

Therapeutische Hämapheresen

(selektive Verfahren mit
Plasmadifferentialtrennung)

Zusammenfassender Bericht
des Arbeitsausschusses
"Ärztliche Behandlung" des
Bundesausschusses der
Ärzte und Krankenkassen
über die Beratungen gemäß
§135 Abs.1 SGB V

25.07.2003

© Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des
Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen
Berichterstellung:
Kassenärztliche Bundesvereinigung
Dezernat 1
Herbert-Lewin-Str.3
50931 Köln
Tel.: 0221 4005 328

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | Kurzzusammenfassung /Abstract | 8 |
| 2. | Abkürzungen..... | 11 |
| 3. | Aufgabenstellung, Überprüfungsverfahren..... | 13 |
| 4. | Formaler Ablauf der Beratung..... | 14 |
| 4.1. | Antragsstellung | 14 |
| 4.2. | Antragsbegründung | 14 |
| 4.3. | Prioritätenfestlegung durch den Arbeitsausschuss | 15 |
| 4.4. | Veröffentlichung des Beratungsthemas | 15 |
| 4.5. | Fragenkatalog..... | 16 |
| 4.6. | Eingegangene Stellungnahmen..... | 16 |
| 4.7. | Beratung im Arbeitsausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur | 19 |
| 4.8. | Zeitlicher Beratungsverlauf | 19 |
| 4.9. | Beschlussfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung | 20 |
| 5. | Informationsgewinnung und -bewertung..... | 21 |
| 6. | Allgemeiner Hintergrund zu den verschiedenen Hämaphereseverfahren..... | 24 |
| 6.1. | Definition und Abgrenzung | 24 |
| 6.2. | Gliederung der Hämaphereseverfahren..... | 26 |
| 6.3. | Technik der Hämaphereseverfahren | 26 |
| 6.3.1. | Primärseparation..... | 26 |
| 6.3.2. | Plasmaseparationsverfahren | 27 |
| 6.3.3. | Zytapheresen..... | 28 |
| 6.3.4. | Immunadsorption | 29 |
| 6.4. | Mögliche Wirkmechanismen der therapeutischen Hämapherese..... | 30 |
| 6.5. | Risiken/Nebenwirkungen bei der Hämapherese..... | 30 |
| 6.6. | Offene Fragen und Besonderheiten des Wirksamkeitsnachweises bei therapeutischen Hämapheresen | 31 |
| 7. | Indikationen der Beratung / Abgrenzung des Beratungsthemas..... | 33 |
| 7.1. | Eingrenzung des Beratungsthemas | 33 |
| 7.2. | Eingrenzung auf selektive und semi-selektive Hämapherese-Verfahren.... | 33 |
| 7.3. | Eingrenzung der indikationsbezogenen Beratung | 33 |
| 8. | Altersabhängige Makuladegeneration | 38 |
| 8.1. | Hintergrund | 38 |
| 8.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 41 |
| 8.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 46 |
| 9. | Endokrine Orbitopathie | 47 |
| 9.1. | Hintergrund | 47 |
| 9.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 49 |
| 9.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 52 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 10. | Diabetische Retinopathie | 53 |
| 10.1. | Hintergrund | 53 |
| 10.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 55 |
| 10.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 57 |
| 11. | Uveales Effusionssyndrom | 58 |
| 12. | Akutes Guillain-Barré-Syndrom | 59 |
| 12.1. | Hintergrund | 59 |
| 12.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 61 |
| 12.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 65 |
| 13. | Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis (CIDP) | 66 |
| 13.1. | Hintergrund | 66 |
| 13.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 67 |
| 13.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 68 |
| 14. | Myasthenia gravis | 69 |
| 14.1. | Hintergrund | 69 |
| 14.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 74 |
| 14.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 80 |
| 15. | Systemischer Lupus Erythematoses (SLE) | 81 |
| 15.1. | Hintergrund | 81 |
| 15.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 86 |
| 15.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 90 |
| 16. | Antiphospholipid-Syndrom | 91 |
| 16.1. | Hintergrund | 91 |
| 16.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 92 |
| 16.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 94 |
| 17. | Rheumatoide Arthritis | 95 |
| 17.1. | Hintergrund | 95 |
| 17.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 99 |
| 17.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 106 |
| 18. | Hemmkörperhämophilie | 109 |
| 18.1. | Hintergrund | 109 |
| 18.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 110 |
| 18.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 113 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 19. | Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) und Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)..... | 116 |
| 19.1. | Hintergrund | 116 |
| 19.2. | Bewertung der aktuellen wissenschaftlichen Unterlagen und Stellungnahmen | 118 |
| 19.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 119 |
| 20. | Immun-Thrombozytopenische Purpura (ITP)..... | 120 |
| 20.1. | Hintergrund | 120 |
| 20.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 121 |
| 20.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 126 |
| 21. | Glomerulonephritis | 127 |
| 21.1. | Hintergrund | 127 |
| 21.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 128 |
| 21.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 129 |
| 22. | HLA-Sensibilisierung bei Nierentransplantation..... | 130 |
| 22.1. | Hintergrund | 130 |
| 22.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 131 |
| 22.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 134 |
| 23. | Idiopathische dilatative Kardiomyopathie | 135 |
| 23.1. | Hintergrund | 135 |
| 23.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 136 |
| 23.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 138 |
| 24. | Tinnitus und Hörsturz..... | 139 |
| 24.1. | Hintergrund | 139 |
| 24.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 142 |
| 24.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 143 |
| 25. | Diabetischer Fuß..... | 144 |
| 25.1. | Hintergrund | 144 |
| 25.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 145 |
| 25.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 146 |
| 26. | Bullöses Pemphigoid/Pemphigus Vulgaris | 147 |
| 26.1. | Hintergrund | 147 |
| 26.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 147 |
| 26.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 147 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 27. | LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien..... | 148 |
| 27.1. | Hintergrund: Zur LDL-Apherese allgemein | 148 |
| 27.2. | Hintergrund: Zur Familiären Hypercholesterinämie und anderen Formen der Hypercholesterinämie | 151 |
| 27.3. | Auswertung der Unterlagen..... | 159 |
| 27.4. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 174 |
| 28. | LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein(a)-Erhöhung (Hyper-Lp(a)ämie) | 175 |
| 28.1. | Hintergrund | 175 |
| 28.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 177 |
| 28.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 180 |
| 29. | LDL-Apherese zur Sekundärprävention der Koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung | 181 |
| 30. | LDL-Apherese zur Prävention und Therapie der Transplantatvaskulopathie..... | 182 |
| 30.1. | Hintergrund | 182 |
| 30.2. | Auswertung der Unterlagen..... | 183 |
| 30.3. | Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit | 184 |
| 31. | Zusammenfassung..... | 185 |
| 32. | Anhang | 188 |
| 32.1. | Literaturrecherche | 188 |
| 32.2. | Gesamt-Literaturliste | 197 |
| 32.3. | Standardisierter Auswertungsbogen..... | 317 |
| 32.4. | Allgemeine Unterlagen des Ausschusses zu Hämaapheresen..... | 318 |
| 32.5. | Stellungnahmen | 319 |
| 32.6. | Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinie) | 321 |
| 32.7. | Übersicht über die beratenen Indikationen..... | 324 |
| 32.8. | Altersabhängige Makuladegeneration (AMD) | 325 |
| 32.9. | Endokrine Orbitopathie | 341 |
| 32.10. | Diabetische Retinopathie..... | 348 |
| 32.11. | Uveales Effusionssyndrom..... | 353 |
| 32.12. | Akutes Guillain-Barré-Syndrom | 354 |
| 32.13. | Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis..... | 381 |
| 32.14. | Myasthenia gravis | 386 |
| 32.15. | Systemischer Lupus Erythematoses | 424 |
| 32.16. | Antiphospholipidsyndrom..... | 457 |
| 32.17. | Rheumatoide Arthritis | 466 |
| 32.18. | Hemmkörperhämophilie | 493 |
| 32.19. | Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)/ Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)..... | 513 |
| 32.20. | Immun-Thrombozytopenische Purpura (ITP) | 523 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 32.21. | Glomerulonephritis..... | 539 |
| 32.22. | HLA-Sensibilisierung bei Nierentransplantation..... | 558 |
| 32.23. | Dilatative Kardiomyopathie..... | 579 |
| 32.24. | Tinnitus, Hörsturz..... | 601 |
| 32.25. | Diabetischer Fuß..... | 619 |
| 32.26. | Bullöses Pemphigoid/Pemphigus Vulgaris | 627 |
| 32.27. | LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien | 628 |
| 32.28. | LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein(a)-Erhöhung (Hyper-Lp(a)ämie) | 685 |
| 32.29. | LDL-Apherese zur Sekundärprävention der Koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung | 697 |
| 32.30. | LDL-Apherese zur Prävention und Therapie der Transplantatvaskulopathie | 698 |
| 32.31. | Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen) | 709 |
| 32.32. | Veröffentlichung der Ankündigung der Beratung im Deutschen Ärzteblatt | 712 |
| 32.33. | Fragenkatalog..... | 713 |
| 32.34. | Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen..... | 715 |
| 32.35. | Beschlussbegründung und Zusammenfassung zum Beratungsthema der Therapeutischen Apheresen..... | 719 |
| 32.36. | Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger | 722 |
| 32.37. | Veröffentlichung des Beschlusses im Deutschen Ärzteblatt..... | 723 |

1. Kurzzusammenfassung /Abstract

Therapeutische Hämapheresen (synonym: Apheresen) sind Verfahren der extrakorporalen Blutreinigung, bei denen bestimmte Bestandteile des Blutes entfernt werden. Sie sind bisher, bis auf die LDL-Elimination, nicht durch den Bundesausschuss für die vertragsärztliche Versorgung anerkannt. Die Überprüfung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Therapeutischen Hämapheresen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V beruht auf einem Antrag des AOK Bundesverbandes vom 13.09.2001. Das Beratungsthema wurde vom Bundesausschuss im Oktober 2001 veröffentlicht. Die detaillierte indikationsbezogene Beratung erfolgte vom März 2002 bis März 2003.

Beratung im Ausschuss: Die Beratung wurde eingegrenzt auf die selektiven Apherese-Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung, insbesondere die Immunadsorption, sowie die Aphereseverfahren zur LDL-Apherese, und erfolgte indikationsbezogen (s. Kap.7.3) unter Einbeziehung der insgesamt achtundzwanzig eingegangenen Stellungnahmen und einer umfassenden Recherche und Aufarbeitung wissenschaftlicher Veröffentlichungen.

Ergebnis der Überprüfung gemäß § 135 Abs.1 SGB V

(1) Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der seit 1991 in der vertragsärztlichen Versorgung anerkannten LDL-Apherese bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und therapierefraktärer heterozygoter Ausprägung werden aufgrund der erneuten Überprüfung (unter bestimmtem Voraussetzungen) bestätigt.

(2) Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Immunapherese mittels Adsorbensäulen mit an Silikat gebundenem Staphylokokkenprotein-A wird anerkannt für Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine mindestens sechsmonatige Behandlung mit mindestens drei Basistherapeutika (eines davon Methotrexat) in adäquater Dosierung und darüber hinaus auf die Behandlung mit Biologika (TNF-alpha-Inhibitoren und/oder Interleukin-1-Inhibitoren) nicht angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation gegen diese Arzneimittel besteht.

(3) Für alle anderen Anwendungsindikationen (s. Kap.7.3) hat die Überprüfung gemäß § 135 Abs.1 SGB V erbracht, dass der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit dieser Therapie, - auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden - nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht valide belegt ist, sodass eine Anerkennung für die vertragsärztliche Versorgung nicht ausgesprochen werden kann.

Beschlussfassung des Bundesausschusses

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zu den Therapeutischen Hämapheresen fanden am 24.März 2003 im Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen statt. Der Bundesausschuss beschloss eine Neuformulierung der Richtlinien zur LDL-Apherese unter gleichzeitiger Aufnahme von Bestimmungen zur Durchführung der Immunapherese bei aktiver, therapierefraktärer rheumatoider Arthritis. (BUB-Richtlinien, Anlage A, Nr. 1, „Richtlinien zur Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren“) Der vom Bundesministerium für Gesundheit nicht beanstandete Beschluss wurde am 08.07.2003 im Bundesanzeiger (siehe Anhang 32.34) und am 25.07.2003 im Deutschen Ärzteblatt bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 09.07.2003 Kraft.

Abstract

Therapeutic Haemapheresis (Selective Procedures of differential Plasma Separation) – an HTA Report of the Federal Standing Committee of Physicians and Sickness Funds, March 2003

In Germany, the “Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen“ (Federal Standing Committee of Physicians and Sickness Funds, FSCPSF), one of the self-governing bodies for regulation of ambulatory health care, according to its legal mandate has to decide on the effectiveness, medical necessity and favourable cost-outcome-relationship of medical benefits as prerequisite for reimbursement within the statutory health insurance system. The result of each review process is published as a Health Technology Assessment like the following report.

