

# Lipidapherese

Die **Lipidapherese** (auch: Lipoproteinapherese) ist ein **extrakorporales Blutreinigungsverfahren** zur Entfernung von **LDL-Cholesterin** und weiteren Faktoren der **Arteriosklerose** wie **Lipoprotein(a)** und **Triglyzeriden** aus dem Blut. Die Lipidapherese wird bei verschiedenen schweren Fettstoffwechselstörungen, insbesondere auch bei Patienten eingesetzt, die an der homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie (HoFH) leiden, da diese Patienten auf eine diätetische und medikamentöse Therapie zur Senkung des LDL-Cholesterins nur unzureichend ansprechen.<sup>[1]</sup> Bei Patienten mit einer schweren Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann, ist die Lipidapherese ebenfalls indiziert. Weiterhin werden Patienten mit isolierter Lipoprotein(a)-Erhöhung und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (**koronare Herzerkrankung**, **periphere arterielle Verschlusskrankheit**, **zerebrovaskuläre Erkrankungen**) mit der Lipidapherese behandelt.<sup>[2]</sup>

## 1 Verfahren

Seit dem Einsatz des **Plasmaaustauschs** 1974 wurden sechs verschiedene Methoden der Lipidapherese entwickelt, die alle in der ärztlichen Praxis eingesetzt werden<sup>[3][4]</sup>: die **Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (HELP)**, die **Lipidfiltration**, die **Dextran-Sulfat-Cellulose-Adsorption (DSA)** aus Plasma, die **Immunadsorption (IA)** sowie die beiden **Vollblutverfahren**, die **Dextran-Sulfat-Cellulose-Adsorption (Lipidadsorption)** und die **Polyacrylatadsorption (Direkte Adsorption von Lipoproteinen, DALI-Verfahren)**. 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 der Lipidapherese in unterschiedlichem Umfang auch **Immunglobuline**, **Gerinnungsfaktoren** und **HDL-Cholesterin** eliminiert. Im Langzeitverlauf lässt sich jedoch ein **Anstieg des HDL-Cholesterins** und gleichzeitig eine **Abnahme des LDL/HDL-Quotienten** beobachten.

### 1.1 Plasmatherapieverfahren

Bei den Plasmatherapieverfahren werden im ersten Schritt mittels eines **Plasmaseparators** **humorale Blutbestandteile** von den zellulären Bestandteilen getrennt, die sofort wieder an den Patienten zurückgeführt werden. Aus dem gewonnenen **Plasma** werden in einem zweiten Schritt **LDL-Cholesterin** und weiteren Faktoren der **Arteriosklerose** wie **Lipoprotein(a)** und **Triglyzeride** entfernt. Das so behandelte Plasma wird schließlich zusammen mit den zellulären Bestandteilen dem Patienten zurückgegeben.

#### 1.1.1 Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation, HELP-Verfahren

Das 1985 entwickelte **HELP-Verfahren** eliminiert **LDL-Cholesterin**, **Lipoprotein(a)** und **Fibrinogen** aus dem Plasma durch **Präzipitation** bei saurem **pH-Wert** (pH 5,12) in Anwesenheit von **Heparin**.<sup>[5][6][7]</sup> Das mittels eines **Plasmafilters** abgetrennte **Blutplasma** wird hierzu im Verhältnis 1:1 mit einem Gemisch aus **Natriumacetatpuffer** und **Heparin** versetzt. Die hierdurch gefällten **Heparin-Protein-Komplexe**, welche **LDL-Cholesterin**, **Lipoprotein(a)** und **Fibrinogen** enthalten, werden anschließend mit einem **Präzipitationsfilter** aus **Polycarbonat** abfiltriert. Das gereinigte Plasma passiert schließlich einen **Polyanionenaustauschers (DEAE-Zellulose)** zur Entfernung überschüssigen **Heparins** sowie einen **Dialysator** zur Entfernung des **Puffers**, bevor es dem Patienten rückinfundiert wird. Da das **HELP-Verfahren** zusätzlich auch **Fibrinogen** reduziert, verringert es die **Blutviskosität** und verbessert so die **Durchblutung** insbesondere in den feinen **Kapillargefäßen**. Studien zeigen die **Wirksamkeit** bei **Herz-Kreislauf-Erkrankungen**.

