

SPECIALITÀ E PROFESSIONI A COLLOQUIO

HELP e Filtrazione a Cascata nell'Iperlipemia



Carmelo Loschiavo¹

(1) UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civile Legnago (VR)

Abstract

Le tecniche extracorporee di sottrazione del colesterolo plasmatico, note come LDL-Aferesi, hanno consentito un notevole salto qualitativo nel trattamento delle lesioni aterosclerotiche dei pazienti affetti da iperlipemia familiare (FH), sia nelle forme omozigote nelle quali tale trattamento è una “terapia salvavita”, sia nelle forme eterozigote di larghissima diffusione nella popolazione, nei casi ad alto rischio di lesione aterogena coronarica in cui l’approccio dietetico e plurifarmacologico hanno fallito l’obiettivo di un LDL-C \leq a 2,6 mmol/L. Nell’ambito delle varie tecniche utilizzabili, riteniamo che la Filtrazione a cascata (CF) e la Precipitazione extracorporea delle LDL con eparina (HELP) siano le metodiche da prediligere per motivi di ordine tecnico, efficacia e sicurezza clinica. Nel loro ambito la HELP dimostra, nel lungo periodo, una efficacia sottrattiva mediamente del 5% in più rispetto alla CF per le LDL-C e Lp(a) e superiore del 10% riguardo il Fibrinogeno con conseguente maggiore effetto emoreologico; viceversa, la CF comporta una concomitante eliminazione di HDL-C, anche fino al 20%, rispetto alla HELP dove non si supera il 5%. Egualmente la CF determina una perdita proteica che nel tempo può ripercuotersi negativamente sul profilo proteico al contrario della HELP in cui ciò è di fatto trascurabile. Infine, soltanto con la HELP si è documentato un importante effetto riduttivo dei prodotti intermedi dell’inflammazione, causa prima nell’innescare del processo aterogeno vasale. Pertanto, la HELP si potrebbe definire terapia poliedrica nel contrastare, attraverso diverse vie, lo sviluppo della placca ateromasica.

Parole chiave: Aferesi terapeutica, Aterosclerosi, Iperlipemia

A Comparative and Technical Assessment of the HELP System (Heparin Extracorporeal LDL Precipitation) and Cascade Filtration (CF) for the Treatment of High Plasma Lipids

Extracorporeal techniques for the removal of plasma lipids, known as LDL-apheresis, have improved treatment of atherosclerotic lesions in patients with familial hyperlipidemia (FH). In the homozygous form, such treatment is to be considered a life-saving therapy, and in heterozygous forms, which are widely distributed in the population, it is also used when there is a high risk of coronary atherogenic lesions and where a dietary and pharmacological approach has failed to satisfy the objective of a LDL-C \leq 2.6 mmol/L. Of the various techniques available, we believe that cascade filtration (CF) and extracorporeal LDL precipitation with heparin (HELP) are the methods of choice for technical reasons, clinical efficacy and safety. HELP provides, at long-term follow-up, a 5% greater decrease in LDL-C and Lp (a) compared to CF, and about 10% increase in fibrinogen removal resulting in decreased blood viscosity. Conversely, CF produces a concomitant elimination of up to 20% of HDL-C, whereas HELP results in around 5% elimination. CF determines a loss of protein which over time can impact negatively on the protein profile, while HELP results in negligible protein loss. Finally, a significant dampening effect on the intermediate products of inflammation, which initiate the process of vessel atheroma development, has been documented only with HELP. Therefore, the HELP procedure appears to inhibit the development of atheromatous plaques via several different routes.

