

## Fortschritte der Lipidapherese am Beispiel der Membran-Differential-Filtration / Lipidfiltration

**Reinhard Klingel**  
**Britta Göhlen**  
**Cordula M. Fassbender**  
**Thurid Faßbender**  
Apherese Forschungs-  
Institut  
Stadtwaldgürtel 77  
50935 Köln

**D**as Hauptziel aller Therapiemaßnahmen bei der familiären Hypercholesterinämie (FH) ist eine anhaltende Senkung bzw. Normalisierung des Serumcholesterinspiegels. Nur so ist die Verhinderung einer frühzeitigen Koronarsklerose möglich. Im Rahmen der Primärprävention ist die Lipidapherese für die homozygote Form der FH die einzige lebensverlängernde Maßnahme, da diese Patienten auf die diätetische und medikamentöse Therapie nur unzureichend ansprechen [1]. Zur Sekundärprävention ist die extrakorporale Behandlung speziell für Patienten mit FH und hohem Atheroskleroserisiko geeignet. Die Durchführung großer kontrollierter randomisierter Wirksamkeitsstudien zum Einsatz der Lipidapherese allgemein und speziell für einzelne methodische Verfahren bei Patienten mit homozygoter FH ist ethisch nicht mehr vertretbar. Dadurch würde dem Patienten, dessen Cholesterinwerte durch medikamentöse Therapie und Diät nicht ausreichend behandelbar sind, die erwiesenermaßen effektive Cholesterinsenkung durch Lipidapherese vorenthalten [2]. Generell wird entsprechend der pathogenetischen Erkenntnisse ohne methodische Vorgaben gefordert, eine effektive LDL-Cholesterinabsenkung zu erreichen. Ausgehend von dem damit verbundenen sofortigen Therapieeffekt ist die mittlere Absenkung im *Steady State* prognostisch bedeutsam, die bei chronischer Lipidapherese unter Erfüllung der BUB-Richtlinien nach 6 Monaten maximal ist und nach ca. 2 Jahren das reduzierte Basisniveau erreicht [3]. Neben langfristigen Wirkungen der Lipidapherese konnte auch der positive Effekt einer einmaligen Lipidapherese

auf die Endothelfunktion nachgewiesen werden [4].

Seit dem Einsatz des Plasmaaustauschs 1974 wurden fünf verschiedene Methoden der extrakorporalen Lipidapherese entwickelt, die alle erfolgreich in der ärztlichen Praxis eingesetzt werden: die Membran-Differential-Filtration (MDF, Lipidfiltration), die Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (HELP), Direct Adsorption of Lipoproteins (DALI), die Dextransulfatadsorption (DSA) und die Immunadsorption (IA). Die in der Literatur noch häufig verwendete Einteilung der Verfahren in selektiv und nicht selektiv erscheint nach den inzwischen vorliegenden Daten allenfalls noch historisch begründet. In vivo finden vielfältige physikochemische Blut-Plasma-Oberflächen-Interaktionen sowie intraplasmatische Interaktionen statt, die bei allen Verfahren der Lipidapherese zur Elimination einer Reihe von Plasmaproteinen führen. Neben LDL-Cholesterin werden durch die Behandlung mit Lipidapherese in unterschiedlichem Umfang auch Immunglobuline, Gerinnungsfaktoren und HDL-Cholesterin eliminiert [5,6]. Im Langzeitverlauf lässt sich jedoch ein Anstieg des HDL-Cholesterins und gleichzeitig eine Abnahme des LDL/HDL-Quotienten beobachten [2,7,8]. Bei allen angewendeten Methoden ist durch die Struktureigenschaften des Moleküls bedingt eine IgM-Elimination festzustellen. Die Halbwertszeit für IgM beträgt 5 Tage. Negative, auf die Elimination von Immunglobulinen bezogene infektiöse Komplikationen, sind bisher nicht dokumentiert. Die Besonderheiten der einzelnen Verfahren gestatten aus medizinischer Sicht, das für den einzelnen Patienten ange-

messene Verfahren zu wählen (z. B. additive Fibrinogenelimination) sowie aus ökonomischen Gesichtspunkten die für das Therapiezentrum optimale Verfahrenstechnik einzusetzen.