Therapeutic hemapheresis (synonymous: apheresis) is a procedure of extracorporeal blood separation, whereby certain blood components can be selectively removed. With the exception of LDL elimination, up to now hemaphereses have not been approved by the “Federal Standing Committee of Physicians and Sickness Funds” (FSCPSF) for provision in ambulatory health care as reimbursed by statutory health insurance. As requested by the federal association of AOK (“Allgemeine Ortskrankenkasse”, a major statutory sickness fund) on 13.09.2001, the effectiveness, medical necessity and cost-outcome-relationship of therapeutic hemaphereses was reviewed according to federal law (SGB V, § 135 [1]). In October 2001, the topic of the review was published by the FSCPSF. From March 2002 to March 2003, the detailed review process took place according to specified indications.

Review Process of the FSCPSF: Only procedures of selective apheresis with differential plasma separation, especially immune adsorption, and LDL-apheresis were reviewed according to specified indications. There were 28 written statements on these topics received from scientific and patients’ associations, which were integrated into the review process in the course of comprehensive literature search and appraisal of scientific publications.

Result of the Review according to SGB V § 135 [1]

(1) The effectiveness, medical necessity and favourable cost-outcome-relationship of LDL-apheresis in patients suffering from severe familial homozygote hypercholesterolemia and treatment-refractory heterozygote hypercholesterolemia, which has been acknowledged as benefit in statutory health insurance care since 1991, was reconfirmed in this review, subject to certain preconditions.

(2) The effectiveness, medical necessity and favourable cost-outcome-relationship of immune apheresis using adsorber columns with highly purified Staphylococcal protein A bound to silica matrix is acknowledged for patients suffering from acutely active rheumatoid arthritis, who did neither respond to a treatment with at least three different disease-modifying antirheumatic drugs (one of which methotrexate) in adequate dosage for at least 6 months nor to administration of biological antirheumatic response modifiers (TNF-alpha inhibitors and/or interleukin1 inhibitors), or in whom a contraindication against any of the aforementioned drugs existed.

(3) For all other apheresis indications (see chapter 7.3), the Review according to SGB V § 135 [1] did not confirm that the effectiveness, medical necessity and favourable cost-outcome-relationship of these therapeutic procedures – as compared to methods already paid for by sickness funds – could be taken for granted on a valid

basis according to the current state of scientific knowledge. Thus, for all other indications apheresis cannot be acknowledged as benefit in statutory health insurance care.

Final Decision Making and Directive by the FSCPSF

The final consultation and decision making process regarding appraisal of therapeutic hemapheresis took place on 24.03.2003 in the FSCPSF. The FSCPSF decided on a restatement of its directive on LDL-apheresis while adding the essential assignments for carrying out immune apheresis in acutely active, treatment-refractory rheumatoid arthritis (Directive: BUB-Richtlinien, Anlage A, Nr. 1, "Richtlinien zur Durchführung der Apherese als extrakorporales Hämotherapieverfahren", i.e. "Directive for Performance of Apheresis as Extracorporeal Hemotherapy Procedure"). This directive was not objected to by the German Ministry of Health and, therefore, was published on 08 July 2003 in the Federal Register of Germany ("Bundesanzeiger") and on 25 July 2003 in the Journal of the German Medical Association ("Deutsches Ärzteblatt"). On 09 July 2003, the directive was put into force.

2. Abkürzungen

| | |
|----------|---|
| ACL | gegen Cardiolipin gerichtete Autoantikörper |
| ACR | American College of Rheumatology |
| AG | Arbeitsgruppe |
| AK | Antikörper |
| AHCPR | Agency for Health Care Policy and Research |
| AMD | altersabhängigen Makuladegeneration |
| APS | Antiphospholipid-Syndrom |
| ARA | American Rheumatology Association |
| ASFA | American Society of Apheresis |
| BMBF | Bundesministerium für Bildung und Forschung |
| BMFT | Bundesministerium für Forschung und Technologie, Vorgänger des BMBF |
| BU | Bethesda Unit |
| BuA | Bundesausschuss |
| CMS | Center for Medicare and Medicaid Services |
| BV | Berufsverband |
| DFPP | Doppel-Filtrations-Plasmapherese |
| DG | Deutsche Gesellschaft |
| DGTI | Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab bzw. Evidence Based Medicine |
| ETDRS | Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FH | Familiäre Hypercholesterinämie |
| FFP | Fresh Frozen Plasma |
| GBS | Guillain-Barré-Syndrom |
| GOÄ | Gebührenordnung Ärzte |
| H.E.L.P. | Heparin-gestützte extrakorporale Lipoprotein-Präzipitation |
| HLA | Human Leukocyte Antigen |
| HTA | Health Technology Assessment |
| HUS | Hämolytisch-urämisches Syndrom |
| IA | Immunadsorption |
| INAHTA | International Network of Agencies for Health Technology Assessment |
| ITP | Immun-Thrombopenische Purpura, früher idiopathische thrombopenische Purpura |
| ITT | Intent To Treat |
| LAK | Lupusantikoagulans |
| LPSG | Lupus Plasmapheresis Study Group |
| MDF | Membran-Differential-Filtration |
| MDK | Medizinischer Dienst der Krankenkassen |
| MHC | Major Histocompatibility Complex |
| MTX | Methotrexat |
| NGC | National Guideline Clearinghouse |
| PAIA | Protein A-Immunadsorption |
| PE | Plasma Exchange (Plasma-Austausch) |
| PP | Plasmapherese bzw. per protocol |
| PPF | Plasma-Protein-Fraktion |
| RCT | Randomised Controlled Trial |
| RF | Rheuma-Faktor |

| | |
|-----|--|
| SLE | Systemischer Lupus Erythematoses |
| SN | Stellungnahme |
| TTP | thrombotisch-thrombozytopenische Purpura |

3. Aufgabenstellung, Überprüfungsverfahren

Die gesetzliche Regelung in § 135 Abs.1 SGB V sieht vor, dass „neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen nur abgerechnet werden dürfen, wenn der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in Richtlinien nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr.5 SGB V Empfehlungen abgegeben hat über

1. die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der Methode,
2. die notwendige Qualifikation der Ärzte sowie die apparativen Anforderungen, um eine sachgerechte Anwendung der neuen Methode zu sichern und
3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztlichen Behandlungen.

Seit Inkrafttreten des 2. GKV-Neuordnungsgesetzes zum 01.07.1997 hat der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen durch die Neufassung des § 135 Abs.1 SGB V den erweiterten gesetzlichen Auftrag, auch bereits bisher anerkannte (vergütete) GKV-Leistungen dahingehend zu überprüfen, ob nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der medizinische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit anerkannt wird. In Reaktion auf diesen erweiterten gesetzlichen Auftrag hat der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen den bisherigen NUB-Arbeitsausschuss durch den Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ abgelöst und für die Beratungen gem. § 135 Abs.1 SGB V die am 01.10.1997 im Bundesanzeiger vom 31.12.1997, Seite 1532 veröffentlichten Verfahrensrichtlinien beschlossen, die am 01.01.1998 in Kraft getreten sind. Die Verfahrensrichtlinien legen den Ablauf der Beratungen des Arbeitsausschusses fest, beschreiben die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sehen als Basis für die Entscheidungen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen eine Beurteilung der Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

Diese Verfahrensrichtlinien zur Überprüfung ärztlicher Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden wurden entsprechend dem Auftrag des Bundesausschusses im Jahr 1999 überprüft, inhaltlich überarbeitet (redaktionelle Korrekturen, Ergänzungen) und sind in ihrer Neufassung als „Richtlinien zur Überprüfung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs.1 SGB V (BUB-Richtlinien)“ durch Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 22. März 2000 in Kraft gesetzt worden (siehe Anhang 32.31.).

4. Formaler Ablauf der Beratung

4.1. Antragsstellung

Gemäß 2.2. der Verfahrensrichtlinie ist zur Beratung nach § 135 Abs. 1 SGB V ein Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen im Arbeitsausschuss zu stellen.

Die Beratung der Apheresen geht auf einen Antrag des AOK-Bundesverbandes zurück. Der ordnungsgemäße Beratungsantrag und die Begründung zu diesem Antrag wurden in der 41. Sitzung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ am 27.09.2001 schriftlich in den Ausschuss eingebracht.

(Anhang 32.31: Beratungsantrag des AOK Bundesverbandes vom 13.09.2001)

4.2. Antragsbegründung

Gemäß 2.3 der Verfahrensrichtlinie sind die Anträge schriftlich zu begründen. Die Begründung wurde mit der Antragstellung vorgelegt.

In der Antragsbegründung hat der AOK Bundesverband u.a. vorgetragen:

Bisher ist nur die LDL-Elimination bei Hypercholesterinämie Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung. Das Indikationsspektrum der therapeutischen Hämapheresese hat sich in den letzten Jahren allerdings erheblich erweitert. Das Konzept der Immunadsorptionstherapie basiert auf dem Prinzip der irreversiblen oder reversiblen Bindung zirkulierender Immunglobuline an bestimmte Adsorptionsliganden. Das Plasma wird nach der Separation über spezielle Adsorbersäulen geleitet und anschließend zusammen mit den Blutzellbestandteilen wieder rückfundiert. Pathogene zirkulierende Immunkomplexe sollen durch die Immunadsorption entfernt werden. Darüber hinaus werden sie durch die gleichzeitige Elimination des Antikörpers und auch des Antigens in ihrer Struktur und damit Pathogenität modifiziert. Die benutzten Immunadsorber variieren ja nach Herstellerfirma und Indikation. Neben der Immunadsorption kommen auch andere Methoden der Hämapheresen zum Einsatz.

Detaillierte Angaben zu Nutzen, Notwendigkeit und ggf. Wirtschaftlichkeit sind den beigefügten Stellungnahmen des Medizinischen Dienstes bzw. der beigefügten Fachliteratur zu entnehmen. Derzeit werden nach unserem Informationsstand diese Verfahren bei folgenden Indikationen eingesetzt:

- *Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren bei Hämophilie*
- *Systemischer Lupus erythematodes*
- *Myasthenia gravis*
- *Immunthrombopenie in der Schwangerschaft*
- *Idiopathische dilatative Kardiomyopathie*
- *Rheumatoide Arthritis*
- *Antiphospholipidsyndrom*
- *Diabetischer Fuß*
- *Altersabhängige Makuladegeneration*

- *Schweres Guillain-Barré-Syndrom*
- *Maligner Exophthalmus*
- *Tinnitus, Hörsturz u.a.*

4.3. Prioritätenfestlegung durch den Arbeitsausschuss

Gemäß Punkt 4 der Verfahrensrichtlinie legt der Arbeitsausschuss fest, welche zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden.

In der Antragsbegründung hat der AOK-Bundesverband hierzu vorgetragen:

Es handelt sich bei den aufgeführten Therapien um eingreifende Verfahren, die von den Anwendern als den herkömmlichen Therapieansätzen in bestimmten Fällen eindeutig überlegen dargestellt werden. Die Kosten pro Patient und Behandlungszyklus bewegen sich im fünfstelligen DM-Bereich. Die indikationsbezogene Bewertung von Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit dieser Verfahren ist deshalb erforderlich.

Die Prioritätenfestlegung hat in der 41. Ausschusssitzung am 27.09.2001 stattgefunden. Der Ausschuss hat in dieser Sitzung weitere Themen, darunter auch die Hämaphresen benannt, die prioritär beraten werden sollen und deswegen sobald als möglich als Beratungsthemen veröffentlicht werden.

4.4. Veröffentlichung des Beratungsthemas

Gemäß Punkt 5 der Verfahrensrichtlinie veröffentlicht der Arbeitsausschuss diejenigen Methoden, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Mit der Veröffentlichung wird den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaft der jeweiligen Therapie- richtung, sachverständigen Einzelpersonen, Patientenorganisationen, der med. Geräteindustrie usw. Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Das heißt, mit der Veröffentlichung sind sie aufgerufen, sich hierzu zu äußern.

Mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger, vor allem aber im Ärzteblatt, das allen Ärzten in der Bundesrepublik Deutschland zugeht und als amtliches Veröffentlichungsblatt für die Beschlüsse der Selbstverwaltung genutzt wird, sind die aktuell vom Bundesausschuss aufgerufenen Beratungsthemen allgemein bekannt. Damit obliegt es den Dachverbänden der Ärztesgesellschaften oder anderen Sachverständigengruppen, sich zu Wort zu melden und alle relevanten Unterlagen einzureichen, die den Nutzen, die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der betreffenden Methode belegen können.

Das Beratungsthema "Apheresen" wurde am 06.10.2001 als prioritäres Beratungsthema im Bundesanzeiger und am 12.10.2001 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht.

(Anhang 32.32: Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt 98(41) vom 12.10.2001)

4.5. Fragenkatalog

Der Arbeitsausschuss gibt zu jedem Beratungsthema einen speziellen Fragenkatalog vor, der zur Strukturierung der Stellungnahmen in Ausrichtung auf die Fragestellungen des Ausschusses dient. Unabhängig davon steht es den Stellungnehmenden frei, über den Fragenkatalog hinaus in freier Form zusätzliche Aspekte darzustellen. Der Ausschuss weist jedoch generell darauf hin, dass die Sachverständigenaussagen zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit durch beizufügende wissenschaftliche Veröffentlichungen zu belegen sind.

Der vom Arbeitsausschuss einvernehmlich in der 41. Sitzung am 27.09.2001 abgestimmte Fragenkatalog wurde allen zugeschickt, die der Geschäftsführung mitteilen, dass sie eine Stellungnahme abgeben wollten.