Key words: Atherosclerosis, Hyperlipaemia, Therapeutic Apheresis

Introduzione

Le dislipidemie, notoriamente, rappresentano il principale ed indipendente fattore di rischio nel processo di sviluppo della malattia aterosclerotica e, quindi, delle manifestazioni di patologia vascolare che a vario livello sono la prima causa di morbidità e mortalità del mondo Occidentale. Ciò è amplificato nelle iperlipidemie a carattere familiare con trasmissione ereditaria autosomica dominante che, se nella forma omozigote è stimata essere presente in circa 1/1.000.000 di individui quindi "malattia rara", nella forma eterozigote si presenta in circa 1/500 individui e conseguentemente è da considerarsi patologia ad alta diffusione riscontrandosi nel 1%-2% della popolazione totale. Nella prima condizione, le manifestazioni cardiovascolari sono precocissime e possono addirittura condurre a morte entro la seconda/terza decade di vita; nella seconda, la comparsa di morte improvvisa e/o ischemia cardiaca compaiono regolarmente entro la quarta/quinta decade con un impatto socio-economico elevatissimo [1]. Va da sé che le pietre miliari terapeutiche sono rappresentate da adeguati stili di vita e dalla terapia farmacologica; spesso però, queste da sole non sono sufficienti a raggiungere il *gold standard* di una LDL-C \leq a 2.6 mmol/L [2] (full text), concentrazione ematica indicata dalle linee guida come valore necessario per bloccare o rallentare il processo aterosclerotico [3] (full text), per cui può rendersi necessario l'associazione di tecniche di rimozione extracorporea dei lipidi le quali nelle forme omozigote dominanti e, ancor più omozigote recessive, assumono i caratteri di "terapie salvavita" essendosi dimostrate capaci in molti casi di bloccare o fare regredire il processo aterosclerotico a livello coronarico [4].

In queste patologie la tecnica extracorporea di sottrazione dei Lipidi dal sangue è rappresentata dalla Aferesi Terapeutica, introdotta quasi 30 anni orsono e, quindi, clinicamente applicata da Stoffel e Borberg a partire dal 1981 [5]. L'evoluzione tecnologica al riguardo è stata tumultuosa in quanto si è iniziato dalla applicazione, anche in questo campo, della storica e generalistica Plasma Exchange per passare alle più moderne forme di Aferesi Terapeutica, intesa come metodica selettiva che permette la rimozione di molecole plasmatiche specifiche in diverse patologie e, nella fattispecie, delle lipoproteine aterogene - LDL-C; VLDL; Lp(a); IDL - e degli altri concausali fattori umorali di rischio di progressione della patologia aterosclerotica e conseguente danno vascolare.

Metodiche di aferesi terapeutica

Plasmaferesi (PEX): Utilizzata clinicamente a partire dal 1975 ha rappresentato il primo metodo extracorporeo utilizzato per ridurre anche i livelli di Colesterolo [6]. Come è noto la metodica prevede la separazione del plasma tramite centrifuga e la sua sostituzione *in toto* con plasma fresco e/o albumina e fisiologica; ovviamente vengono eliminate in modo aspecifico tutte le componenti proteiche del plasma e, quindi, anche l'Apoproteina 100 (di conseguenza le LDL) insieme a grandi quantità di HDL e di albumina. Purtroppo, oltre ai noti rischi tecnici, per patologie croniche come quella in oggetto, questa mancanza di selettività fa sì che i vantaggi clinici, alla lunga, vengano di fatto annullati dagli effetti collaterali avversi della PEX a cui va aggiunto l'alto costo economico derivante dall'albumina usata per la reinfusione.

Filtrazione a Cascata o Plasmaferesi a Doppia Filtrazione (C.F.): Metodica semiselettiva che prevede, dopo la separazione attraverso un plasmafiltro del plasma, il passaggio di quest'ultimo attraverso un secondo filtro capillare con membrana di diverso cut-off (generalmente variante tra 0.01 e 0.02 micron a seconda della macromolecola che prevalentemente si vuole eliminare) ma inferiore al precedente che estrae le LDL; subito dopo il plasma viene ricongiunto alla componente cellulare e ritorna al paziente. Tecnicamente è un sistema vena-venoso utilizzante aghi compresi tra 17G-19G [7].