### Technik der Membran-Differential-Filtration (MDF) / Lipidfiltration

Die in Japan entwickelte Membran-Differential-Filtration (MDF) war die erste Methode der Lipidapherese, um die Nachteile des Plasmaaustauschs zu vermeiden [9]. Die MDF wird in der wissenschaftlichen Literatur auch als Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP) bezeichnet. Die größenselektive Filtration hochmolekularer Plasmabestandteile nach vorgeschalteter Membran-Plasma-Separation ist eine etablierte, sehr sichere Form der therapeutischen Apherese. Im ersten Schritt trennt der Plasmaseparator humorale Blutbestandteile von den zellulären Bestandteilen ab, die sofort wieder an den Patienten zurückgeführt werden. Das gewonnene Plasma wird mittels einer zweiten Pumpe über eine vorgeschaltete Heizung in den Lipidfilter geleitet.

In diesem Filter werden hochmolekulare Substanzen, mit einem Durchmesser von 25 bis 40 nm, wie LDL-Cholesterin, Lipoprotein(a) und Triglyzeride, in Abhängigkeit von Größe, Molekulargewicht und Geometrie zurückgehalten, während kleinere Proteine den Filter ungehindert passieren können. HDL-Moleküle mit Durchmessern bis 12 nm werden theoretisch nicht zurückgehalten. Anschließend wird das gereinigte Plasma dem Patienten zurückgegeben (Abbildung 1). Die Dauer der Behandlung beträgt in Abhängigkeit vom Blutfluss und Plasmavolumen ca. 2 Stunden.

Der bis Ende 1999 vorwiegend zur Lipidapherese mittels MDF eingesetzte Zellulose-Diazetatfilter Cascadeflo AC-1770 wurde durch den vollsynthetischen Lipidfilter EC-50 ersetzt. Dieser zeichnet sich im Vergleich zum AC-1770 durch eine verbesserte Trenncharakteristik bei verkleinertem Füllvolumen und vergrößerter Oberfläche (1.7 m<sup>2</sup> – AC-1770 versus 2.0 m<sup>2</sup> – EC-50) aus. Wärmeverluste im Bereich des Lipidfilters wurden minimiert. Die Absenkraten für HDL-Cholesterin

#### Beschreibung des Aufbaus:

Das Blut wird einer Armvene des Patienten entnommen und mit Hilfe der Blutpumpe durch den Plasmafilter gefördert. Hier wird das Blut in Plasma und einen zellreichen Blutteil getrennt. Die zellreiche Komponente wird über die venöse Kammer und eine zweite Armvene dem Patienten direkt zurückgegeben. Das Plasma wird mit der Plasmapumpe über eine vorgeschaltete Heizung durch den Lipidfilter gefördert. In diesem Filter werden bestimmte Bestandteile zurückgehalten. Das Plasma gelangt in die venöse Kammer und dann zum Patienten zurück.

#### Technische Darstellung:

Die Lipidfiltration basiert auf dem Einsatz von zwei verschiedenen Membranen, mit unterschiedlichen Porengrößen, dem Plasmaseparator und dem Lipidfilter. Im ersten Schritt trennt der Plasmaseparator humorale Blutbestandteile von den zellulären Bestandteilen ab. Das gewonnene Plasma wird mittels einer zweiten Pumpe über eine vorgeschaltete Heizung in den Lipidfilter geleitet. In diesem Filter werden hochmolekulare Substanzen in Abhängigkeit von ihrer Größe abgeschieden. Das gereinigte Plasma wird dann zum Patienten zurückgeleitet.