(Anhang 32.33.: Fragenkatalog des Arbeitsausschusses)

4.6. Eingegangene Stellungnahmen

Aufgrund der Veröffentlichung des Beratungsthemas sind eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen, die teilweise durch spätere Schriftsätze ergänzt wurden. In der Tabelle ist i.d.R. ausschließlich das Datum des jeweiligen Hauptdokuments wiedergegeben. Alle Stellungnahmen, ebenso alle diesbezüglichen, ergänzenden, späteren Schriftsätze der Stellungnehmenden, wurden den Ausschussmitgliedern vorgelegt und in die Bewertung einbezogen.

| | Institution | Datum der Stellungnahmen |
|----|--|--------------------------|
| 1. | Apherese Forschungsinstitut, Herr Prof. Klingel, Herr Prof. Koch, Köln | 31.01.02 |
| 2. | Apherese Technologies Inc., Herr Cornish, Palm Harbor USA | 14.02.02 |
| 3. | Arbeitsgemeinschaft für Neurologische Intensivmedizin (ANIM) Herr Prof. Haupt, Köln | 05.12.01 |
| 4. | B. Braun Melsungen AG Herr Dr. Bertrams, Hr. Dr. Flechsenhar | 07.01.02 |
| 5. | BV der Augenärzte (BVA) und der Deutschen ophthalmologischen Gesell- schaft (DOG), Herr Prof. Bertram, Herr Prof. Kampik, Düsseldorf | 10.01.02 |
| 6. | BV Deutscher Neurologen, Herr Prof. Hagenah, Rotenburg | 11.12.01 |
| 7. | BV Deutscher Rheumatologen, Herr Dr. Edelmann, Bad Aibling | 03.12.01 |
| 8. | BV Medizintechnologie (BVMed), Berlin Hr. Schmitt Mitglieder des Fachbereichs | 02.2002 |

4. Formaler Ablauf der Beratung

| | Institution | Datum der Stellungnahmen |
|-----|--|---|
| | "Therapeutische Apherese": - Affina Immuntechnik - B.Braun Melsungen - DIAMED Medizintechnik - Edwards Lifescience Germany - Fresenius HemoCare (Prosorba) - Hospal-Medizintechnik - Ingenieurbüro für Medizintechnik - PlasmaSelect - TERAKLIN ergänzende Stellungnahme Fresenius | 11.9.2002 (s.u.) und 5.März 2003 |
| 9. | Charité Frau Prof. Steinhagen-Thiessen et al. Berlin | 27.03.02 |
| 10. | Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie, Herr Prof. Kühn, Karlsruhe | 17.01.02 |
| 11. | Deutsche Diabetes Gesellschaft, Ar- beitsgemeinschaft Diabetischer Fuß, Herr Prof. Spraul, Herr Prof. Chantelau, Rheine | 22.11.01 |
| 12. | Deutsche Dialyse Gesellschaft nieder- gelassener Ärzte, Frau Greschus Wuppertal | 28.12.01 |
| 13. | Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Herr Prof. Creutzig, Hannover | 27.12.01 |
| 14. | Deutsche Gesellschaft für HNO- Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Herr Prof. Zenner, Tübingen BV HNO, Frau Burghard, Neumünster, schließt sich der Stellung- nahme an | 30.10.01 05.12.01 |
| 15. | Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Herr Prof. Schmaltz, Essen | 23.11.01 |
| 16. | Deutsche Gesellschaft für Rheumatolo- gie, Herr Prof. Burmester, Berlin | 01.12.01 ergänzend: 8.10.2002 (s.u.) |
| 17. | Deutsche Gesellschaft für Transfusi- onsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Frau Prof. Blauhut, 17.01.02 Stellungnahme durch: Herrn PD Dr. Mansouri Teleghani, Bern (CH) BDT Berufsverband Deutscher Trans- fusionsmediziner schließt sich der Stel- lungnahme der DGTI an | 20.11.01 13.09.02 |
| 18. | Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und deren Folgerkrankungen (DGFF), Herr Prof. Schwandt, | 05.01.2002 |

4. Formaler Ablauf der Beratung

| | Institution | Datum der Stellungnahmen |
|-----|--|---------------------------------|
| | München | |
| 19. | Deutsche Hämophiliegesellschaft, Ärztlicher Beirat, Frau Prof. Scharrer, Frankfurt am Main | 29.11.01 |
| 20. | Deutsche Rheuma-Liga Saar e.V., Herr Dausend, Freisen | 20.11.01 |
| 21. | Deutsches Hämapherese Zentrum, Herr Prof. Borberg, Köln | 29.11.01 |
| 22. | Herzzentrum Duisburg Herr Dr. Braun | 04.03.02 |
| 23. | Innere Medizin/Kardiologie Herr Dr. Gittinger, Duisburg | 14.12.01 |
| 24. | Klinikum der Universität München Institut für Klinische Chemie Herr Prof. Seidel, München | 15.11.01 |
| 25. | Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft, Frau Winkler-Rohlfing, Wuppertal | 12.2001 |
| 26. | Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin Herr Dr. Brackmann, Bonn | 12.12.01 |
| 27. | Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Medizinische Poliklinik Herr Prof. Vetter, Frau Dr. Zeiter, Bonn | 22.11.01 |
| 28. | Zentrum für Augenheilkunde der Universität Köln Herr Prof. Brunner, Köln | 23.01.02 |

Ergänzende Stellungnahmen auf Anforderung des Ausschusses:

| | Institution | Datum |
|--|---|--------------|
| | Fresenius HemoCare Hr. Hepper, Fr. Nesphital Oberursel | 11.09.02 |
| | Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Herr Prof. Burmester Berlin | 08.10.02 |

4.7. Beratung im Arbeitsausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur

Alle Unterlagen unter Einbeziehung der Stellungnahmen und der maßgeblichen Literatur wurden an die Mitglieder des Arbeitsausschusses verschickt oder als Tischvorlage ausgehändigt.

Für die Bearbeitung des Themas wurde eine ärztliche Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassen- und Ärzteseite zusammensetzte. Die Stellungnahmen und die wissenschaftliche Literatur wurden indikationsbezogen ausgewertet und im Berichterstattersystem dem Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ vorgetragen. Dies erfolgte in Form eines einführenden Vortrages und anschließender Darstellung der Auswertung der wesentlichen Einzelstudien und der zusammenfassenden Bewertung der publizierten Übersichtsarbeiten.

In seiner Diskussion hat der Ausschuss nicht nur die Stellungnahmen, sondern insbesondere auch die maßgebliche wissenschaftliche Literatur analysiert, ausführlich diskutiert und bewertet und abwägend in seine Entscheidung einbezogen.

Ablauf, Inhalt und Ergebnis seiner Beratungen hat der Arbeitsausschuss in dem hier vorliegenden, umfassenden Abschlussbericht zusammengefasst und einvernehmlich verabschiedet.

4.8. Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung des Arbeitsausschusses | Datum | Beratungsgegenstand |
|--------------------------------|----------|--|
| 41 | 27.09.01 | Festlegung der Therapeutischen Hämapheresen als prioritär zu beratendes Thema, Konsentierung des Fragenkataloges |
| 46 | 14.03.02 | Einführungsvortrag zur gesamten Thematik Altersabhängige Makuladegeneration Endokrine Orbitopathie Diabetische Retinopathie |
| 47 | 18.04.02 | Altersabhängige Makuladegeneration Endokrine Orbitopathie Diabetische Retinopathie Systemischer Lupus Erythematodes |
| 48 | 23.05.02 | Systemischer Lupus Erythematodes Dilatative Kardiomyopathie |
| 50 | 27.06.02 | Dilatative Kardiomyopathie Rheumatoide Arthritis Antiphospholipidsyndrom |
| 51 | 25.07.02 | Rheumatoide Arthritis Antiphospholipidsyndrom akutes Guillain-Barré-Syndrom |
| 52 | 29.08.02 | Myasthenia gravis Familiäre Hypercholesterinämie/ andere Hypercholesterinämien akutes Guillain-Barré-Syndrom |
| 53 | 19.09.02 | Isolierte Lp(a)-Erhöhung |
| 54 | 17.10.02 | Isolierte Lp(a)-Erhöhung Hemmkörperhämophilie chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis (CIDP) Uveales Effusionssyndrom |

| | | |
|----|--------------|---|
| | | LDL-Apherese: Verfahrensspezifische Betrachtung LDL-Apherese: Zur Validität der Outcomeparameter |
| 55 | 28.11.02 | Hemmkörperhämophilie chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis (CIDP) Familiäre Hypercholesterinämie/ andere Hypercholesterinämien LDL-Apherese: Verfahrensspezifische Betrachtung LDL-Apherese: Zur Validität der Outcomeparameter LDL-Apherese zur Therapie und Prävention der Transplantatvaskulopathie Myasthenia gravis Tinnitus / Hörsturz Diabetischer Fuß Glomerulonephritis HLA-Sensibilisierung bei Nierentransplantation Rheumatoide Arthritis Systemischer Lupus Erythematoses Antiphospholipid-Syndrom Ergebnisse der Leitlinienrecherche der ÄZQ Bullöses Pemphigoid/ Pemphigus vulgaris |
| 56 | 17.12.02 | LDL-Apherese zur Therapie und Prävention der Transplantatvaskulopathie Tinnitus / Hörsturz Diabetischer Fuß Glomerulonephritis HLA-Sensibilisierung bei Nierentransplantation Immunthrombopenische Purpura (ITP) |
| 57 | 30.01.03 | Immunthrombopenische Purpura (ITP) Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)/ thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) Hemmkörper-Hämophilie LDL-Apherese Rheumatoide Arthritis Apherese bei altersabhängiger Makuladegeneration (Ergänzung) Apherese bei Hörsturz (Ergänzung) Apherese bei dilatativer Kardiomyopathie (Ergänzung) |
| 58 | 20.02.03 | Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)/ thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) LDL-Apherese Rheumatoide Arthritis Zusammenfassung für die Beschlussvorlage |
| | 24.03.03 | Beschluss des Bundesausschusses |
| | 08./09.07.03 | Veröffentlichung im Bundesanzeiger / Inkrafttreten |
| | 25.07.03 | Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt |

4.9. Beschlussfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zu den theapeutischen Hämapheresen fanden am 24.03.03 im Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen statt. Der Bundesausschuss beschloss eine Neuformulierung der Richtlinien zur LDL-Apherese unter gleichzeitiger Aufnahme von Bestimmungen zur Durchführung der Immunapherese bei aktiver, therapierefraktärer rheumatoider Arthritis. (BUB-Richtlinien, Anlage A, Nr. 1, „Richtlinien zur Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren“). Der vom Bundesministerium für Gesundheit nicht beanstandete Beschluss wurde am 08.07.2003 im Bundesanzeiger (Anhang 32.35) und im Deutschen Ärzteblatt am 25.07.2003 bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 09.07.2003 in Kraft.

5. Informationsgewinnung und -bewertung

Informationsgewinnung

Die Informationsrecherche des Ausschusses zielt bei der Vorbereitung jeden Beratungsthemas darauf ab, systematisch und umfassend den derzeit relevanten medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstand zu einer Methode festzustellen und in die Beratung des Ausschusses mit einzubeziehen.

Dazu werden zunächst über den Weg der Veröffentlichung aktuelle Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Über die so gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen hinaus führt der Ausschuss eine umfassende eigene Literaturrecherche durch.

Ziel der themenbezogenen Recherche ist insbesondere die Identifikation von kontrollierten Studien, sonstigen klinischen Studien, systematischen Übersichtsarbeiten (Systematic Reviews), sonstigen Übersichtsarbeiten, Leitlinien, Angemessenheitskriterien (Appropriateness Criteria) und Health Technology Assessments (HTA-Gutachten).

1. Stellungnahmen

Sowohl die in den eingegangenen Stellungnahmen vertretenen Auffassungen als auch die in den Stellungnahmen benannte Literatur gingen in die Verfahrensbewertung ein. In den Stellungnahmen angeführte klinische Studien wurden im Einzelnen analysiert. Jede Mitteilung an den Arbeitsausschuss, auch solche, die nicht als Stellungnahme deklariert waren, wurden in die Auswertung einbezogen.

2. Datenbanken

In folgenden Datenbanken wurde recherchiert: Medline, Embase, Amed, Cochrane Library. Über die Projektdatenbank der INAHTA und die ECRI Healthcare Standards wurde nach HTA-Gutachten gesucht.

3. Fachgesellschaften

Die Veröffentlichungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften (u.a. über ECRI, AWMF) wurden auf Leitlinien durchsucht, die den Stellenwert der therapeutischen Apherese darstellen.

4. Referenzlisten, „Handsuche“, sog. graue Literatur

Die Literaturrecherche umfasste auch die Auswertung von Referenzlisten der identifizierten Veröffentlichungen, die Identifikation von Artikeln aus sog. Supplements, nicht in den durchsuchten Datenbanken berücksichtigten Zeitschriften, Anfrage bei Verlagen und freie Internetrecherchen u.a. über die Suchmaschine Google.