Immunoassorbimento: tecnica di rimozione selettiva operata attraverso lo scorrimento del plasma, dopo sua separazione attraverso il passaggio nel plasmafiltro, su una matrice solida di sefarosio sulla quale sono adesi anticorpi anti-ApoB. Il plasma percorre alternativamente due colonne adsorbenti, ognuna delle quali ne tratta 600-800 cc, e nell'intervallo di non contatto la colonna non in uso viene rigenerata con soluzione salina, glicina e "ricaricata" con nuovo tampone. Il trattamento non supera le 3,5 ore ed alla fine permette di risterilizzare le colonne per un nuovo successivo uso (previste fino a 35 ricariche); ciò comporta, però, una progressiva perdita di efficacia nel riuso e rischi sempre presenti legati al controllo della sterilità e la loro scarsa maneggevolezza [8]. Una variante della **tecnica adsorbitiva**, introdotta nel 1998, prevede il passaggio del plasma, sempre alternativamente, su due colonne di Dextrano Solfato legato ad una matrice solida di cellulosa che assorbe le LDL in virtù delle cariche negative del Dextrano Solfato interagendo con le cariche positive della ApoB; in questa tecnica le colonne sono monouso ma vi è il bisogno di uno specifico separatore cellulare con relativi alti costi del kit. Inoltre, in conseguenza dell'attivazione del sistema delle bradikinine vi è il rischio della comparsa di reazioni anafilattoidi nei pazienti utilizzatori di ACE-Inibitori [9]; a questo si aggiunge la possibilità di rilascio di particelle di Dextrano dalla matrice con conseguenti reazioni sistemiche importanti [10].

Variante ulteriore di tecnica adsorbitiva è rappresentata dal **D.A.L.I. (Direct Adsorption of Lipids)** che non richiede la separazione del plasma ma lavora sul sangue in toto mediante una funzione di emoperfusione svolta da un filtro di poliacrilamide ricoperto di polianioni a carica negativa che interagiscono selettivamente con i gruppi cationici delle ApoB e della Lp(a). Il sistema necessita di un elevato priming di riempimento ed, inoltre, un pre-lavaggio del filtro con soluzione elettrolitica per evitare l'assorbimento di altri cationi, tipo il Calcio e il Magnesio; infine, anche in questo caso va evitato l'uso nei pazienti in terapia con ACE inibitori per i rischi di reazioni anafilattoidi [11]. Da alcuni anni è disponibile una ulteriore tecnica adsorbitiva su sangue intero (**DX21**) nel quale il processo emoperfusivo è svolto da un filtro contenente microsferi di cellulosa sulla cui superficie è fissato il Dextrano Solfato; per i risultati ed effetti collaterali valgono le considerazioni già espresse per il sistema D.A.L.I.

H.E.L.P. (Heparin Extracorporeal LDL Precipitation): Sistema introdotto da Wieland nel 1983 [12], che prevede la separazione del plasma tramite plasmafiltro in polipropilene e sua successiva miscelazione con un buffer di acetato ed eparina a pH acido (4,85). In questa condizione si forma un macroprecipitato contenente Fibrinogeno, Lp(a) e Apoproteina 100 (componente proteica delle LDL) che viene rimosso attraversando un secondo filtro in policarbonato o polisulfone. Per ultimo, il plasma, previo passaggio attraverso un filtro di dialisi che rimuove l'eparina e ricostituisce il pH fisiologico, si ricongiunge alla componente cellulare e ritorna al paziente. In tal modo si trattano circa 3 L di plasma con una estrazione di LDL, Lp(a) e Fibrinogeno compresa tra il 55% e 65%, utilizzando un flusso ematico ottimale tra 50-100 ml/m' (corrispondente ad un flusso plasmatico di 20-35 ml/m') per un tempo di circa 3-3,5 ore; tecnicamente è un sistema vena-venoso con l'utilizzo di aghi 17G/18G.

C.F. vs H.E.L.P

Diversi studi clinici hanno dimostrato, anche se “indirettamente”, che tutte le tecniche di LDL-Aferesi possono ridurre significativamente la frazione LDL svolgendo, in tal modo, un effetto antiaterogeno che si estrinseca nell’arginare e, a volte, far regredire le manifestazioni cliniche ed anatomiche della malattia [13] (full text)- [14] (full text). Tra tutte riteniamo che la Filtrazione a Cascata (CF) e la precipitazione con eparina (HELP) siano le metodiche che maggiormente si possano prestare nel trattamento a lungo termine delle patologie croniche date dalla ipercolesterolemie, sia nella forma omozigote che in quella eterozigote, per una serie di motivazioni di carattere tecnico e di efficacia clinica di seguito elencate:

