT}) im Rahmen eines standardisierten, rampenförmig ansteigenden Belastungsprogramms

(Steigerung 25 Watt/2 Min.) durch ein offenes, computerisiertes Spiroergometriesystem unter atemzugweiser Registrierung der Parameter des Gasaustausches erfasst. Zeitgleich wurde das ST-Streckenverhalten analysiert.

Die maximal erreichte Sauerstoffaufnahme stieg von $24,3 \pm 4,2$ auf $25,2 \pm 4,7$ ml/kg/min (n. s.), die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle stieg von $15,1 \pm 2,6$ auf $18,5 \pm 3,3$ ml/kg/min ($p < 0.01$) an.

Belastungsinduzierte ST-Streckensenkungen bestanden bei 8 von 15 Patienten, die durch die Behandlung von $1,7 \pm 0,6$ auf $1,1 \pm 0,5$ mV signifikant abnahmen [15].

Mit der H.E.L.P.-Therapie besteht die Möglichkeit, das ansonsten nicht beeinflussbare Lp(a) effektiv zu senken. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die sowohl eine LDL- als auch eine Lp(a)-Erhöhung aufweisen, und einer kleinen Patientengruppe, die nur eine isolierte Erhöhung von Lp(a) zeigte, konnten wir ebenfalls durch PET-Untersuchungen eine Verbesserung der koronaren Vasodilatationskapazität nachweisen [16]. Dies belegt den kurativen Effekt dieser Therapie bei diesem Patientenkollektiv und es erscheint wünschenswert, diese Therapieoption unbedingt zu nutzen.

Erweitertes Indikationsspektrum

Der Einsatz der H.E.L.P.-Therapie bei Herztransplantierten scheint den Verlauf bzw. die Entwicklung der Transplantat-Vaskulopathie günstig zu beeinflussen.

Die Prognose der Herztransplantierten wird wesentlich durch das Auftreten der Atherosklerose der Koronararterien, der Transplantat-Vaskulopathie bestimmt. Die Inzidenz beträgt jährlich mindestens 10 %. Die sich häufig entwickelnde Hypercholesterinämie ist durch CSE-Hemmer aufgrund der Interaktionen mit Immunsuppressiva nur unzureichend therapierbar. Im Rahmen einer Studie wurden 10 herztransplantierte Patienten durchschnittlich 3,6 Jahre mit der H.E.L.P.-Therapie sowie der Gabe von Statinen behandelt und einer Gruppe von 10 Herztransplantierten gegenübergestellt, die lediglich mit Statinen als lipidsenkendes Agens therapiert wurden. Nur bei einem dieser zehn Patienten in der H.E.L.P.-Gruppe trat eine Transplantat-Vaskulopathie auf, während im gleichen Zeitraum in der Kontrollgruppe bei sieben von zehn Patienten eine Transplantat-Vaskulopathie festgestellt wurde [16]. Vermutlich kann die H.E.L.P.-Therapie einen wichtigen Beitrag zur Prävention und Therapie der Transplantat-Vaskulopathie und damit zum Überleben der transplantierten Organe und Patienten leisten.

Eine weitere Indikation für die H.E.L.P.-Therapie wird die Behandlung des Hörsturzes

sein. Die Pathogenese dieser Erkrankung ist derzeit noch nicht vollständig geklärt. Mögliche Ursachen sind erhöhte Blutviskosität, Mikrothromben oder ein reduzierter Blutfluss. Hypercholesterinämie, Hyperfibrinogenämie und eine vermehrte Thrombozytenaggregation werden häufig beobachtet. Eine einmalige Durchführung der H.E.L.P.-Therapie führte zu einer sofortigen audiometrisch dokumentierten Verbesserung des Hörvermögens [17].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das H.E.L.P.-Verfahren zu den sichersten Therapieverfahren der Atherosklerose zählt. In Kombination mit Statinen und Thrombozytenaggregationshemmern ermöglicht es eine Maximaltherapie bei sonst nahezu therapieresistenten Patienten. Bei den bisherigen klinischen Anwendungen und klinischen Prüfungen des H.E.L.P.-Systems standen chronische vaskuläre Erkrankungen im Vordergrund. Aber auch Akuteffekte wie die deutliche Verbesserung der Endotheldysfunktion, der Hämorheologie und der Mikrozirkulation lassen günstige Effekte bei dem akuten Koronarsyndrom und der akuten zerebralen Ischämie vermuten. Entsprechend laufen derzeit klinische Studien, die dieser Frage nachgehen.