Das **HELP-Verfahren** wird seit 2002 nach einer Studie bei der Behandlung des akuten **Hörsturzes** eingesetzt. Nur Patienten mit erhöhtem **Plasma-Fibrinogen-Spiegel** über 295 mg/dl profitierten signifikant im Vergleich zur **Standarttherapie**.<sup>[8]</sup> Langfristig gesicherte Daten zur **Wirksamkeit** liegen nicht vor, die **AWMF-Leitlinie** zur Therapie des akuten **Hörsturzes** von 2010 nennt dieses Verfahren nicht (eine aktualisierte Leitlinie wird 2014 erwartet).<sup>[9]</sup>

### 1.1.2 Temperaturoptimierte Doppelfiltrations-Plasmapherese, Lipidfiltration

Bei der seit mehr als 20 Jahren in der klinischen Praxis etablierten Lipidfiltration handelt es sich um eine gröÙenselektive Filtration hochmolekularer Plasmabestandteile.<sup>[10][11]</sup> Sie wird technisch auch als temperaturoptimierte Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP) bezeichnet. Zelluläre Bestandteile werden mit einem Plasmaseparator im ersten Schritt vom Blutplasma abgetrennt. Das so gewonnene Plasma wird über eine vorgeschaltete Heizung in den Lipidfilter geleitet, der hochmolekulare Substanzen wie LDL-Cholesterin, Lipoprotein(a), Fibrinogen und Triglyzeride zurückhält. Grundprinzip ist hier also eine Filtration in Abhängigkeit von Größe, molarer Masse und Geometrie. Moleküle und Molekülkomplexe mit einem Durchmesser von 25 bis 40 nm werden zurückgehalten, kleinere Moleküle wie HDL-Cholesterin können den Filter theoretisch ungehindert passieren. Die Membran des Filters besteht aus Polyethylen. Die Methode hat sich in klinischen Studien als sicher und gut verträglich erwiesen.<sup>[12]</sup> Die Behandlungsdauer beträgt abhängig von Blutfluss und Plasmavolumen etwa zwei Stunden. Die Antikoagulation kann sowohl mit Heparin als auch mit Citrat erfolgen.

### 1.1.3 Doppelfiltrations-Plasmapherese, Monet-Verfahren

Das später entwickelte Monet-Verfahren ist im Wesentlichen mit der Lipidfiltration identisch, die Membran des Sekundärfilters besteht bei diesem Verfahren aus Polysulfon und es erfolgt keine Einstellung der Temperatur des Blutplasmas.<sup>[13]</sup>

### 1.1.4 Dextran-Sulfat-Cellulose Adsorption (DSA) aus Plasma, Liposorber LA

Dextran-Sulfat ist ein auf seiner Oberfläche negativ geladenes Molekül, das selektiv positiv geladene Moleküle wie die Apo-B-Domäne des LDL- oder VLDL-Cholesterins und Lipoproteins(a) bindet.<sup>[14][15]</sup> HDL-Cholesterin, dem diese Domäne fehlt, wird nicht adsorbiert. Auch bei der Dextran-Sulfat-Cellulose Adsorption (DSA) aus Plasma werden zunächst die festen Blutbestandteile mittels eines Plasmaseparators abgetrennt. Das Plasma wird im Wechsel über zwei kleine Säulen geleitet, die an Cellulose-Kügelchen gebundenes Dextran-Sulfat enthalten und durch Adsorption Apo-B-haltige Lipoproteine binden. Nach jeweils 600 mL behandeltem Plasmavolumen wird auf die andere Säule umgeschaltet und die vorherige regeneriert.