1. In considerazione del bisogno di un trattamento cronico – di fatto a vita nelle forme familiari – il poter utilizzare il sistema venoso nativo come accesso vascolare senza dover ricorrere a procedure invasive (cateteri venosi centrali e/o fistole arterovenose), tranne che in una netta minoranza di casi, rappresenta un vantaggio notevole in prospettiva dell’elevato rischio di potenziali complicanze legate all’accesso vascolare e, quindi, anche di qualità di vita dei pazienti. Pertanto, sono da preferire metodiche che maggiormente permettano l’uso di vene periferiche in virtù dei minori flussi ematici necessari per il loro funzionamento.
2. Per il medesimo motivo è preferibile un sistema che lavori su plasma in quanto meno “stressante” sul patrimonio cellulare essendo noto che nel lungo tempo i loro livelli (globuli rossi-globuli bianchi-piastrine) risentano di ciò.
3. I più frequenti effetti collaterali legati alla metodica di LDL Aferesi sono rappresentati dalla comparsa di nausea e/o ipotensione, incidenti in non oltre il 2%, almeno in corso di CF o HELP; a questi si aggiungono quelli più importanti legati essenzialmente all’utilizzo delle tecniche con colonna assorbitiva e dati dal rischio di reazioni anafilattoidi nell’uso dell’aferesi in pazienti in terapia con ACE-inibitori (l’eventuale suggerimento di una loro sospensione 48 ore precedenti il trattamento mal si coniuga in soggetti coronaropatici in cui tali farmaci sono la prassi terapeutica e che mediamente eseguono un seduta aferetica a cadenza quindicinale). Sempre con le metodiche assorbitive sono segnalate episodi collassiali, emolisi, coagulazione del circuito extracorporeo, a cui si somma il rischio infettivo e di ridotta efficacia per i sistemi che non utilizzano device disposable.
4. Infine, la associata cronica deplezione proteica, specie del comparto immunoglobuline, che in quantità variabile è presente nei vari sistemi di aferesi ad eccezione della HELP, può rappresentare nel lungo periodo un aspetto negativo dai risvolti non del tutto noti.

Per quanto attiene l’effetto riduttivo sui livelli lipemici, la capacità estrattiva dei due sistemi nei riguardi delle LDL-C è elevato (> il 60%) senza presentare differenze statisticamente significative anche se, mediamente, si ha un 4%-6% in più con il sistema HELP [15]-[16]. Azione analoga si ha sui livelli della Lp(a) che viene ridotta in media del 52% con la CF e 57%-60% con la HELP; dato con un risvolto clinico molto importante se si tiene conto che i valori della Lp(a) sono geneticamente determinati e molto poco influenzati dagli interventi dietetici e farmacologici e che suoi valori superiori a 30 mg/ml vengono considerati fattore di rischio indipendente di malattia cardiovascolare precoce e di eventi ischemici, anche in virtù della sua associata azione pro-trombotica ed antifibrinolitica [17]. Consensualmente, però, la CF per il fatto di essere un sistema semiselettivo porta ad una sottrazione delle HDL-C che può superare anche il 20% rispetto al sistema HELP con il quale tale parametro rimane sostanzialmente stabile o, comunque, con riduzioni inferiori al 5% [15]- [16]. Questo aspetto assume una valenza significativa se proiettato nel lungo tempo; difatti, al già noto ruolo favorevole svolto dal HDL-C nel trasporto del Colesterolo, si sono evidenziati