Die identifizierte Literatur wurde nach einer Sichtung von Titel und Abstract in die Literaturdatenbank Reference Manager importiert und entsprechend der in ihnen aufgeführten Indikationen und ihres Publikationstyps indiziert. Die Arbeitsgruppe benannte hieraus die Studien, die dem Arbeitsausschuss in Kopie zur Verfügung gestellt wurden. Darüber hinaus konnte von den Arbeitsausschussmitgliedern jeder in

der Bibliographie aufgeführte Artikel angefordert und zusätzlich nicht gelistete, aber als relevant erachtete Artikel bestellt werden.

Die angewendeten Suchroutinen aus der Literaturrecherche sind im Anhang 32.1. abgebildet. Eine Beschränkung auf bestimmte Publikationstypen (z.B. kontrollierte Studien) wurde nicht durchgeführt. Auf tierexperimentelle Studien und Laboruntersuchungen wurde verzichtet, da die Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf den Menschen als limitiert angesehen wird.

Informationsbewertung

Für die Bearbeitung des Themas "therapeutische Hämapheresen" wurde vom Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ eine Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassen- und Ärzteseite zusammensetzte und zur Aufgabe hatte, die Stellungnahmen und die wesentliche Literatur auszuwerten und im Berichterstattersystem dem Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ vorzutragen. Dies erfolgte zunächst in Form eines einführenden Vortrages und anschließend indikationsbezogen in der Darstellung des speziellen Kontextes, der ausgewerteten Einzelstudien und der Auswertung der Stellungnahmen.

Die Auswertungen wurden dem Arbeitsausschuss vorgestellt, dort diskutiert und konsentiert. Jede vorgestellte Unterlage wurde den Ausschussmitgliedern vorab als Beratungsunterlage zugeschickt. Darüber hinaus konnten Ausschussmitglieder jede in der Bibliographie aufgeführte wissenschaftliche Untersuchung anfordern und zusätzlich dort nicht gelistete, aber als relevant erachtete Artikel auf Anforderung über die Geschäftsführung des Arbeitsausschusses bestellen und zur Beratung aufrufen.

Die Basis der Beurteilung bildete dabei die Fragestellung des Arbeitsausschusses, die sich aus den gesetzlichen Vorgaben des § 135 Abs. 1 des SGB V ergibt: „Erfüllen die Therapeutischen Hämapheresen – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – die Kriterien des therapeutischen Nutzens, der Notwendigkeit sowie der Wirtschaftlichkeit, so dass die Therapeutischen Hämapheresen als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden sollten?“

Primärstudien: Die Auswertung einzelner Primärstudien erfolgte durch einen standardisierten Auswertungsbogen (Anhang 32.3), der durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe konsentiert wurde.

Die strukturierte Überprüfung der Qualität der ausgewerteten Primärstudien mit Hilfe des Auswertungsbogens ist erforderlich, da der Zusammenhang zwischen Studienergebnis und methodischer Qualität der Studie als gut etabliert gilt. In der Regel kommt es bei weniger sorgfältig durchgeführten Studien zu einer Überschätzung der Therapieeffekte. Anhaltspunkte einer qualitativ hochwertigen Studie sind beispielsweise folgende Merkmale, auf die im Rahmen der Überprüfung der methodischen Qualität der jeweiligen Veröffentlichung deshalb besonderer Wert gelegt wird:

- Die Studienpopulation soll möglichst detailliert beschrieben werden
- Verum- und Kontrollgruppe sollen aus der gleichen Population kommen

- Die Rekrutierung der Teilnehmer soll möglichst Bias und Confounding vermeiden
- Ein- und Ausschlusskriterien sollen beschrieben sein
- Die Größe des Untersuchungskollektives soll sicherstellen, dass Ergebnisse sich mit hinreichender Sicherheit nicht zufällig ereignet haben (Vermeidung von sowohl alpha- wie auch beta-Fehler)
- Die Art der Randomisation soll beschrieben werden
- Beschreibung der Intervention und der Vergleichsintervention
- Die Vergleichsgruppen sollen sich bis auf die Intervention möglichst nicht unterscheiden, innerhalb der einzelnen Gruppen soll die Behandlung gleich sein
- Auswahl angemessener Outcome-Parameter, Beschreibung der Validität und Messung dieser Parameter
- Die Drop-Out-Rate sollte geringer als 20% sein
- Eine angemessene statistische Auswertung sollte durchgeführt sein
- Es sollte möglichst eine Intention-to-treat Analyse verwendet worden sein

Im Sinne einer umfassenden Überprüfung wurden durch den Arbeitsausschuss auch Studien, die methodisch fehlerbehaftet waren, in die Beurteilung eines möglichen Nutzens einbezogen und nicht verworfen. Um auf die eingeschränkte Verlässlichkeit solcher Studienergebnisse hinzuweisen, wurde die entsprechende Kritik im Fazit des Auswerters detailliert benannt.

Entsprechend einer Klarstellung des Bundesausschusses ist zur Vermeidung von Missverständnissen darauf hinzuweisen, dass die Studienbewertung nur einen Teilaspekt der indikationsbezogenen Bewertung der Therapeutischen Hämaphresen darstellt, da der Bundesausschuss über den Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer Methode in einem umfassenden Abwägungsprozess unter Einbeziehung der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnislage, der Stellungnahmen und aller weiteren relevanten Unterlagen, entscheidet. Hierbei finden insbesondere die medizinische Problematik (Notwendigkeit der Behandlung) und das Vorhandensein von Therapiealternativen Berücksichtigung.

Sekundärliteratur (Systematische Übersichtsarbeiten, HTA-Berichte, Leitlinien): Zusätzlich zur Primärstudienauswertung wurden systematische Übersichtsarbeiten und, sofern vorhanden, HTA-Berichte deskriptiv ausgewertet und die Ergebnisse in den Beratungsprozess einbezogen.

Leitlinien: Hierzu hat die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) auf Anfrage des Berichterstatters/ der Geschäftsführung eine Leitlinienrecherche zu den therapeutischen Apheresen durchgeführt und mit Datum 19.8.2002 zur Verfügung gestellt. Zum anderen wurde durch die Geschäftsführung/ den Berichterstatter zusätzlich in Eigenrecherche indikationsbezogen systematisch nach Leitlinien und HTA-Berichten gesucht, in denen die therapeutische Hämapherese als Therapieoption bei der jeweiligen Erkrankung benannt war.

Die Ergebnisse der Recherchen wurden indikationsbezogen berücksichtigt.

Stellungnahmen: Alle Stellungnahmen wurden den Ausschussmitgliedern in Kopie zugeschickt und waren neben den wissenschaftlichen Unterlagen Beratungsgrundlage für die Ausschusssitzungen.

6. Allgemeiner Hintergrund zu den verschiedenen Hämaphereseverfahren

6.1. Definition und Abgrenzung

Die **Apherese** ist ein Verfahren der extrakorporalen Blutreinigung, bei dem das Blut in der Regel in seine zellulären und plasmatischen Komponenten (rote Blutzellen, weiße Blutzellen, Blutplättchen und Plasma) aufgetrennt wird und eine oder mehrere dieser Komponenten bzw. Blutbestandteile aus dem Blut entfernt werden [Kevy 1998; OTA 1983].

Bei der **Dialyse** werden ebenfalls unerwünschte Stoffwechselprodukte und Substanzen aus dem Blut entfernt. Die Entfernung harnpflichtiger Substanzen wird mittels Diffusion bzw. Osmose über eine semipermeable Membran erreicht. Allerdings erfolgt keine Primärseparation des Blutes. Auch bei der **Hämoperfusion** und **Hämo-filtration** findet keine Auftrennung der Blutbestandteile statt. Blutreinigungsverfahren wie die Dialyse, die Hämoperfusion und die Hämo-filtration werden nicht zu den Apheresen gezählt.

Die Begriffe **Apherese und Hämapherese** werden in der Literatur synonym verwendet. Zu unterscheiden sind hier verschiedene technische Verfahren und therapeutische Zielsetzungen, deren Definition und Begrifflichkeit leider nicht einheitlich und nicht trennscharf gehandhabt werden. Dies gilt auch für den im Beratungsantrag verwendeten Begriff der „therapeutischen Hämapheresen“, unter den von den verschiedenen Anwendergruppen die unterschiedlichsten Verfahren subsumiert werden. International existiert jedoch keine allgemein anerkannte Einteilung der „Therapeutischen Hämapheresen“. Von verschiedenen deutschen und internationalen Fachgesellschaften wurden verschiedene Systematiken erarbeitet. Folgende Definitionen kommen zur Anwendung:

Allgemeiner Sprachgebrauch in der wissenschaftlichen Literatur:

Als Apheresen werden in der wissenschaftlichen Literatur üblicherweise extrakorporale Verfahren bezeichnet, bei denen im Unterschied zur Dialyse, Hämoperfusion und Hämo-filtration das Blut in seine Bestandteile aufgetrennt wird, Blutbestandteile entfernt oder außerhalb des Körpers behandelt werden, und das Blut anschließend wieder reinfundiert wird.

Die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie DGTI benutzt in ihren Richtlinien von 1998 folgende Definition für die therapeutische Hämapherese:

Therapeutische Hämapherese ist die gezielte apparative Auftrennung des Blutes und gezielte Entnahme von Blutbestandteilen zu Behandlungszwecken.

Eine therapeutische Hämapherese mit dem Ziel der Verbesserung der Blutflusseigenschaften und der Mikrozirkulation wird von einigen Arbeitsgruppen auch als **Hämorrhotherapie** oder **Rhepherese** bezeichnet.

Die therapeutischen Hämapheresen grenzen sich gegen andere Verfahren bzw. gegen andere therapeutische Kontexte wie folgt ab (Beispiele):

Präparative Apherese: Nutzung der Apherese-Technik zur Gewinnung von Blutbestandteilen, z.B. Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten

Blutstammzellapherese: Gewinnung von Blutstammzellen

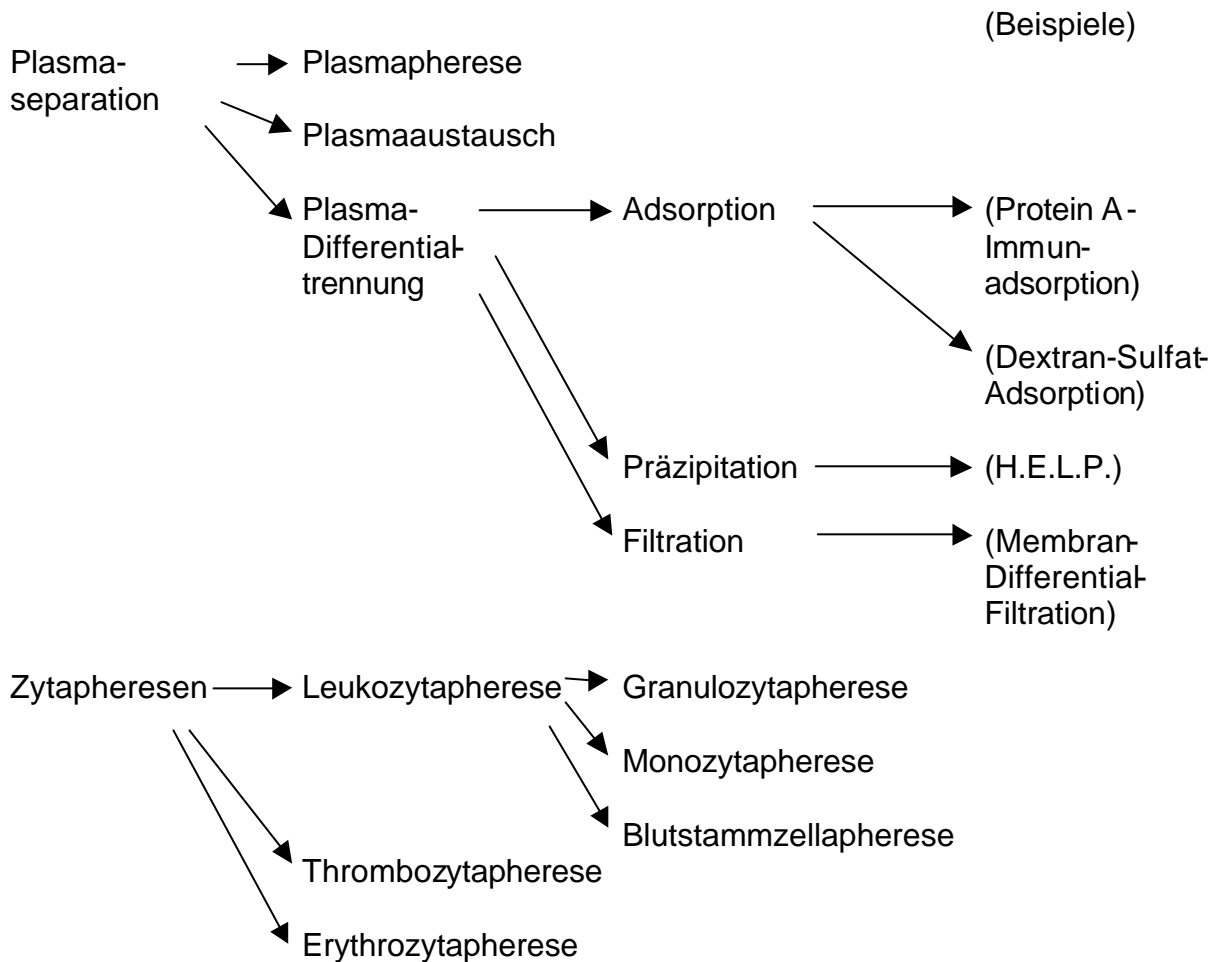
Dialyse: Verfahren, mit dem toxische Substanzen direkt (Hämodialyse) oder indirekt (Peritonealdialyse) mittels Diffusion/Osmose über eine semipermeable Membran aus dem Blut entfernt werden. Bei der Dialyse werden die zellulären und plasmatischen Komponenten des Blutes nicht aufgetrennt (keine Primärseparation des Blutes).