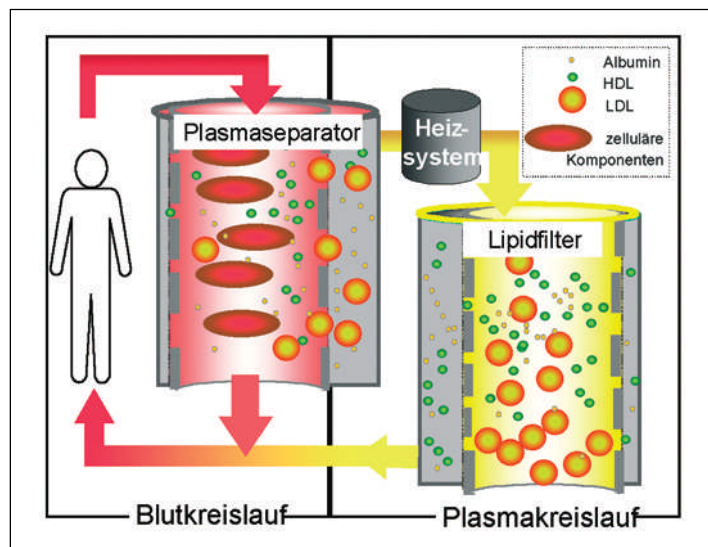


Abbildung 1

Schematische Darstellung und Beschreibung der Lipidfiltration

und Immunglobuline konnten erheblich verringert werden [10]. Tabelle 1 zeigt die Absenkraten für verschiedene Plasmabestandteile nach Lipidapherese mit MDF (Cascadeflo AC-1770) und Lipidfiltration (Lipidfilter EC-50).

Neben der Verwendung des neuen Sekundärfilters für die Lipidfiltration ermöglichte die Einführung eines neuen Gerätetechniksystems (Octo Nova, Abbildung 2) die Filtration bei einer Temperatur von 38,5°C.

	<b>MDF</b> <i>Cascadeflo AC-1770</i> Gerät: <i>Hämomat-Plasmomat</i> mit Heizung 36.5°C	<b>Lipidfiltration</b> <i>Lipidfilter EC-50</i> Gerät: <i>Octo Nova</i> mit Heizung 38.5°C
	<i>Mittelwerte von 10 Behandlungen bei 5 Patienten</i>	<i>Mittelwerte von 12 Behandlungen bei 6 Patienten</i>
<b>LDL-Cholesterin</b>	56,3 ± 6,5 %	61,4 ± 8,2 %
<b>HDL-Cholesterin</b>	17,4 ± 2,9 %	6,4 ± 6,4 %
<b>Triglyzeride</b>	53,4 ± 20,9 %	57,5 ± 17,2 %
<b>Lp(a)</b>	52,8 ± 9,9 %	60,5 ± 6,2 %
<b>Fibrinogen</b>	51,0 ± 8,0 %	41,5 ± 9,8 %
<b>IgG</b>	nicht untersucht	13,9 ± 8,9 %
<b>Gesamtprotein</b>	17,9 ± 4,2 %	7,8 ± 6,8 %

**Tabelle 1**

Vergleich Membran-Differential-Filtration (MDF) und Lipidfiltration: Mittlere Absenkungsraten der MDF bzw. der Lipidfiltration für verschiedene Plasmaproteine. Dargestellt ist die prozentuale Absenkung der Ausgangswerte vor und nach Lipidapherese bei Behandlung eines mittleren Plasmavolumens von 2,8 l (MDF) bzw. 3 l (Lipidfiltration), (nach [10]).



**Abbildung 2**

Patientenfreundliches Apheresezentrum mit Einsatz der modernen Gerätetechnik zur Lipidfiltration (*Octo Nova*).

Der Einfluss der Temperatur auf die Viskosität einer Flüssigkeit ist streng proportional. Dies beschreibt auf physikochemischer Grundlage das Gesetz von *Hagen-Poiseuille*. Übertragen auf einen Filtrationsprozess, wie z. B. bei der Lipidfiltration, steigt bei höherer Temperatur die Filtrationsleistung aufgrund der herabgesetzten Viskosität. Ein weiterer temperaturabhängiger Einfluss auf physikochemischer Grundlage bildet das Löslichkeitsprodukt. Die Herstellung einer Lösung von Plasma als hydrophiler Flüssigkeit mit hydrophoben Fetten bzw. Lipoproteinen ist nach den Gesetzen der chemischen Thermodynamik ein energetisch benachteiligter Prozess. Eine Temperaturerhöhung führt in diesem Fall dazu, dass sich der Anteil der gelösten hydrophoben Stoffe erhöht. Zudem wird das Volumen und damit auch die Größe der hydrophoben Tröpfchen in der Suspension kleiner. Das Filtrationsverhalten wird dadurch positiv beeinflusst. Die Siebkoeffizienten für LDL- und HDL-Cholesterin unterscheiden sich zwischen 37°C bis 40°C maximal. Um den technischen Fortentwicklungen Rechnung zu tragen, wurde das Gesamtsystem der Filter und Gerätetechnik mit dem Namen Lipidfiltration verbunden.