nel tempo diverse altre azioni favorevoli dirette del HDL-C su diverse tipologie cellulari influenzanti la cenestesi del sistema cardiovascolare. In generale le HDL attivano positivamente i recettori di membrana che regolano il passaggio del Colesterolo attraverso la stessa; sulla muscolatura liscia vasale contrastano l'attività pro-infiammatoria; a livello endoteliale svolgono una azione antiaggregante piastrinica; hanno un effetto protettivo sulle cellule Beta pancreatiche verso i fenomeni di apoptosi promuovendo, nel contempo, la secrezione di insulina. Nel complesso, quindi, contribuiscono ad una polimorfa attività protettiva nei riguardi del sistema cardiovascolare [18]. Infine, da rimarcare il fatto che anche i livelli di trigliceridi vanno incontro ad un calo costantemente superiore al 60% con il sistema HELP rispetto al 50%-53% ottenuto con la CF con l'eccezione di pazienti con associate importanti trigliceridemie (> a 500 mg/dl) nei quali il plasma filtro del sistema HELP, nonostante gli accorgimenti tecnici, viene saturato precocemente non permettendo il trattamento di volumi plasmatici adeguati. Pertanto, in questi soggetti solo la CF, in virtù dell'alto cut-off delle sue membrane, consente una efficacia sottrattiva soddisfacente.

Sempre in ottica temporale va valutato il risvolto prima accennato e in questo caso non desiderato, trattandosi di terapia per l'ipercolesterolemia e non per patologie immunologiche, rappresentato dalla sottrazione proteica che con valenza statisticamente significativa è riportata poter arrivare fino al 17,4% con la CF, a seconda del cut-off della membrana utilizzata, e al massimo del 9% con la HELP per volume plasmatico trattato [15]. Nell'ultimo decennio ha acquisito sempre maggiore importanza un ulteriore aspetto del processo aterogeno, in aggiunta ai fattori lipemici, rappresentato dalle alterazioni della emoreologia vasale. Va ricordato, infatti, che allorché si passa a considerare il sistema dei vasi con calibro inferiore a 0,1 mm "cosiddetto microcircolo", rispetto alle alterazioni della pareti del vaso dati dalla placca ateromasica, assumono un valore preponderante aspetti intrinseci al sangue medesimo nel determinare la reologia del flusso ematico ed in primo luogo dalla sua viscosità [19]. Quest'ultima annovera diversi attori comprendenti l'ematocrito, l'elasticità della parete dell'emazia e dalla sua aggregabilità [20], e in prima battuta dalla viscosità plasmatica determinata fundamentalmente dalle concentrazioni di fibrinogeno. Già a partire dai dati dello studio Framingham, alle variazioni dei livelli di fibrinogenemia si era attribuito il ruolo di importante fattore di rischio indipendente per eventi cardiovascolari, in particolare con il successivo rilievo di una diretta correlazione fra sue concentrazioni ematiche e comparsa di stroke e di patologia ischemica coronarica [21]. Per questo aspetto, sia la CF e sia la HELP, sono di gran lunga più efficienti rispetto ai vari sistemi a colonna assorbitiva con indici, nello specifico, superiori anche al 60% in corso di HELP [22]; nell'ambito, poi, delle due metodiche in questione, la HELP presenta una efficacia mediamente superiore del 7%-10% alla CF, anche se la differenza non è statisticamente significativa [15]- [16]. Pertanto, l'effetto sinergico ottimale, dato dalla maggiore efficacia nell'abbattere i livelli di fibrinogeno in aggiunta alla riduzione elevate delle LDL-C e Lp(a), si conferma essere massima con l'HELP [22]- [23]- [24], specie se associata al citato assente o minimo effetto sui livelli di HDL-C; da qui l'estensione certificata solo per l'utilizzo della HELP nelle patologie del microcircolo (ipoacusia improvvisa - maculopatia ottica ischemica - piede diabetico).

Se è ormai acclarato il fatto che l'iperlipemia, ed in particolare le elevate concentrazioni di LDL-C e Lp(a), siano il preponderante fattore di rischio di aterosclerosi, quest'ultima ha alla base della sua etiopatogenesi e del suo perpetuarsi un processo infiammatorio multifattoriale che svolge un ruolo preminente nella genesi del danno vasale [25]; su questo versante la HELP, per la sua capacità di rimuovere prodotti a basso PM, si è dimostrata capace al contrario della CF di incidere favorevolmente sull'attività di contenimento-riduzione dei prodotti intermedi della catena infiammatoria endoteliale.