Hämofiltration: Konvektiver Transport von Stoffen durch Ultrafiltration (Druckdifferenz) über eine Membran (keine Primärseparation des Blutes)

Hämoperfusion: Entfernung toxischer Substanzen durch Perfusion des Blutes über adsorbierendes Material (Harz oder Aktivkohle; keine Primärseparation des Blutes)

6.2. Gliederung der Hämaphereseverfahren

Die Verfahren der therapeutischen Hämapherese können nach der zugrundeliegenden Technik unterteilt werden. Im folgenden ist eine Gliederung der angewandten Hämaphereseverfahren, modifiziert nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) 1998 dargestellt:



Eine Sonderform ist die sogenannte Direkte Adsorption von Lipoproteinen (D.A.L.I.), bei der Vollblut direkt über einen venösen Adsorber geleitet wird. Hier findet keine Primärseparation des Blutes statt. Das Adsorbermaterial besteht aus porösen Polyacrylamid-Kügelchen mit definiertem Durchmesser, die an die Polyacrylsäure gebunden sind. Positiv geladenes ApoB 100 (Apolipoprotein B 100) aus LDL und Lp(a) wird elektrostatisch an das Adsorbermaterial gebunden und zurückgehalten.

6.3. Technik der Hämaphereseverfahren

6.3.1. Primärseparation

Notwendiger Bestandteil der Hämaphereseverfahren (außer bei der D.A.L.I.) ist die Trennung des Blutplasma von den zellulären Bestandteilen. Dieser Arbeitsschritt wird

als Primärseparation bezeichnet. Die Primärseparation kann entweder mittels Zentrifugation oder mittels Filtration stattfinden.

Zentrifugation

Bei der Zentrifugation wird die Tatsache ausgenutzt, dass jede Komponente des Blutes ihr eigenes spezifisches Gewicht besitzt. Nach venöser Blutentnahme wird das Blut mit einer gerinnungshemmenden Substanz versetzt und in Reagenzgläsern zentrifugiert. Die Antikoagulation erfolgt meist mit Heparin oder Zitrat bzw. einer Kombination aus beiden Substanzen. [DGTI 1998]. Die aus dem Zentrifugationsprozess resultierenden Blutfraktionen sind die roten Blutzellen, welche sich aufgrund des niedrigsten spezifischen Gewichts am weitesten unten absetzen, der sogenannte buffy coat, welcher ein Gemisch aus weißen Blutkörperchen und Blutplättchen darstellt, und das Plasma mit den Plasmabestandteilen [Burgstaler 1997, Kevy 1998].

Bei der Zentrifugation mit kontinuierlichem Fluss wird fortwährend Blut entnommen, verarbeitet (zentrifugiert) und simultan dem Patienten oder dem Empfänger der Blutspende wieder verabreicht.

Bei der Zentrifugation mit diskontinuierlichem Fluss wird das entnommene Blut portionsweise in der Zentrifuge verarbeitet und dem Patienten oder Empfänger vor einer erneuten Blutentnahme gegeben.

Das System kann geschlossen oder offen sein. Jedes System mit manueller Zentrifugation ist offen, es können jedoch nur kleine Plasmamengen (bis zu 1 Liter) entnommen und verarbeitet werden. Auch aufgrund der hohen Infektionsrisiken sollten nach den Empfehlungen der DGTI keine offenen Systeme verwendet werden.

Filtration

Die Primärseparation mittels Filtration trennt die Blutbestandteile vom Plasma durch eine Membran, bei der meist die Porengröße variiert werden kann, um die Auftrennung der Komponenten zu steuern. Diese Steuerung der Trennung erfolgt bei den meisten Geräten automatisch, indem im Sinne eines Feedback-Mechanismus der Hämatokrit berücksichtigt und innerhalb vorher festgelegter Grenzen gehalten wird [DGTI 1998; Kevy 1998].

6.3.2. Plasmaseparationsverfahren

Plasmapherese/Plasmaaustausch

Bei der Plasmapherese und dem Plasmaaustausch folgt der Primärseparation keine weitere Auftrennung, d.h. keine weitere Plasmadifferentialtrennung. Vielmehr wird bei der Plasmapherese das abgetrennte Plasma durch Humanalbumin oder eine andere Plasmaersatzlösung substituiert. Beim Plasmaaustausch ist die Substitutionslösung Fresh Frozen Plasma.

Fresh Frozen Plasma (FFP) als Substitutionslösung wird aufgrund der Risiken und Nebenwirkungen wie allergischen Reaktionen und Übertragung von Viren und Prionen auf den Empfänger von der DGTI und der American Society for Apheresis nicht mehr empfohlen. Allerdings kann die Gabe von FFP bei einer zu starken Absenkung von Gerinnungsfaktoren nach Plasmaaustausch mit Humanalbumin oder eiweißfreien Substitutionslösungen notwendig oder empfehlenswert sein [DGTI 1998]. Außerdem

gibt die DGTI die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura TTP, das hämolytisch-urämische Syndrom und Intoxikationen als Indikationen für eine FFP-Gabe an.

Bei der Plasmapherese wird meist Humanalbumin 5% als Substitutionslösung verwendet. Eine andere eiweißhaltige kolloidale Lösung ist die Plasma-Protein-Fraktion (PPF). Eiweißfreie Lösungen können kolloidal (Dextranpräparate mit dem Risiko unerwünschter Nebenwirkungen und relativ rascher Entfernung aus dem Kreislauf) oder kristalloid sein (wie Ringer-Laktat oder Kochsalzlösung).

Durch die Plasmapherese wird ein Großteil der physiologischen und pathogenen Eiweiße entfernt, so dass das zu behandelnde Plasmavolumen nicht mehr als 70% betragen sollte. Insbesondere der kurzfristige Mangel an Gerinnungsfaktoren limitiert das Volumen des Plasmaaustausches. Als Indikatorsubstanz für den Verlust normaler Plasmabestandteile wird von der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Fibrinogen angegeben, da die Konzentration einerseits mit der Funktionsfähigkeit des Gerinnungssystems korrelieren soll und es andererseits auch Hinweise auf die Konzentration des zu entfernenden Substrates gibt.

Plasmadifferentialtrennung

Nach der Primärtrennung kann das Plasma extrakorporal entweder mittels Adsorption, Filtration oder Präzipitation weiter aufgetrennt werden. Bei der Plasmadifferentialtrennung wird das gereinigte Plasma dem Patienten wieder verabreicht.

Die **Präzipitation** der (vorwiegend hochmolekularen) Plasmaproteine wird durch Ansäuerung des abgetrennten Plasma und Durchfluss durch ein Hohlfasermodul erreicht. Eine Sonderform der Präzipitation ist die Kryopräzipitation, bei der Plasma kalten Temperaturen ausgesetzt wird und die ausgefällten Bestandteile (vor allem Makromoleküle und größere Immunkomplexe, nicht jedoch Albumin) ausfiltriert werden.

Bei der weiteren Auftrennung des Plasma mittels **Filtration** besitzt der zweite Filter, meist ein Hohlfasermembranfilter, andere Oberflächeneigenschaften und Porengrößen wie der Primärfilter. Unterschiedliche Filtertypen können den vermuteten Erfordernissen der jeweiligen Indikation angepasst werden [Brunner 1995]. Diese Methode wird als Doppelfiltration bezeichnet.

Die **Adsorption** als Sekundärtrennungsmethode kann durch hydrophobe Interaktionschromatographie, welche unterschiedliche Oberflächen-Ladungseigenschaften der Moleküle ausnutzt, oder durch spezifische Affinitätschromatographie wie Immunadsorption erreicht werden. Die Immunadsorption ermöglicht eine spezifische Entfernung von Eiweißen, indem monoklonale Antikörper mit der antigenen Struktur des im Plasma unerwünschten Antikörpers oder dessen natürliches Antigen an eine Membran gebunden und beim Durchfluss des Plasma die Eiweiße selektiv zurückgehalten und entfernt werden. Alle anderen Plasmabestandteile bleiben erhalten.

6.3.3. Zytapheresen

Der Begriff Zytapherese beschreibt zunächst die isolierte Entfernung einzelner Zellpopulationen aus dem Blut des Spenders oder Patienten. Die therapeutische Zytapherese ist die Nutzung der Technik zur Entfernung von Blutzellen aus dem Patientenblut mit dem Ziel der Beeinflussung des Krankheitsprozesses durch das Fehlen der entfernten Zellen. Das therapeutische Prinzip kann die Verbesserung der Fluss-

eigenschaften (Rheopherese), die Beseitigung der Aktivität von Tumorzellen oder antikörperproduzierenden Zellen oder andere Veränderungen beinhalten.

Leukapherese

Durch die therapeutische Leukapherese wird die Zahl der zirkulierenden weißen Blutzellen verringert. Der Großteil der Leukapheresen wird mit folgender Zielsetzung durchgeführt:

- Gewinnung von Spenderzellen (vor allem neutrophile Granulozyten) zur Transfusion bei anderen Patienten
- Reduktion von Leukozyten bei Blutprodukten
- Gewinnung von hämatopoietischen Vorläuferzellen (Blutstammzellen) zur späteren autologen Transfusion nach Chemotherapie oder Bestrahlung bei Erkrankungen des Blutes
- Reduktion der Leukozyten im Blut vor Chemotherapie, um die Schädigung des Körpers durch die Chemotherapie-bedingte Lyse einer zu großen Zahl von Zellen zu verhindern oder zu begrenzen

Der Einsatz der Leukapherese mit den genannten Zielsetzungen wird von den *therapeutischen* Zytapheresen abgegrenzt [Kevy 1998], da als therapeutisches Prinzip nicht unmittelbar die Entfernung des Blutbestandteils erachtet wird.

Thrombozytapherese

Hier erfolgt eine Reduktion der Thrombozytenzahl meist durch Zentrifugation bei reaktiven Erhöhung der Thrombozyten (Thrombozytosen) oder autonomen Erkrankungen aus dem myeloproliferativen Formenkreis (Thrombozythämien). Die Indikation zur Thrombozytapherese wird häufig bei einer Thrombozytenzahl von über 1 Mio/ μ l gestellt [DGTI 1998].

Erythrozytapherese

Reduktion der Erythrozyten bei Schädigung (wie Sichelzellanämie) oder Polyzythämien anstelle von Aderlässen.

6.3.4. Immunadsorption

Die Immunadsorption ist ein neueres Verfahren der therapeutischen Hämapherese, das sich seit Jahren in einem dynamischen Entwicklungsprozess befindet. Gemeinsames Prinzip der Immunadsorption ist die Entfernung von Proteinen des Immunsystems, insbesondere von Antikörpern, denen eine pathogene Funktion im Rahmen eines Krankheitsprozesses zugeschrieben wird. Diese Entfernung basiert auf Anheftungsprozessen an bestimmte Substanzen (Liganden). Diese Liganden sind an eine Säule gebunden oder in der Säule z.B. an kleine Kügelchen gebunden enthalten.

Die Immunadsorption kann anhand des zugrundeliegenden Bindungsprinzips, auf der Grundlage der behandelten Erkrankung oder der aus dem Blut entfernten Substanzen definiert werden:

Definition auf der Grundlage des Bindungsprinzips

- Antigen-Antikörper
- C1-Komplement
- Protein A

Definition auf der Grundlage der Erkrankung

- Autoimmunerkrankungen
- Immunvermittelte Erkrankungen

Definition auf der Grundlage der entfernten Substanzen

- Auto-Antikörper
- Immunkomplexe
- Komplementfaktoren

Gemeinsames Prinzip der Immunadsorption ist die Entfernung von Proteinen des Immunsystems auf der Basis von Anheftungsprozessen an bestimmte Substanzen (Liganden), die in einer Säule enthalten bzw. an eine Membran gebunden sind.