### **Sicherheit und Wirksamkeit der Membran-Differential-Filtration (MDF) / Lipidfiltration**

Sicherheit und Wirksamkeit der MDF wurden anhand der Daten von 1.702 Einzelbehandlungen analysiert, die im Zeitraum von 1984 bis 1989 bei 52 Patienten in 9 Zentren in Deutschland durchgeführt wurden (REMUKAST-Studie) [11]. In der REMUKAST-Studie wurde nach Analyse von 1.702 Lipidapheresen mit MDF eine mittlere Reduktionsrate des LDL-Cholesterins um 60,6 % des Ausgangswertes nach Behandlung von durchschnittlich 2,92 Liter Plasma erzielt. Bei 98 % der Behandlungen wurden keinerlei unerwünschte Ereignisse (*Adverse events* – AE) beobachtet, bei 2 % traten AEs auf. Im Einzelnen traten Effekte wie transiente Blutdruckabfälle (n = 14), Übelkeit (n = 6) und

Ödembildung (n = 6) sowie Schmerzen (n = 5) und Parästhesien (n = 2) auf. Schüttelfrost wurde bei einer Behandlung, Tetanie und Dyspnoe in keinem Fall beobachtet. Kombinierte AEs traten in weniger als 4 Fällen von insgesamt 1.702 Behandlungen auf. Schwere unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Hämolyse oder HIT (Heparin-induzierte Thrombozytopenie) wurden nicht angeführt.

*Suzuki* und Mitarbeiter berichten nach Behandlung von je 4 Liter Plasmavolumen bei 5 Patienten mittels MDF über eine Reduktion des LDL-Cholesterins um  $68,6 \pm 4,9$  % [12]. *Donner* und Mitarbeiter erzielten nach Auswertung von 27 Behandlungen eine Reduktionsrate des LDL-Cholesterins von 61,8 % [13]. Bei 26 über ein Jahr beobachteten Patienten der REMUKAST-Studie kam es zu einem Anstieg des HDL-Cholesterins von im Mittel 39 auf 51 mg/dl ( $p < 0,05$ ) [14]. Über einen Zeitraum von 3 bis 8 Jahren wurden 5 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie unter regelmäßiger Lipidapherese mit MDF beobachtet. Alle Patienten hatten bereits einen Myokardinfarkt in der Anamnese. Über den Beobachtungszeitraum wurde eine effektive Reduktion des LDL-Cholesterins erzielt, mit einer Reduktion des LDL/HDL-Quotienten von im Mittel 14,4 auf 8,3. Serum-Albumin und IgG zeigten im Verlauf der Behandlung keinen signifikanten Abfall der Spiegel [7]. *Franceschini* und Mitarbeiter berichten nach einer dreimonatigen Lipidapherese mit MDF bzw. DSA, dass beide Verfahren zu einem Anstieg von HDL-Cholesterin und einer Reduktion des LDL/HDL-Quotienten führten [8]. Kasuistisch ist sowohl die Stabilisierung als auch die Reduktion koronarangiographisch nachweisbarer stenosierender KHK-Läsionen beobachtet worden [15]. Eine Untersuchung von *Schamberger et al.* konnte zeigen, dass es nach Behandlung mit HELP, MDF, Immunadsorption und DSA neben der LDL-Cholesterinreduktion innerhalb des LDL-Cholesterins zu einer Verschiebung der Subklassen kam [16]. Die „risikoreichen“ Subklassen des LDL-Cholesterins, die besonders atherogenen kleinen, dichten LDL-Partikel, wurden verstärkt ab-

gesenkt, wohingegen das HDL-Cholesterin im Verlauf regelmäßiger Behandlungen anstieg.