### 1.1.5 ApoB100-Immunadsorption, Therasorb-Verfahren

Das Immunadsorptionssystem zur LDL-Apherese besteht aus einem Adsorber mit polyklonalen Apoprotein-B-Antikörpern vom Schaf, welche auf Sepharose CI-4B immobilisiert sind und die ApoB-haltigen Lipoproteine LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) aus dem Plasma adsorbieren.<sup>[16][17]</sup> Es kommen zwei Immunadsorptionssäulen zum Einsatz, die bei der Behandlung mehrfach während des Betriebs der jeweils anderen Säule im Wechsel mit saurer Glycinlösung regeneriert werden. Wegen der hohen Kosten der Adsorber ist eine Wiederverwendung notwendig, so dass jeder Patient sein eigenes Säulenpaar erhält, welches nach der Behandlung regeneriert und mit Natriumazidzusatz als Bakteriostatikum bei 4 °C gelagert wird. Pyrogenteste sind vor jedem Einsatz notwendig. Die Effektivität der Säulen lässt im Laufe der Zeit nach, im Durchschnitt sind ca. 50 Behandlungen pro Säulenpaar möglich.

## 1.2 Hämoperfusionsverfahren

Bei Hämoperfusions- oder Vollblutverfahren werden mit Hilfe adsorbierender Substanzen, die sich in granulierter Form in einer Adsorberpatrone befinden, atherogene Substanzen im extrakorporalen Kreislauf direkt aus dem Blut entfernt. Die Größe der Adsorberpatrone muss eine ausreichende Austauschfläche und Kontaktzeit des Adsorbens gewährleisten.

### 1.2.1 Polyacrylatadsorption, DALI-Verfahren

Die direkte Adsorption von LDL-, VLDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) aus Vollblut ist ebenfalls mit dem 1996 entwickelten DALI-System (Direkte Adsorption von Lipoproteinen) möglich.<sup>[18][19]</sup> Die einmal verwendbaren Adsorptionspatronen enthalten negativ geladene Polyacrylatliganden, die auf Polymetacrylamid immobilisiert sind und auf elektrostatischem Wege die atherogenen Lipoproteine binden. Fibrinogen wird nur zu einem kleinen Teil (bis max. 30 %) entfernt. Es stehen DALI-Konfigurationen unterschiedlicher Kapazität (500/750/1000/1250) zur Verfügung. Die Antikoagulation erfolgt mit Citrat. Der Systemaufbau ist auch beim DALI-Systems durch Wegfall der Plasmaseparation einfach, die Behandlungszeit kurz. Bei gleichzeitiger Einnahme von blutdrucksenkenden ACE-Hemmern kann es zu Nebenwirkungen (Bradykinin-Ausschüttung) kommen.

### 1.2.2 Dextran-Sulfat-Cellulose Adsorption (DSA), Liposorber DL

Aufbauend auf der Technik des Systems zur Dextran-Sulfat-Cellulose Adsorption aus Plasma wurde das Li-

porosorber D-System entwickelt, das die Adsorption von LDL-, VLDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) aus Vollblut ermöglicht.<sup>[20][21]</sup> Ein wesentlicher Vorteil des Liposorber D-Systems ist der einfache Systemaufbau durch Wegfall der Plasmaseparation und die Möglichkeit höherer Blutflüsse (bis 150 mL/min) mit Verkürzung der Behandlungszeit. Der Liposorber D ist in verschiedenen Adsorbervolumina verfügbar. Antikoagulans ist standardmäßig Citrat. Die gleichzeitige Einnahme von blutdrucksenkenden ACE-Hemmern ist auch hier kontraindiziert.