6.4. Mögliche Wirkmechanismen der therapeutischen Hämapherese

In den Stellungnahmen und in der Literatur werden folgende mögliche Wirkmechanismen der therapeutischen Hämapherese angegeben:

- Entfernung bestimmter potentiell schädlicher Blutbestandteile:
 - Lipoproteine (LDL, Lipoprotein(a)) bei Hypercholesterinämien
 - Antikörper/ Immunkomplexe bei Myasthenia gravis, Rheumatoider Arthritis, Systemischem Lupus Erythematodes, Hemmkörperhämophilie und anderen Autoimmunerkrankungen
- Stimulation oder Hemmung des zellulären Immunsystems
- Einflüsse auf das Komplementsystem
- Verbesserung der Flusseigenschaften des Blutes im Kapillarsystem (Rheopherese) durch Entfernung von Zellen oder Proteinen bei Hyperviskosität

6.5. Risiken/Nebenwirkungen bei der Hämapherese

In den Stellungnahmen und in der ausgewerteten Literatur werden folgende Nebenwirkungen bei der therapeutischen Hämapherese angegeben:

- Hämolyse
- Luftembolien
- Katheterinfektionen, Septikämien, Katheterthrombosen
- Pneumonien
- Infektionen (AIDS, Hepatitis bei Gabe von Blut und Blutbestandteilen)
- Fremdeiweiß-Unverträglichkeiten (Urtikaria, Schüttelfrost, Temperaturerhöhung, Schock)
- Generalisierte Vaskulitiden
- Vegetative Funktionsstörungen, Schwindel, Dyspnoe
- Unverträglichkeiten des Gerinnungshemmers (Zitrat: Parästhesien, Arrhythmien) und bei Therapie mit ACE-Hemmern

Allerdings werden HIV- und Hepatitis-Infektionen bzw. Fremdeiweiß-Unverträglichkeiten lediglich bei solchen Verfahren berichtet, bei denen Fremdplasma substituiert wird, nicht jedoch bei den Verfahren mit Plasma-Differentialtrennung.

Zur Häufigkeit von Nebenwirkungen gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Für die Membran-Differential-Filtration wird von einer Häufigkeit von 6% leichten unerwünschten Nebenwirkungen berichtet [Stellungnahme Prof. Borberg, Köln]. Wu geht von unerwünschten Nebenwirkungen bei 36% der Plasmaaustausch-Behandlungen aus, wobei es sich bei 23% um leichte, bei 11,4% um mittelschwere und bei 1,6% um schwere Nebenwirkungen handeln soll [Wu 1997]. Bouget berichtet von mindestens einer unerwünschten Nebenwirkung bei 40% der Plasmaaustauschbehandlungen [Bouget 1993]. Snyder berichtet 1992 zur Immunadsorption bei ITP von Nebenwirkungen bei etwa 30% der Patienten, diese sollen in der Mehrzahl der Fälle leicht beherrschbar gewesen sein [Snyder 1992]. In mehreren Publikationen wurde jedoch z.T. auch auf schwere Nebenwirkungen der Protein A-Immunadsorption bei der Behandlung der chronischen ITP hingewiesen. So berichtet Käbisch 1994, dass von 5 behandelten Patienten 4 leichte bis schwere Nebenwirkungen zeigten, 2 davon schwere generalisierte Vaskulitiden, die nur mit hohen Kortikoid-Dosen zu therapieren waren [Käbisch 1994].

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen hängt in hohem Maß von den zugrundeliegenden Krankheitsbildern ab. So ist die Zahl der mit der Apherese verbundenen Infektionen deutlich erhöht bei immunsupprimierten Patienten, wie beispielsweise beim vorbehandelten Systemischen Lupus Erythematoses.

6.6. Offene Fragen und Besonderheiten des Wirksamkeitsnachweises bei therapeutischen Hämapheresen

In Stellungnahmen und Übersichtsarbeiten zur wissenschaftlichen Literatur wird darauf hingewiesen, dass zur Beurteilung des Wirksamkeitsnachweises der therapeutischen Hämapherese einige Besonderheiten Berücksichtigung finden sollten. Die einzelnen Systeme der unterschiedlichen Hersteller haben verschiedene Eliminationsprofile. In vielen Fällen ist nicht im einzelnen bekannt, welche Substanzen insgesamt entfernt werden. Es gibt kein einheitliches Standardprotokoll, so dass in den Wirksamkeitsstudien unterschiedliche Blutmengen ausgetauscht und unterschiedliche Blutflussgeschwindigkeiten erreicht werden. Die Entfernung essentieller körpereigener Blutbestandteile führt ausserdem zu bisher unbekanntem Einflüssen auf andere Organsysteme. Unklar bleibt, wann bei erhöhtem Infektionsrisiko eine Immunglobulin-G-Substitution stattfinden soll.

Da die postulierte Wirksamkeit der therapeutischen Hämapherese bei den meisten Anwendungsbereichen lediglich auf Hypothesen zur pathogenetischen Rolle ausgewählter Blutbestandteile beruht, besteht in den Wirksamkeitsstudien eine hohe Gefahr von Bias und Confounding. Dies bedeutet, dass auf systematische Fehler geachtet werden muss, insbesondere darauf, dass Unterschiede in den Ergebnissen zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppen nicht auf die unterschiedliche Verteilung prognostischer Parameter zurückgehen. Die Notwendigkeit der sogenannten Schein-Apherese, bei der Blut im Rahmen eines extrakorporalen Kreislaufs zirkuliert, jedoch ohne dem Verfahren der Hämapherese unterworfen zu werden, und der Verblindung der Patienten, der Auswerter und des Studienpersonals, wird für den

Wirksamkeitsnachweis betont. Die Durchführbarkeit der Schein-Apherese ist in etlichen Studien demonstriert worden.

Surrogatparameter wie die Senkung bestimmter Blutbestandteile oder klinische Surrogatparameter wie der Nachweis angiographischer Veränderungen nach LDL-Apherese können nur dann als ausschließliche Outcome-Parameter in Studien herangezogen werden, wenn eine eindeutig nachgewiesene kausale Beziehung zu klinischen Endpunkten vorliegt und/oder wenn in großen vergleichenden Studien unter gleichzeitiger Verwendung dieser Surrogatparameter und valider klinischer Endpunkte übereinstimmende Resultate erzielt worden sind [Guyatt G 2002].

Zum Wirksamkeitsnachweis der hier beratenen selektiven Aphereseseverfahren sind validierte Kriterienkataloge erforderlich. Da die Hämapherese häufig bei denjenigen Patienten zur Anwendung kommt, die auf die Standardtherapie nicht ansprechen, ist eine Definition der Therapieversager in den Wirksamkeitsstudien wichtig. Die Notwendigkeit der Suche nach neuen Therapieverfahren für Erkrankungen, bei denen bisher keine oder keine ausreichende Therapieoptionen zur Verfügung stehen, kann nicht als Argument zur Akzeptanz niedriger Studienqualität benutzt werden.

7. Indikationen der Beratung / Abgrenzung des Beratungsthemas

7.1. Eingrenzung des Beratungsthemas

Vor dem Hintergrund des insbesondere auf die Immunapherese zielenden Beratungsantrages des AOK-Bundesverbandes einigte sich der Arbeitsausschuss auf folgende Definition und Abgrenzung der aktuellen Beratung des Bundesausschusses:

Die Beratung des Bundesausschusses über die „therapeutischen Hämapheresen“ begrenzt sich auf solche Verfahren, bei denen nach Plasma-Differentialtrennung potentiell schädliche Plasmabestandteile durch physikalische, chemische oder immunologische Methoden außerhalb des Körpers aus dem Blut entfernt werden.

Dabei ist das Ziel der therapeutischen Hämapherese die Heilung oder Verzögerung eines Krankheitsprozesses durch die extrakorporale Entfernung der potentiell schädlichen Substanzen.

7.2. Eingrenzung auf selektive und semi-selektive Hämapherese-Verfahren

Grundsätzlich wurden sämtliche Verfahren der therapeutischen Hämapherese mit Plasmadifferentialtrennung, d.h. sämtliche selektiven und semi-selektiven Hämaphereseverfahren indikationsbezogen beraten.

Nicht in die Beratung einbezogen wurden Aphereseverfahren ohne Plasma-Differentialtrennung wie die **Plasmapherese**, bei der das abgetrennte Plasma insgesamt durch Humanalbumin oder eine andere Plasmaersatzlösung substituiert wird sowie der **Plasmaaustausch**, bei dem das abgetrennte Plasma insgesamt durch Fresh Frozen Plasma (gespendetes Plasma vom Menschen) ersetzt wird.

Weiterhin waren sämtliche Verfahren der **Zytapherese**, einschließlich der extrakorporalen Photopherese, nicht Gegenstand der Beratung.

Als Ausnahme von dieser Eingrenzung konsentiert der Arbeitsausschuss, dass die D.A.L.I. in die Beratung des Bundesausschusses miteinbezogen wird, obgleich es aufgrund der fehlenden Primärseparation des Blutes kein Hämaphereseverfahren im Sinne der Einteilung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie darstellt. Die D.A.L.I. steht jedoch in unmittelbarer Konkurrenz zu anderen technischen Verfahren der LDL-Apherese, die explizit in die Beratung einbezogen wurden, und ist im Rahmen der seit 1991 anerkannten LDL-Apherese als vertragsärztliche Leistung zugelassen.

7.3. Eingrenzung der indikationsbezogenen Beratung

In den Stellungnahmen wurden folgende Anwendungsbereiche für die therapeutischen Hämapheresen benannt, wobei teilweise auf andere Apherese-Verfahren als

die vom Ausschuss zur Beratung eingegrenzten selektiven Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung Bezug genommen wurde:

- | | | |
|-----|--|--|
| 1. | Apherese Forschungsinstitut, Herr Prof. Klingel, Herr Prof. Koch, Köln, 31.01.02 | - Altersabhängige Makuladegeneration - Hemmkörperhämophilie - Myasthenia gravis - Akute Polyneuritis (Guillain-Barré-Syndrom) - chronische Polyneuritis (CIDP) - Hörsturz |
| 2. | Apheresis Technologies Inc., Herr Cornish, Palm Habor USA, 14.02.02 | - schwere Hypercholesterinämien - Altersabhängige Makuladegeneration |
| 3. | Arbeitsgemeinschaft für Neurologische Intensivmedizin (ANIM) Herr Prof. Haupt, Köln, 05.12.01 | - Akute Polyneuritis (Guillain-Barré-Syndrom) - chronische Polyneuritis (CIDP) |
| 4. | B. Braun Melsungen AG Herr Dr. Bertrams, Hr. Dr. Flechsenhar Melsungen, 07.01.02 | - Hörsturz |
| 5. | BV der Augenärzte (BVA) und der Deutschen ophthalmologischen Gesell- schaft (DOG), Herr Prof. Bertram, Herr Prof. Kampik, Düsseldorf, 10.01.02 | - Altersabhängige Makuladegeneration |
| 6. | BV Deutscher Neurologen, Herr Prof. Hagenah, Rotenburg 11.12.01 | - Akute Polyneuritis (Guillain-Barré-Syndrom) - chronische Polyneuritis (CIDP) - Myasthenia gravis |
| 7. | BV Deutscher Rheumatologen, Herr Dr. Edelmann, Bad Aibling, 03.12.01 | - rheumatoide Arthritis - systemischer Lupus erythematodes |
| 8. | BV Medizintechnologie (BVMed), Berlin, 02.2002 Mitglieder des Fachbereichs "Therapeutische Apherese": - Affina Immuntechnik - B.Braun Melsungen - DIAMED Medizintechnik - Edwards Lifescience Germany - Fresenius HemoCare (Prosorba) - Hospal-Medizintechnik - Ingenieurbüro für Medizintechnik (51491 Overath) - PlasmaSelect - TERAKLIN) | - Hemmkörperhämophilie - systemischer Lupus erythematodes - Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) - rheumatoide Arthritis - dilatative Kardiomyopathie - Altersabhängige Makuladegeneration - Hörsturz - LDL-Apherese u.a. |
| 9. | Charité Frau Prof. Steinhagen-Thiessen et al. Berlin, 27.03.02 | - LDL-Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung |
| 10. | Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie, Herr Prof. Kühn, Karlsruhe 17.01.02 | - systemischer Lupus erythematodes und Lu- pusnephritis - Glomeruläre Erkrankungen - Idiopathische fokal-segmentale Glomeru- loskerose - HLS-Sensibilisierung bei Nierentransplanta- tion - familiäre Hypercholesterinämie, andere schwere Hypercholesterinämien |
| 11. | Deutsche Diabetes Gesellschaft, Ar- beitsgemeinschaft Diabetischer Fuß, Herr Prof. Spraul, Herr Prof. Chantelau, Rheine 22.11.01 | - diabetisches Fußsyndrom |