Questo a partire dall'alterata produzione endoteliale delle molecole di adesione (VCAM-1; ICAM-1; Selectina), che promuovono il processo di adesione dei leucociti all'endotelio, [26] (full text); alla elevata produzione di LDL Ossidate che rappresentano i principali attori per la produzione della stria lipidica vascolare oltre che alterare la produzione di Ossido Nitrico [27] (full text); l'alterata produzione di Citochine pro infiammatorie [28] (aumento della IL-6;IL-1); della aumento della Proteina C Reattiva e della sua attività di destabilizzazione della placca ateromasica [29] (full text); il CD40, stimolante dei macrofagi ad indurre il TF (agente pro coagulante) e quindi la derivante attività trombogena [30]. Su tutta questa "galassia" di prodotti della infiammazione la seduta aferetica con HELP opera un abbattimento delle loro concentrazioni, in alcuni casi molto consistenti: 48% per le LDL-Ossidate; 57-59% della PCR; 20% delle molecole di adesione; 20% del TF e CD40 [11]- [20]- [28]- [30].

In definitiva, il trattamento aferetico e, nello specifico il sistema HELP (per la quale va ricordato anche l'assenza di controindicazioni all'uso anche in pazienti in concomitante terapia con ACE-inibitori), svolge una attività polimorfa di contrasto verso tutta una serie di strade che corrono parallele nel processo di attivazione, mantenimento e progressione, della patologia aterosclerotica.

Legislazione e costi economici

La LDL-Aferesi, come è intesa modernamente, rappresenta ormai il trattamento di elezione per i pazienti affetti da Iperlipidemia familiare, omozigote ed eterozigote, tant'è che sia la FDA Americana e, in Europa, i Ministeri della Sanità Tedesco, Inglese e Francese, la includono ufficialmente nelle Linee Guida terapeutiche apposite con l'importante estensione anche a quelle ipercolesterolemie primitive che rispondono ai due requisiti di: a) assenza di risposta alla terapia dietetica e plurifarmacologica - b) presenza di ateromasia grave coronarica, sintomatica o meno; di fatto, ad una popolazione numericamente ben più numerosa di quella "malattia rara" rappresentata dalla FH omozigote. Nell'attuale Legislazione Sanitaria Italiana la metodica è stata introdotta con il DM del 5/8/92 ma riconosciuta come prestazione terapeutica essenziale limitatamente al codice patologia 025 (Elenco Malattie rare del 12/07/2001) con tariffe di rimborso che non coprono il costo effettivo della prestazione; solo successivamente alcune Regioni hanno incluso autonomamente la metodica nei loro LEA ma in modo molto variegato. Il risultato è stato la netta disegualianza dei cittadini italiani affetti da tale patologia nel potere accedere a questa metodica terapeutica, a secondo della loro residenza e aggravata dal fatto che i centri erogatori sono pochi e mal distribuiti. Bisognerebbe ricordare ai Nefrologi, attualmente unici gestori riconosciuti e qualificati delle terapie extracorporee, che questa metodica (tecnicamente molto semplice) andrebbe assimilata a tutte le altre eseguite comunemente nei centri dialisi e, pertanto, andrebbe "doverosamente" prestata, potendo in tal modo coprire capillarmente tutto il territorio nazionale.