Literatur

1. Seidel D, Wieland H. Ein neues Verfahren zur selektiven Messung und extrakorporalen Elimination von low density Lipoproteinen. *J Clin Chem Clin Biochem* 1982; 20: 684 - 685.
2. Schuff-Werner P, Müller U, Eisenhauer T. Klinische Langzeiterfahrung mit H.E.L.P. in Göttingen. *Schriftenreihe der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung* (1991) 9: 25 - 28.
3. Richter WO, Jakob B, Ritter MM, Sühler K, Vierneisel K, Schwandt P. Treatment of severe hypercholesterinemia with heparin-induced LDL apheresis. *Current Therapeutic Research* 1992; 52: 317 - 329.
4. Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, et al. and the H.E.L.P.-Study Group. The H.E.L.P.-LDL-apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. II. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL-Cholesterol plasma concentrations and the course of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 724 - 732.
5. Mellwig, KP, Schmidt HK, Gleichmann U. Lipidapherese: Maximaltherapie bei Hypercholesterinämie. *Herz/Kreislauf* 1997; 29: 176 - 180.
6. Roth R, Köster W, Wanner C, et al. Langzeittherapie der familiären Hypercholesterinämie mit Heparin-induzierter extrakorporaler LDL-Präzipitation. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117: 1135 - 1141.
7. Koren E, Armstrong VW, Mueller G, et al. Apolipoprotein A-I and apolipoprotein B containing lipoprotein particles in coronary patients treated with extracorporeal low density lipoprotein precipitation (H.E.L.P.). *Atherosclerosis* 1992; 95: 157 - 170.
8. Armstrong VW, Schlee J, Thiery J, et al. Effect of H.E.L.P.-LDL-apheresis on serum concentrations of human lipoprotein a: a kinetic analysis of the post-

- treatment return to baseline levels. *Eur J Clin Invest* 1989; 19: 235 - 240.
9. Pulawski E, Mellwig KP, Brinkmann T, Kleesiek K, Horstkotte D. Influence of single low-density lipoprotein apheresis on the adhesion molecules soluble vascular cellular adhesion molecule-1, soluble intercellular adhesion molecule-1, and P-selectin. *Ther Apher* 2002; 6: 229 - 233.
 10. Moriarty PM, Barth J, Gibson CA. LDL apheresis in the reduction of carotid intima-media thickness a case study. Submitted for publication.
 11. Schuff-Werner P, Schütz E, Seyde WC, et al. Improved haemorheology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (H.E.L.P.). *Eur J Clin Invest* 1989; 19: 30 - 37.
 12. Harkness J. Measurement of plasma viscosity. In: Lowe GD, Barbanei JC, Forbes CD, editors. *Clinical Aspects of Blood Viscosity and Cell Deformability*. Berlin: Springer Verlag; 1981. 79 - 87.
 13. Mellwig KP, Richter A, Schmidt HK, Burchert W, Kleesiek K, Horstkotte D. Improvement of coronary vasodilatation by single LDL-apheresis-therapeutic effect within a few hours. *JACC* 2002; 39 (Suppl.): 429B.
 14. Mellwig KP, Moll D, Horstkotte D. Einfluß der LDL-Cholesterinsenkung auf die koronare Vasodilatationskapazität, Ischämie und Sauerstoffaufnahme. *Der Lipidreport* 1999/2; 8: 45 - 46.
 15. Mellwig KP, Moll D, Baller D, Holzinger J, Horstkotte D. Influence of LDL apheresis on coronary vasodilatation capacity in patients suffering from coronary artery disease with increased lipoprotein(a) level and low LDL cholesterol. *Eur Heart J* 2000; 21 (Abstr. Suppl.): 495.
 16. Jaeger BR, Meiser B, Nagel D, et al. Aggressive lowering of fibrinogen and cholesterol in the prevention of graft vessel disease after heart transplantation. *Circulation* 1997; 96 (9 Suppl.): II 154 - 158.
 17. Suckfüll M. Heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation apheresis: a new therapeutic concept in the treatment of sudden hearing loss. *Ther Apher* 2001; 5: 377 - 383.