7. Indikationen der Beratung / Abgrenzung des Beratungsthemas

- | | | | |
|-----|---|---|---|
| 12. | Deutsche Dialyse Gesellschaft niedergelassener Ärzte, Frau Greschus Wuppertal, 28.12.01 | - | familiärer Hypercholesterinämie |
| 13. | Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Herr Prof. Creutzig, Hannover, 27.12.01 | - | Durchblutungsstörungen Diabetischer Fuß |
| 14. | Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Herr Prof. Zenner, Tübingen, 30.10.01 BV HNO, Frau Burghard, Neumünster schließt sich Stellungnahme an, 05.12.01 | - | Erkrankungen des Innenohrs |
| 15. | Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Herr Prof. Schmaltz, Essen, 23.11.01 | - | idiopathisch dilatative Kardiomyopathie bei Kindern |
| 16. | Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Herr Prof. Burmester, Berlin, 01.12.01 | - | rheumatoide Arthritis systemischer Lupus erythematoses Kryoglobulinämie/kryoglobulinämische Vaskulitis |
| 17. | Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Frau Prof. Blauhut, 17.01.02 Stellungnahme durch: Herrn PD Dr. Mansouri Teleghani, Bern (CH) 20.11.01 BDT Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner schließt sich Stellungnahme der DGTI an Dortmund, 13.09.02 | - | Hemmkörperhämophilie |
| 18. | Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und deren Folgerkrankungen (DGFF), Herr Prof. Schwandt, München, 01.2002 | - | schwere Hypercholesterinämien |
| 19. | Deutsche Hämophiliegesellschaft, Ärztlicher Beirat, Frau Prof. Scharrer, Frankfurt am Main 29.11.01 | - | Hemmkörperhämophilie bei Hämophilen erworbene Hemmkörperhämophilie Antiphospholipid Syndrom (APS) |
| 20. | Deutsche Rheuma-Liga Saar e.V., Herr Dausend, Freisen, 20.11.01 | - | rheumatoide Arthritis |
| 21. | Deutsches Hämapherese Zentrum, Herr Prof. Borberg, Köln, 29.11.01 | - | familiäre Hypercholesterinämie, andere schwere Hypercholesterinämien altersabhängige Makuladegeneration Indikationen lt. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie |
| 22. | Herzzentrum Duisburg Herr Dr. Braun Duisburg, 04.03.02 | - | LDL-Apherese bei Graft-Artherosklerose nach Herztransplantation |
| 23. | Innere Medizin/Kardiologie Herr Dr. Gittinger, Duisburg, 14.12.01 | - | familiäre Hypercholesterinämie, andere schwere Hypercholesterinämien |
| 24. | Klinikum der Universität München Institut für Klinische Chemie Herr Prof. Seidel, München, 14.11.01 | - | Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Risikostatus Verhinderung der Graft-Vaskulopathie |

| | | | |
|-----|---|---|---|
| 25. | Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft, Frau Winkler-Rohlfing, Wuppertal, 12.2001 | - | Lupus erythematodes |
| 26. | Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin Herr Dr. Brackmann, Bonn, 12.12.01 | - | Hemmkörperhämophilie |
| 27. | Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Medizinische Poliklinik Herr Prof. Vetter, Frau Dr. Zeiter, Bonn, 22.11.01 | - | systemischem Lupus erythematodes - Myasthenia gravis - Idiopathische dilatative Kardiomyopathie - Rheumatoider Arthritis - Antiphospholipidsyndrom - Guillain-Barré-Syndrom - Malignem Exophthalmus - thrombotisch-thrombocytopenische Purpura - M.Moschkowitz oder hämolytisch urämisches Syndrom - Paraproteinämie - CML, CII, akute Leukämien - essentielle Thrombocytämie - Sichelzellenanämie - Malaria tropica |
| 28. | Zentrum für Augenheilkunde Herr Prof. Brunner, Köln, 23.01.02 | - | Altersabhängige Makuladegeneration |

Die Stellungnahmen wurden teilweise durch spätere Schriftsätze ergänzt. In der Tabelle ist das Datum des jeweiligen Hauptdokuments wiedergegeben. Alle Stellungnahmen, ebenso alle diesbezüglichen, ergänzenden, späteren Schriftsätze der Stellungnehmenden, wurden den Ausschussmitgliedern vorgelegt und in die Bewertung einbezogen.

Konkreter Beratungsumfang

Im Detail wurden solche Indikationen beraten, die entweder in den Stellungnahmen als Anwendungsindikation zusammen mit wissenschaftlicher Literatur benannt wurden, oder die sich bei Durchsicht der wissenschaftlichen Literatur als mögliche Anwendungsindikationen dargestellt haben:

- Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)
- Endokrine Orbitopathie
- Diabetische Retinopathie
- Uveales Effusionssyndrom

- Akutes Guillain-Barré-Syndrom
- Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis
- Myasthenia gravis

- Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- Antiphospholipid-Syndrom (APS)

- Rheumatoide Arthritis
- Hemmkörperhämophilie
- Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) und thrombotisch-thrombopenische Purpura (TTP)
- Immun-thrombozytopenische Purpura (ITP)
- Glomerulonephritiden
- HLA-Sensibilisierung bei Nierentransplantation
- Idiopathische dilatative Kardiomyopathie

- Tinnitus und Hörsturz
- Diabetischer Fuß
- Bullöses Pemphigoid/Pemphigus vulgaris

- LDL-Apherese bei schwerer familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapie-refraktären Hypercholesterinämien
- LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein(a)-Erhöhung
- LDL-Apherese zur Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung
- LDL-Apherese zur Prävention und Therapie der Transplantatvaskulopathie

Nähere Angaben zu den gemäß Kapitel 7 in die Beratungen einbezogenen Apherese-Verfahren bzw. -varianten finden sich in den einzelnen, indikationsbezogenen Kapiteln 8 ff. und in den zugehörigen Anhängen 32.8 ff.

Folgende Anwendungsindikationen wurden in Stellungnahmen entweder nur in Indikationslisten oder Aufzählungen erwähnt, ohne dass wissenschaftliche Literatur hierzu benannt wurde oder mit der Literaturrecherche gefunden werden konnte, oder es kommen bei diesen Indikationen andere als die hier beratenen selektiven Verfahren zur Anwendung. Hierbei handelt es sich um:

- Polyzythämie
- Multiinfarkt-Demenz
- Polymyositis/Dermatomyositis
- Psychische Erkrankungen
- Sepsis
- Asthma bronchiale
- Sklerodermie
- Babesiose
- Leberversagen
- M. Raynaud
- Lambert Eaton Syndrom
- Multiples Myelom
- Verbrennungsschock
- Refsum Syndrom
- Schlaganfall
- Morbus Crohn
- Allergische Arteriitiden
- Multiple Sklerose
- Kryoglobulinämie
- Makroglobulinämie Waldenström

8. Altersabhängige Makuladegeneration

8.1. Hintergrund

Krankheitsbild, Epidemiologie und Diagnostik

Die altersabhängige oder senile Makuladegeneration (AMD) ist in Deutschland und vielen anderen entwickelten Ländern die Hauptursache für einen schweren und irreversiblen Visusverlust ab dem 60. Lebensjahr. Aufgrund der demographischen Situation in Deutschland ist diese Erkrankung damit die Hauptursache für Erblindung insgesamt.

Der Sehverlust resultiert aus der Störung der Funktion der Makula, welche als Zentrum des Augenhintergrundes für die wichtigen Sehfunktionen verantwortlich ist.

Aufgrund unterschiedlicher Stadiendefinitionen, diagnostischer Verfahren und Altersstrukturen der untersuchten Bezugspopulation sind die epidemiologischen Daten zur AMD uneinheitlich. Es existieren keine bundesweiten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz. Anhand von Prävalenzraten der Spätformen der AMD aus den Niederlanden [Vingerling 1994], den USA [Klein 1991] und Australien [Mitchell 1995] und der Altersgruppenstärken in Deutschland kann die Prävalenz aller AMD-Spätformen in Deutschland zwischen 400.000 und 580.000 Fällen geschätzt werden. Bei den frühen Formen ergeben sich weit höhere Zahlen.

Bei zwei Studien in zwei deutschen Bundesländern zur Blindheits-Prävalenz betrug der Anteil der AMD an allen Erblindungsursachen zwischen 30 und 40%. Bei einer Gesamt-Erblindungsinzidenz von 11,6/100.000 [Krupaszky 1999] bzw. 14/100.000 [Gräf 1999] kann von einer Neu-Erblindungsrate aufgrund der AMD zwischen 3200 und 4000 Einwohnern ausgegangen werden.

Die AMD wird als retinale Dystrophie mit multifaktorieller Vererbung betrachtet, bei der Umweltfaktoren die Krankheitsausprägung fördern können [Silvestri 1997]. Die Ursache der für den Krankheitsverlauf verantwortlichen Ansammlung von Lipofuscingranula aus dem retinalen Pigmentepithel, der sogenannten Drusen, ist unbekannt. In der Folge von Defekten der Bruch-Membran kann es zu Gefäßneubildungen im subretinalen Raum kommen.

Man unterscheidet Frühstadien der AMD (große Drusen $>63 \mu\text{m}$ und Unregelmäßigkeiten des retinalen Pigmentepithels, jedoch allenfalls nur geringe Visusbeeinträchtigung) und Spätstadien der AMD. Die späten Stadien, für welche die **Rheophere** als Behandlungsverfahren diskutiert wird, unterteilen sich in die trockene oder atrophische Form ohne Leckagezeichen der Bruch-Membran und die feuchte oder exsudative Form mit Leckagezeichen, die mit oder ohne chorioideale Gefäßneubildungen (CNV) auftreten kann [Bird 1995; American Academy of Ophthalmology 1998]. Bei der feuchten Form der AMD ist das Risiko des raschen Visusverlustes zwar am größten, die trockene Form kann jedoch ebenfalls zur Erblindung führen.

Die standardisierte Bestimmung der Sehschärfe und der Kontrastsensitivität dient der Diagnose als auch der Therapiekontrolle. Der Amsler-Test zur Objektivierung zentraler und parazentraler Skotome und Sehverzerrungen [Kanski 1996] wird vorwiegend als

Screeninguntersuchung verwendet. Die ETDRS-Tafeln (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group) werden international am häufigsten zur Bestimmung der Sehschärfe verwendet. Von einem stabilen Sehvermögen wird gesprochen, wenn der Verlust auf der ETDRS-Tafel nicht mehr als drei Zeilen umfasst, wohingegen ein mässiger bzw. schwerer Sehverlust als Verlust von 3 bzw. 6 Zeilen definiert ist. Mit der Ophthalmoskopie werden morphologische Veränderungen der Netzhaut abgegrenzt. Diese Methode dient ebenfalls der therapeutischen Ergebniskontrolle. Zur Darstellung und Lokalisation von Gefässneubildungen hat sich die Fluoreszenzangiographie als Referenzverfahren etabliert. Dieses ist für die AMD entsprechend der BVA-Leitlinie 12/98 bei Visusminderung mit Verzerrtsehen und klinischen Anhaltspunkten für exsudative Veränderungen der Makula und zur Kontrolle nach Laserkoagulation indiziert [BVA 1998]. Ergänzend kann die Indozyaningrün-Angiographie im Rahmen spezieller Fragestellungen zur Anwendung kommen.

Therapieansätze bei AMD

Es gibt bisher keine überzeugende, ursächliche, zu einer Heilung führende Standardtherapie der AMD. Hauptsächlich konzentrieren sich die therapeutischen Verfahren auf die Spätstadien der AMD, insbesondere die feuchte Form. Therapieziele sind die Verzögerung bzw. Minimierung des Verlusts der Sehschärfe und des zentralen Sehens, die Erhaltung der Lesefunktion und die Optimierung der Lebensqualität bei geringen Nebenwirkungen der Behandlung.

Die seit ca. 20 Jahren durchgeführte Laserkoagulationstherapie kann, ebenso wie die photodynamische Therapie, bei bestimmten Unterformen der Erkrankung als etabliert und in ihrer Wirksamkeit als wissenschaftlich belegt bezeichnet werden. Durch die Laserkoagulation werden nach fluoreszenzangiographischer Darstellung des Augenhintergrundes Gefäßmembranen im Bereich der chorioidalen Gefäßneubildungen verödet. Hierdurch kann der Krankheitsprozess aufgehalten werden, die Netzhautschwellung zurückgehen und das Sehvermögen erhalten bleiben.

In vier großen prospektiven randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass die Laserkoagulation bei allen Formen chorioidaler Neovaskularisationen eine schweren Visusverlust bei einem beträchtlichen Teil der Patienten auch nach mehrjährigem Follow-up verhindern konnte [MPS Group 1982, MPS Group 1990, MPS Group 1993]. Allerdings zeigte eine der Studien, dass die Laserkoagulationstherapie bei Patienten mit Neovaskularisationen neben der Fovea (juxtafoveal) lediglich bei Vorliegen rein klassischer Läsionen in der Fluoreszenzangiographie effektiv ist [MPS Group 1993]. Dies schränkt die Zahl der für die Laserkoagulation geeigneten Patienten ein. Außerdem haben die Patienten unmittelbar nach der Behandlung einen vorübergehenden Visusverlust.

Die Strahlentherapie (Radiotherapie) konnte in einer kleineren RCT das Risiko einer mässigen und schweren Seheinschränkung bei der feuchten AMD innerhalb eines Jahres senken [Bergink 1998]. Die Studiengruppe legte jedoch, ebenso wenig wie andere Untersucher, keine weiteren Studien zur Langzeitwirksamkeit vor. Eine RCT mit 205 Patienten zeigte keinen Vorteil der Bestrahlung gegenüber der Placebobehandlung [RAD Study Group 1999], so dass das Verfahren noch nicht als ausreichend wirksam bezeichnet werden kann.

Für keines der angewandten operativen Verfahren (submakuläre Operation, retinale Translokations-OP, Transplantation der Retina) konnte bisher ein ausreichender Wirksamkeitsnachweis erbracht werden.

Auch für medikamentöse Therapieansätze wie Steroide und Interferon- α -2a liegen keine Langzeitergebnisse aus kontrollierten Studien vor. Eine große RCT ergab keinen Nutzen der Interferongabe im Vergleich mit Plazebo, sondern Hinweise auf ernsthafte lokale und systemische Nebenwirkungen. In einer größeren RCT ergaben sich Hinweise auf die Wirksamkeit der Gabe von antioxidativen Vitaminen plus Zink- und Kupferoxid im Sinne einer Verzögerung des Fortschreitens der AMD [AREDS Group 2001]. Allerdings war in dieser Studie der Ergebnisparameter eine Mischung aus einem morphologischem und einem funktionellen Parameter ohne dass ein *kombiniertes* Erfolgskriterium vorher eindeutig festgelegt wurde.