## 2 Wirksamkeit der Lipidapherese

Alle methodischen Lösungen der extrakorporalen LDL-Apherese erfüllen das durch den **Gemeinsamen Bundesausschuss** geforderte Qualitätskriterium einer mindestens 60%igen Absenkung von LDL-Cholesterin pro Therapiesitzung. Die Behandlung erfolgt in der Regel wöchentlich bis zweiwöchentlich. Für alle Verfahren kann einheitlich festgestellt werden, dass sie das atherogene Lipidprofil der Patienten signifikant verbessern. LDL-Cholesterin wird durchschnittlich um 60–75 % gesenkt, innerhalb des LDL-Cholesterins kommt es darüber hinaus zu einem relativen Abfall der kleinen, dichten und besonders atherogenen LDL-Partikel<sup>[22][3]</sup>, wohingegen das HDL-Cholesterin nur in geringem Maße entfernt wird (durchschnittlich 6 bis 29 %) und im Verlauf regelmäßiger Behandlungen sogar ansteigt. Inflammatorisch wirkende HDL-Spezies werden dabei im Verlauf abgesenkt.<sup>[23][24][25]</sup> Die Lipidfiltration und das HELP-Verfahren senken zusätzlich Fibrinogen ab (durchschnittlich 52 bis 59 %) und können damit aufgrund ihrer zusätzlichen rheologischen Wirksamkeit bevorzugt bei Patienten eingesetzt werden, wenn Fibrinogen als wesentlicher Risikofaktor der **Gesamtmorbidität** zu werten ist.<sup>[26]</sup> Fibrinogen ist ein unabhängiger Risikofaktor der koronaren Herzerkrankung und spielt in der **Pathogenese** der Arteriosklerose eine wichtige Rolle. Lp(a) wird durch alle Verfahren in vergleichbar hohem Maße wie das LDL-Cholesterin abgesenkt. Durch die Absenkung des Lp(a)-Plasmaspiegels wird damit auch bevorzugt der Anteil oxidierter **Phospholipide** eliminiert.<sup>[27][28][3]</sup> Oxidierte Phospholipide werden im Plasma bevorzugt von Lp(a) transportiert und tragen zu dessen atherogenen und proinflammatorischen Eigenschaften bei. Eine konsequente Senkung der Lipoproteine im Plasma führt bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zur Verbesserung ihrer kardialen Prognose und der Gesamtmortalität.<sup>[29]</sup> Für einen Teil der Patienten mit erblichen Hypercholesterinämien in homozygoter oder schwerer heterozygoter Ausprägung und besonders ernster kardialer Prognose ist auch die medikamentöse Maximaltherapie nicht ausreichend. Für sie ist die Lipidapherese lebensnotwendig und lebensverlängernd. Dies gilt in gleichem Maße für Patienten mit erhöhtem Lp(a) und progredienter koronarer Herzkrankheit, bei denen sich das LDL-Cholesterin im Zielwertbereich befindet. Im September 2013 berichtete eine Stu-

die an Patienten mit Lipoprotein(a) > 60 mg/dl über erheblich gesenkte Ereignisraten für arteriosklerotische Ereignisse im Beobachtungszeitraum von zwei Jahren, z. T. über 80 %.<sup>[30]</sup>

## 3 Weblinks

- Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.
- Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum, Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel der Charité, Berlin

## 4 Quellen

- [1] H. Greten, W. Bleifeld, F. U. Beil et al.: LDL-Apherese – Ein therapeutisches Verfahren bei schwerer Hypercholesterinämie. In: *Deutsches Ärzteblatt*. 89, 1992, S. 48 f.
- [2] S. M. Grundy, J. I. Cleeman, C. N. Merz, H. B. Brewer Jr., L. T. Clark, D. B. Hunninghake, R. C. Pasternak, S. C. Smith Jr., N. J. Stone: National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. In: *Circulation*. 110, 2004, S. 227–239. PMID 15249516.
- [3] G. R. Thompson und U. K. Heart: LDL Apheresis Working Group: Recommendations for the use of LDL apheresis. In: *Atherosclerosis*. 198, 2008, S. 247–255. PMID 18371971.
- [4] G. R. Thompson, M. Barbir, D. Davies, P. Dobral, M. Gesinde, M. Livingston, P. Mandry, A. D. Marais, S. Matthews, C. Neuwirth, A. Pottle, C. le Roux, D. Scullard, C. Tyler, S. Watkins: Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. In: *Atherosclerosis*. Epub ahead of print, 2009. PMID 19589528.
- [5] T. Eisenhauer, V. W. Armstrong, H. Wieland, C. Fuchs, K. Nebendahl, F. Scheler: Selective continuous elimination of low density lipoproteins (LDL) by heparin precipitation: first clinical application. In: *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 32, 1986, S. 104–107. PMID 3778691.
- [6] J. W. Park, M. Merz, P. Braun: Effect of HELP-LDL-apheresis on outcomes in patients with advanced coronary atherosclerosis and severe hypercholesterolemia. In: *Atherosclerosis*. 139, 1998, S. 401–9. PMID 9712348.
- [7] W. O. Richter, M. G. Donner, P. Schwandt: Three low density lipoprotein apheresis techniques in treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a long-term evaluation. In: *Ther Apher*. 3, 1999, S. 203–8. PMID 10427616.
- [8] M. Suckfüll: Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. In: *The Lancet*. 360, 2002, S. 1811–1817. PMID 12480357.