Zur Überprüfung von Wirksamkeit und Sicherheit der Verfahren Lipidfiltration und HELP wurde an der Universitätsklinik Dresden eine prospektive Vergleichsstudie durchgeführt [10]. In dieser Studie wurden 6 Patienten mit schwerer LDL-Hypercholesterinämie und gesicherter koronarer Herzkrankheit jeweils zweimal im einwöchigen Intervall im Cross-over-Design mit Lipidfiltration und HELP behandelt. Bei Beginn der Studie befanden sich alle Patienten seit mindestens zwei Jahren in Behandlung mit Lipidapherese. Die Indikation zur Lipidapherese entsprach in allen Fällen den BUB-Richtlinien. Medikamentöse Therapie und diätetische Vorgaben blieben während der gesamten Studiendauer unverändert. Primäres Ziel der Untersuchung war die Vergleichbarkeit der beiden Verfahren hinsichtlich ihrer Effektivität in der Absenkung und Modifizierung von Plasmalipiden und rheologisch relevanten Plasmaproteinen, insbesondere dem Fibrinogen, das einen unabhängigen Risikofaktor in der Pathogenese der Atherosklerose darstellt. Die Studie bestand aus zwei Abschnitten (Tabelle 1). Im ersten Teil wurde die Lipidfiltration mit dem Sekundärfilter Cascadeflo AC-1770 (Asahi Medical, Tokyo) und dem Gerät *Hämomat-Plasmomat* (Diamed, Köln) durchgeführt. Im zweiten Teil der Studie wurde zur Durchführung der Lipidfiltration der neu entwickelte Lipidfilter EC-50 (Asahi Medical, Tokyo) zusammen mit der Gerätetechnik *Octo Nova* (Diamed, Köln) und einem zugehörigen speziellen Heizsystem verwendet. Der Konzentrationsabfall verschiedener Plasmaproteine ist abhängig vom Behandlungsvolumen des Patienten. Die behandelten Plasmavolumina betragen im ersten Teil der Studie jeweils 2,8 Liter, im zweiten Teil jeweils 3 Liter für beide Verfahren.

Die Ergebnisse dieser Vergleichsstudie zeigten, dass die Lipidaphereseverfahren HELP und Lipidfiltration hinsichtlich der Absenkung von LDL-Cholesterin bei Behandlung identischer Plasmavolumina gleichwertig und sicher sind. Die Verträglichkeit der Therapie war bei beiden Verfahren sehr gut. Eine Substitution von Plasmaprodukten war in keinem Fall erforderlich. Mit steigendem Plasmavolumen war eine höhere LDL-Cholesterinabsenkung realisierbar. Beide Verfahren führten zu einer mittleren Absenkung des LDL-Cholesterins um mindestens 60 % nach Behandlung von durchschnittlich 3 Liter Plasmavolumen. Die Reduktionsraten für LDL-Cholesterin, Lipoprotein(a) und Triglyzeride waren bei beiden Verfahren nahezu identisch. Die mittleren HDL-Cholesterinkonzentrationen vor den Behandlungen blieben im Untersuchungszeitraum von durchschnittlich 6 Wochen unverändert, ebenso die Werte für Gesamteiweiß. Im Vergleich zu früheren Untersuchungen mit der MDF konnte somit die Reduktionsrate für HDL-Cholesterin durch die Lipidfiltration signifikant verringert werden (Tabelle 1). Der LDL/HDL-Quotient wurde durch beide Verfahren reduziert.

Im Vergleich zu anderen extrakorporalen Lipidaphereseverfahren können durch die Behandlung mit Lipidfiltration und HELP hämorheologisch relevante Plasmaproteine wie z. B. Fibrinogen deutlich reduziert werden. Da häufig neben den Plasmalipiden eine Absenkung bzw. Modifikation der rheologischen Blutparameter erwünscht ist, stehen mit den beiden Verfahren wirksame Therapieoptionen der Lipidapherese zur Verfügung, die aufgrund ihrer zusätzlichen rheologischen Komponente bevorzugt bei Patienten eingesetzt werden können, bei denen Fibrinogen als wesentlicher Risikofaktor der Gesamtmortalität und -morbidity zu werten ist [17]. Dies entspricht den Forderungen der BUB-Richtlinien, erhöhte Fibrinogenwerte im Einzelfall zu berücksichtigen.