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

Bibliografia

- [1] Stamler J, Wentworth D, Neaton JD et al. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1986 Nov 28;256(20):2823-8
- [2] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002 Dec 17;106(25):3143-421 (full text)
- [3] Gagné C, Gaudet D, Bruckert E et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002 May 28;105(21):2469-75 (full text)
- [4] Nishimura S, Sekiguchi M, Kano T et al. Effects of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: Japan Low-density Lipoprotein Apheresis Coronary Atherosclerosis Prospective Study (L-CAPS). *Atherosclerosis* 1999 Jun;144(2):409-17
- [5] Stoffel W, Borberg H, Greve V et al. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1981 Nov 7;2(8254):1005-7
- [6] Thompson GR, Kitano Y The role of low density lipoprotein apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia. *Therapeutic apheresis : official journal of the International Society for Apheresis and the Japanese Society for Apheresis* 1997 Feb;1(1):13-6
- [7] Klingel R, Fassbender T, Fassbender C et al. From membrane differential filtration to lipidfiltration: technological progress in low-density lipoprotein apheresis. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy* 2003 Jun;7(3):350-8
- [8] Stegmayr BG A survey of blood purification techniques. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 2005 Apr;32(2):209-20
- [9] Lee WP, Datta BN, Ong BB et al. Defining the role of lipoprotein apheresis in the management of familial hypercholesterolemia. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2011 Dec 1;11(6):363-70
- [10] Matic GB, Martins K, Ahrenholz P et al. Release of microparticles in LDL apheresis. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 2001 Apr;24(2):129-33
- [11] Otto C, Berster J, Otto B et al. Effects of two whole blood systems (DALI and Liposorber D) for LDL apheresis on lipids and cardiovascular risk markers in severe hypercholesterolemia. *Journal of clinical apheresis* 2007;22(6):301-5
- [12] Armstrong VW, Windisch M, Wieland H et al. Selective continuous extracorporeal elimination of low-density lipoproteins with heparin at acidic pH. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs* 1983;29:323-8
- [13] Matsunaga T, Takasaki S, Masakane I et al. Changes in lipoprotein profile after selective LDL apheresis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2004 Aug;43(8):760 (full text)
- [14] Schamberger BM, Geiss HC, Ritter MM et al. Influence of LDL apheresis on LDL subtypes in patients with coronary heart disease and severe hyperlipoproteinemia. *Journal of lipid research* 2000 May;41(5):727-33 (full text)
- [15] Julius U, Metzler W, Pietzsch J et al. Intraindividual comparison of two extracorporeal LDL apheresis methods: lipidfiltration and HELP. *The International journal of artificial organs* 2002 Dec;25(12):1180-8
- [16] II Consensus Conference Italiana sulla LDL Aferesi. 2009; 15 Maggio, Roma.
- [17] Keller C Apheresis in coronary heart disease with elevated Lp (a): a review of Lp (a) as a risk factor and its management. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy* 2007 Feb;11(1):2-8
- [18] Mineo C, Shaul PW Novel biological functions of high-density lipoprotein cholesterol. *Circulation research* 2012 Sep 28;111(8):1079-90
- [19] Smith WC, Lowe GD, Lee AJ et al. Rheological determinants of blood pressure in a Scottish adult population. *Journal of hypertension* 1992 May;10(5):467-72
- [20] Moriarty PM, Gibson CA Association between hematological parameters and high-density lipoprotein cholesterol. *Current opinion in cardiology* 2005 Jul;20(4):318-23
- [21] Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005 Oct 12;294(14):1799-809
- [22] Schuff-Werner P, Schutz E, Beyer HJ. Fibrinogen lowering clinical apheresis: efficiency of different methods and possible clinical implications. *Jpn J Apheresis* 1997;16: 317-19.
- [23] Krebs A, Krebs K, Keller F et al. Retrospective comparison of 5 different methods for long-term LDL-apheresis in 20 patients between 1986 and 2001. *The International journal of artificial organs* 2004 Feb;27(2):137-48
- [24] Ramunni A, Burzo M, Vernò L, Rossi L. La reoferesi reduce il rischio cardiovascolare?
- [25] Ross R Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine* 1999 Jan 14;340(2):115-26
- [26] Prescott SM, McIntyre TM, Zimmerman GA et al. Sol Sherry lecture in thrombosis: molecular events in acute inflammation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2002 May 1;22(5):727-33 (full text)
- [27] Bloodworth A, O'Donnell VB, Freeman BA et al. Nitric oxide regulation of free radical- and enzyme-mediated lipid and lipoprotein oxidation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2000 Jul;20(7):1707-15 (full text)
- [28] Stefanutti C, Morozzi C, Petta A et al. Lipid and low-density-lipoprotein apheresis. Effects on plasma inflammatory profile and on

cytokine pattern in patients with severe dyslipidemia. *Cytokine* 2011 Dec;56(3):842-9

[29] Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation* 2002 Apr 30;105(17):2019-23 (full text)

[30] Wang Y, Blessing F, Walli AK et al. Effects of heparin-mediated extracorporeal low-density lipoprotein precipitation beyond lowering proatherogenic lipoproteins--reduction of circulating proinflammatory and procoagulatory markers. *Atherosclerosis* 2004 Jul;175(1):145-50