- [9] AWMF Leitlinie Hörsturz 2010, abgerufen am 2. Februar 2014
- [10] U. Julius, W. Metzler, J. Pietzsch, T. Faßbender, R. Klingel: Intraindividual comparison of two extracorporeal LDL apheresis methods: Lipidfiltration and HELP. In: *Int J Artif Organs*. 25, 2002, S. 1180-8. PMID 12518963.
- [11] U. Julius, K. G. Parhofer, A. Heibges, S. Kurz, R. Klingel, H. C. Geiss: Dextran-Sulfate-Adsorption (DSA) of Atherosclerotic Lipoproteins from Whole Blood or Separated Plasma for Lipid-Apheresis - Comparison of Performance Characteristics with DALI and Lipidfiltration. In: *J Clin Apher*. 22, 2007, S. 215–223. PMID 17455220.
- [12] U. Julius, K. G. Parhofer, A. Heibges, S. Kurz, R. Klingel, H. C. Geiss: Dextran-Sulfate-Adsorption (DSA) of Atherosclerotic Lipoproteins from Whole Blood or Separated Plasma for Lipid-Apheresis - Comparison of Performance Characteristics with DALI and Lipidfiltration. In: *J Clin Apher*. 22, 2007, S. 215–223. PMID 17455220.
- [13] R. Nowack, G. Wiedemann: Pancytopenia with severe Thrombocytopenia in a patient treated with twice-weekly LDL-apheresis by polyacrylate adsorption from whole blood. In: *J Clin Apher*. 25, 2010, S. 77–80. PMID 20101676.
- [14] S. Schmaldienst, S. Banyai, T. M. Stulnig, G. Heinz, M. Jansen, W. H. Hörl, K. Derfler: Prospective randomised cross-over comparison of three LDL-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolemia. In: *Atherosclerosis*. 151, 2000, S. 493–499. PMID 10924726.
- [15] U. Julius, K. G. Parhofer, A. Heibges, S. Kurz, R. Klingel, H. C. Geiss: Dextran-Sulfate-Adsorption (DSA) of Atherosclerotic Lipoproteins from Whole Blood or Separated Plasma for Lipid-Apheresis - Comparison of Performance Characteristics with DALI and Lipidfiltration. In: *J Clin Apher*. 22, 2007, S. 215–223. PMID 17455220.
- [16] S. Banyai, J. Streicher, W. Strobl, H. Gabriel, M. Gottsauner-Wolf, M. Rohac, F. Weidinger, W. H. Hörl, K. Derfler: Therapeutic efficiency of lipoprotein (a) reduction by low-density lipoprotein immunoadsorption. In: *Metabolism*. 47, 1998, S. 1058–1064. PMID 9751233.
- [17] H. Borberg, A. Gackowski, V. Hombach, K. Oette, W. Stoffel: Treatment of familial hypercholesterolemia by means of specific immunoadsorption. In: *J Clin Apher*. 4, 1988, S. 59–65. PMID 3294230.
- [18] T. Bosch, B. Schmidt, W. Kleophas, V. Otto, W. Samtleben: LDL hemoperfusion – a new procedure for LDL-apheresis: biocompatibility results from a first pilot study in hypercholesterolemic atherosclerosis patients. In: *Artif Organs*. 21, 1997, S. 1060–1065. PMID 9335362.
- [19] M. Jansen, S. Banyai, S. Schmaldienst, A. Goldammer, M. Rohac, W. H. Hörl, K. Derfler: Direct adsorption of lipoproteins (DALI) from whole blood: first long-term clinical experience with a new LDL-apheresis system for the treatment of familial hypercholesterolemia. In: *Wien Klin Wochenschr*. 112, 2000, S. 61–69. PMID 10703153.