---

**Literatur**

1. Greten H, Bleifeld W, Beil FU, et al. LDL-Apherese – Ein therapeutisches Verfahren bei schwerer Hypercholesterinämie. *Deutsches Ärzteblatt* 1992; 89: 48 - 49.
2. Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, et al. The HELP-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.
3. Gylling H, Virtanen KS, Syväne M, Miettinen TA. Two years of low density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia: effects on cholesterol metabolism and coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998; 8: 164 - 171.
4. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997; 95: 76 - 82.
5. Jaeger BR. Evidence for maximal treatment of atherosclerosis: drastic reduction of cholesterol and fibrinogen restores vascular homeostasis. *Ther Apher* 2001; 5: 207 - 211.
6. Jaeger BR, Goehring P, Schirmer J, et al. Consistent lowering of clotting factors for the treatment of acute cardiovascular syndromes and hypercoagulability: a different pathophysiological approach. *Ther Apher* 2001; 5: 252 - 259.
7. Baeyer H von, Scharl M, Schwerdtfeger R, Bimmermann A, Milenz W. Results of long-term treatment of severe familial hypercholesterolemia with differential filtration LDL apheresis. In: Gotto AM, Mancini M, Richter WO, Schwandt P, editors. Treatment of severe dyslipoproteinemia in the prevention of coronary heart disease 4. 4th Int Symp, Munich 1992. Basel: Karger; 1993. 208 - 212.
8. Franceschini G, Busnach G, Vaccarino V, Calabresi L, Gianfranceschi G, Sirtori CR. Apheretic treatment of severe familial hypercholesterolemia: comparison of dextran sulfate cellulose and double membrane filtration methods for low density lipoprotein removal. *Atherosclerosis* 1988; 73: 197 - 202.
9. Agishi T, Kaneko J, Hasuo Y, et al. Double filtration plasmapheresis with no or minimal amount of blood derivative for substitution. In: Sieberth HG, editor. Plasma Exchange, Plasmapheresis, Plasmaseparation. Stuttgart: Schattauer Verlag; 1980. 53 - 57.
10. Julius U, Metzler W, Pietzsch J, Faßbender T, Klingel R. Intraindividual comparison of two extra-corporeal LDL apheresis methods: Lipid-filtration and HELP. *Int J Artif Organs*, in press 2002.
11. Godehardt E, Messner H, Wallstab UH. Extracorporeal LDL cholesterol elimination by membrane differential filtration. In: Gotto AM, Mancini M, Richter WO, Schwandt P, editors. Treatment of severe dyslipoproteinemia in the prevention of coronary heart disease 4. 4th Int Symp, Munich 1992. Basel: Karger; 1993. 208 - 212.
12. Suzuki M, Yamane S, Matsugane T, et al. Evaluation of double filtrationplasmapheresis, thermofiltration, and low-density lipoprotein adsorptive methods by crossover test in the treatment of familial hypercholesterolemia patients. *Artif Organs* 1996; 20: 296 - 302.
13. Donner MG, Richter O, Schwandt P. Plasma lipoproteins under LDL apheresis by cascade filtration. 66th Congress of the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis* 1996; 209.
14. Messner H, Godehardt E, Köbberling J, Hein D. Membrane differential filtration in extracorporeal LDL-cholesterol elimination. In: Gotto AM, Mancini M, Richter WO, Schwandt P editors. Treatment of severe dyslipoproteinemia in the prevention of coronary heart disease 4. 4th Int Symp, Munich 1992. Basel: Karger; 1993. 204 - 207.
15. Geiss HC, Parhofer KG, Donner MG, Schwandt P. Low Density Lipoprotein apheresis by membrane differential filtration (cascade filtration). *Ther Apher* 1999; 3: 199 - 202.
16. Schamberger BM, Geiss HC, Ritter MM, Schwandt P, Parhofer KG. Influence of LDL apheresis on LDL subtypes in patients with coronary heart disease and severe hyperlipoproteinemia. *J Lipid Res* 2000; 41: 727 - 732.
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: 199 - 206.
18. Matic GB, Kohlschein P, Schuff-Werner P, et al. Comparison of two filter combinations for membrane differential filtration (MDF): a prospective, crossover controlled clinical study. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 24: 171.