- [20] C. Otto, P. Kern, R. Bambauer, S. Kallert, P. Schwandt, K. G. Parhofer: Efficacy and safety of a new whole-blood low-density lipoprotein apheresis system (Liposorber D) in severe hypercholesterolemia. In: *Artif Organs*. 27, 2003, S. 1116–1122. PMID 14678426.
- [21] C. Otto, J. Berster, B. Otto, K. G. Parhofer: Effects of two whole blood systems (DALI and Liposorber D) for LDL apheresis on lipids and cardiovascular risk markers in severe hypercholesterolemia. In: *J Clin Apher*. 22, 2007, S. 301–305. PMID 17935245.
- [22] B. M. Schamberger, H. C. Geiss, M. M. Ritter, P. Schwandt, K. G. Parhofer: Influence of LDL apheresis on LDL subtypes in patients with coronary heart disease and severe hyperlipoproteinemia. In: *J Lipid Res*. 41, 2000, S. 727–733. PMID 10787433.
- [23] A. A. Kroon, W. R. Aegvaeren, T. van der Werf et al.: LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. In: *Circulation*. 15, 1996, S. 1826–1835. PMID 8635262.
- [24] P. Meier, E. Blanc: Long-term efficacy of lipoprotein apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. In: *Nephrol Dial Transplant*. 15, 2000, S. 738–740. PMID 10809830.
- [25] I. O. Opole, J. M. Belmont, A. Kumar, P. M. Moriarty: Effect of low-density lipoprotein apheresis on inflammatory and non-inflammatory high-density lipoprotein cholesterol. In: *Am J Cardiol*. 100, 2007, S. 1416–1418. PMID 17950800.
- [26] U. Julius, W. Metzler, J. Pietzsch, T. Faßbender, R. Klingel: Intraindividual comparison of two extracorporeal LDL apheresis methods: Lipidfiltration and HELP. In: *Int J Artif Organs*. 25, 2002, S. 1180-8. PMID 12518963.
- [27] C. Bergmark, A. Dewan, A. Orsoni et al.: A novel function of lipoprotein (a) as a preferential carrier of oxidized phospholipids in human plasma. In: *J Lipid Res*. 49, 2008, S. 2230–2239. PMID 18594118.
- [28] S. Kiechl, J. Willeit, M. Mayr et al.: Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity, and 10-Year Cardiovascular Outcomes. Prospective Results From the Bruneck Study. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 27, 2007, S. 1788–1795. PMID 17541022.
- [29] : Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). In: *Lancet*. 344, 1994, S. 1383–1389. PMID 7968073.
- [30] J. Leebmann, E. Roeseler, U. Julius, F. Heigl, R. Spitthoever, D. Heutling, P. Breitenberger, W. Maerz, W. Lehmacher, A. Heibges, R. Klingel: *Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study*. In: *Circulation*. Band 128, Nummer 24, Dezember 2013, S. 2567–2576, ISSN 1524-4539. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002432. PMID 24056686.

## 5 Text- und Bildquellen, Autoren und Lizenzen

### 5.1 Text

- **Lipidapherese** *Quelle:* <http://de.wikipedia.org/wiki/Lipidapherese?oldid=132142536> *Autoren:* Aka, Caligulaminus, VanGore, BWBot, Polarlys, MBq, CS99, Marcus Cyron, Der Lange, Ben Ben, Breitenberger, Kuebi, Complex, Alnilam, THWZ, Peter in s, Shisha-Tom, Howwi, Wilske, Aheibges, Ahokk, DerGraueWolf, GKepler, Krdbot, PaulBreitenberger, Wiesel55 und Anonyme: 10

### 5.2 Bilder

### 5.3 Inhaltslizenz

- Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0