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) werden nach Gabe eines Photosensibilisators und Bestrahlung mit Licht entsprechender Wellenlänge fibrovaskuläre chorioideale Membranen ohne Schädigung der Photorezeptoren zerstört. Die Wirksamkeit der photodynamischen Therapie in der Verhinderung oder Verzögerung der Erblindung konnte in einer randomisierten kontrollierten Studie für die Spätform der AMD mit subfoveolären klassischen Neovaskularisationen nachgewiesen werden [TAP Study Group 1999]. Vom Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen wurde die PDT mit Verteporfin am 16.10.2000 für die Indikation der feuchten AMD mit subfoveolärer klassischer chorioidaler Neovaskularisation für die vertragsärztliche Versorgung zugelassen (vgl. Abschlussbericht des Arbeitsausschusses Ärztliche Behandlung vom 22.01.2001, veröffentlicht unter <http://www.kbv.de/hta>).

Angewendete selektive Hämaphereseverfahren und Überlegungen zum Wirkmechanismus

Als extrakorporales Hämaphereseverfahren wird die Membran-Differential-Filtration diskutiert, die ursprünglich zur LDL-Apherese entwickelt wurde [Agashi 1980]. Hierbei werden hochmolekulare Plasmaproteine abhängig von Molekulargewicht, Ladung und Geometrie entfernt. Eingeschlossen sind α -2- Makroglobulin, Fibrinogen, LDL-Cholesterin und Immunglobulin M mit einem Durchmesser von etwa 25 nm und größer. Albumin und HDL-Cholesterin werden theoretisch nicht entfernt. Da mit diesem Verfahren die Rheologie beeinflusst werden soll, wird die Anwendung auch als Rheopherese bezeichnet.

Basierend auf Untersuchungen, die eine Abnahme des chorioidalen Blutflusses bei Patienten mit AMD, insbesondere bei Vorliegen von Drusen, und eine veränderte Blutzirkulation in der Retina mit hämodynamischen Konsequenzen im Rahmen des Alterungsprozesses zeigten [Chen 2001; Friedmann 1997], soll die Membran-Differential-Filtration über eine Reduktion der Plasma- und Vollblutviskosität in die Pathogenese der AMD eingreifen. Die Rheologie der Retina soll durch Senkung der Erythrozytenaggregation, die Erhöhung der Plasmaviskosität durch Senkung von α -2- Makroglobulin, Fibrinogen, LDL-Cholesterin und Immunglobulin M und eine Erhöhung der arteriovenösen Passagezeit verbessert werden [Brunner 1996].

Insgesamt soll dadurch die Regenerationsfähigkeit des retinalen Pigmentepithels erhöht und die Schädigung der für die zentrale Sehfähigkeit verantwortlichen Photo-

rezeptorzellen verhindert oder verzögert werden. Letztendlich soll hierdurch die Sehschärfe und Lesefähigkeit verbessert, lokale Ausfälle des Gesichtsfelds verhindert, die Licht- und Farbunterschiedsempfindlichkeit verbessert und ein besseres Kontrastsehen ermöglicht bzw. jeweils eine Verschlechterung verhindert werden.

8.2. Auswertung der Unterlagen

Stellungnahmen

Insgesamt äußern sich 5 Stellungnahmen zu therapeutischen Apherese bei AMD.

Vier von fünf zu diesem Thema eingegangenen Stellungnahmen sprechen sich für die therapeutische Apherese bei AMD aus:

Deutsches Hämapherese-Zentrum, Köln (Prof. Borberg):

- Die extrakorporale Hämorrhheotherapie (Rheopherese) wird als einzige Behandlungsform der AMD bezeichnet, welche den Spontanverlauf deutlich verlangsamt. Alle anderen Therapieformen mit Ausnahme derjenigen zur Behandlung von Komplikationen wie Neovaskularisationen seien experimenteller Natur. Die Apherese wird bei dieser Indikation als nicht mehr experimentell angesehen.
- Eine Konkretisierung der Indikation (Stadien der AMD) wird nicht vorgenommen.

Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)

- Die Anwendung der Rheopherese (therapeutischen Apherese) bei AMD wird vor allem bei der trockenen Form befürwortet. Ein Mangel an Studien zur Indikationsstellung wird konzediert.

Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln, Prof. Brunner

- Bei den mit therapeutischer Hämapherese behandelten Patienten mit AMD zeige sich in bestimmten Funktionsbereichen eine Verbesserung bzw. Verlangsamung des Visusverlustes.
- Zu der therapeutischen Hämapherese gebe es bei der trockenen Verlaufsform der AMD mit weichen Drusen keine etablierte effektive oder kurative Behandlungsmethode.
- „Der Einsatz der Hämapherese ist jedoch in jedem Fall zu befürworten...“

Apherese Forschungsinstitut, Prof. Klingel, Prof. Koch

- Die Durchführung einer Membran-Differential-Filtration wird für den Einsatz in der ambulanten Praxis bei folgender Befundkonstellation befürwortet: Beidseitige AMD mit dem Befund weicher Drusen und einem Visus im Bereich von 0,1-0,63 des besseren Auges. Eine Neovaskularisation sollte am besseren Auge ausgeschlossen werden.

Eine Stellungnahme bewertet die therapeutische Apherese bei AMD kritisch:

Bundesverband der Augenärzte Deutschlands e.V. BVA/ Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft DOG (Prof. Bertram, Prof. Kampik)

- Aussagen zur Wirksamkeit der extrakorporalen Therapieverfahren bei AMD seien kritisch zu bewerten, bis Studien mit Nachbeobachtungszeiträumen von länger als einem Jahr vorliegen. Das Verfahren sei gegebenenfalls additiv zur Einnahme hochdosierter antioxidativer Vitamine und Zink anzuwenden.
- Das Verfahren sei derzeit als Behandlungsalternative nicht erforderlich.

Zusammenfassung zu den Stellungnahmen: Vier Stellungnahmen befürworten die Anwendung der therapeutischen Apherese bei der AMD, drei davon, ohne eine klare Eingrenzung der Indikation im Sinne therapierrelevanter Stadien vorzunehmen. Eine der Stellungnahmen bewertet die Wirksamkeit der therapeutischen Apherese kritisch und verneint die Notwendigkeit der Therapie bei AMD.

HTA-Berichte

In keinem der recherchierten HTA-Berichte wird die altersabhängige Makuladegeneration als Indikation für eine therapeutische Hämapherese erwähnt und bewertet. Im HTA-Bericht der französischen *Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé* (ANAES), der sich mit der altersabhängigen Makuladegeneration und deren Therapieverfahren befasst, wird die therapeutische Hämapherese als Behandlungsverfahren nicht einmal erwähnt:

Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Traitements de la dégénérescence liée à l'age. September 2001

Verfahren der therapeutischen Hämapherese werden nicht evaluiert.

Leitlinien

Es konnten weder national noch international evidenzbasierte Leitlinien identifiziert werden, die die Anwendung der therapeutischen Hämapherese bei dieser Indikation empfehlen:

Der Bereich Augenheilkunde der AWMF-Leitlinien wird zur Zeit (2000/2001) überarbeitet. Zwar gibt es eine Leitlinie des Bundesverbandes der Augenärzte zur AMD, jedoch wird die Rheopherese nicht benannt.

Gutachten der MDK-Gemeinschaft

MDK Nordrhein vom 26.01.2000:

Gutachterliche Stellungnahme zur Membrandifferentialfiltration (MDF), sogenannte Kaskadenfiltration, bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

Fragestellung: Welche ophthalmologischen Erkrankungen können von einer extrakorporalen Behandlung profitieren und wo sind diese Behandlungen wissenschaftlich abgesichert?

Material: Einziges bewertetes Material: A Widder et al. 1999, erste Ergebnisse der randomisierten Studie

Fazit Eine positive Beeinflussung des Visus durch Änderung rheologischer Parameter könne bei der AMD durch Membrandifferentialfiltration erreicht werden. Das Verfahren sei nicht mehr dem Experimentierstadium zuzuordnen, eine „kritische Anwendung ohne Evaluationstechniken kann nicht unterstützt werden“.

MDK Westfalen-Lippe vom 17.11.2000:

Stellungnahme zur Behandlung der Makuladegeneration mit Plasmadifferenzialfiltrationen (extrakorporale Hämmorrheotherapie, Rheo(häma)pherese)

Fragestellung: Suche nach wissenschaftlichen Quellen zum Wirksamkeitsnachweis der Behandlung der Makuladegeneration mit Plasmadifferenzialfiltrationen.

Material: MEDLINE-Recherche, Leitlinienbefragung.

Fazit Angesichts der geringen Patientenzahlen in den relevanten Veröffentlichungen „...ist der Beleg der Wirksamkeit des Verfahrens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen aufgrund wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken hier nicht erbracht.“

Zulassungsstatus in anderen Gesundheitssystemen

Medicare, USA:

Die therapeutische Hämapherese wird für die Indikation altersabhängige Makuladegeneration nicht erstattet.

Primärstudien

Aus dem beschriebenen Krankheitsbild und den Therapieansätzen ergeben sich folgende Aspekte, die für die Auswertung der Studien von besonderer Bedeutung erscheinen:

- Welche Untergruppen der AMD (Früh-/Spätstadien, trockene/feuchte Form, mit/ohne Neovaskularisationen, extra-/juxta-/subretinale Neovaskularisationen, begleitende Erhöhung von Laborparametern) sind in den Studien als Einschlusskriterien genannt und ist die Hämapherese dort wirksam?
- Basieren die Diagnose- und Therapieerfolgskriterien auf morphologischer oder funktioneller Erhebung?
- Ist das Follow-up mindestens ein Jahr, besser mehrere Jahre, d.h. sind Langzeit-Wirkungen erkennbar?
- Gegen welche Verfahren wird die Hämapherese verglichen, d.h. werden Standardtherapien herangezogen (beispielsweise die Laserkoagulation, die sich bei einer Subgruppe der AMD mit extrafoveolären CNV etabliert hat)?
- Wie wird eine klinisch relevante Visusverbesserung definiert: mehr als 1 Linie, 2,5 oder 3 Linien innerhalb definierter Zeitspanne (1 Jahr, 2 Jahre?) auf der EDTRS-Tafel oder werden kombinierte Outcome-Parameter verwendet?

Nach einer aktuellen Recherche und Auswertung der in den Stellungnahmen benannten Literatur wurden folgende Literaturstellen detailliert ausgewertet (siehe Anhang 32.8.)

In der randomisierten klinischen Studie von **Brunner et al. 2000** wurde die bestmöglich korrigierte Sehschärfe bei 20 Patienten mit AMD, die 5 Behandlungszyklen mit Membran-Differential-Filtration (MDF) erhielten, im Vergleich zu 20 Patienten ohne Therapie zum Zeitpunkt 21 Wochen nach Studienbeginn verglichen. Der Unterschied in der Sehschärfe zwischen den Behandlungsgruppen von 1,6 Linien zugunsten der MDF-Gruppe war direkt nach Anschluss der Therapie (Woche 21) signifikant, im Follow-up jedoch nicht mehr signifikant. Aufgrund fehlender Schein-Apherese-Kontrolle und Verblindung, unklar definierter Grundpopulation und anderer methodischer Mängel ist die Validität der Ergebnisse vor dem Hintergrund lediglich kurzfristiger Therapieeffekte anzuzweifeln.

Bei der ausschließlich im Internet veröffentlichten dreiarmligen randomisierten kontrollierten Pilotstudie (n=30) von **Schwarz et al. 2002 (UTAH-Studie)** mit MDF in der Interventionsgruppe und Scheinapherese und in der Kontrollgruppe ergab sich eine strikte Visusverbesserung bei 3 von 10 Patienten mit AMD in der MDF-Gruppe. Der Zeitraum von 20 Wochen ist für eine valide Wirksamkeitsaussage jedoch zu kurz.

Die Ergebnisse der Interims-Analyse(n=43) der **MIRA-I-Studie**, einer randomisierten kontrollierten Studie, die von **Boyer 2001** auf einem Kongress (Retina Subspeciality Day New Orleans 09.-10.11.2001) vorgetragen wurden, können vor Abschluss der gesamten Studie nicht zur Wirksamkeitsbeurteilung verwendet werden.

Zu den Einzelauswertungen siehe Anhang 32.8.

Ergebnis der Primärstudien

Insgesamt ergibt sich folgende Situation:

Die bisherige Evidenz zur Wirksamkeit der extrakorporalen Hämaphereseverfahren bei AMD gründet sich auf:

- Eine RCT mit kleiner Fallzahl und deutlichen Qualitätsmängeln (Brunner et al. 2000)
- Eine nicht veröffentlichte Pilotstudie mit sehr geringer Fallzahl (A Double masked, Three-arm, Randomized Pilot Study Comparing the Safety and Efficacy of Rheopheresis Using Membrane Differential Filtration to Sham Apherese and No-Treatment Controls for the Treatment of Age-related Macular Degeneration; Utah-Studie)
- Vorläufige Ergebnisse (n=43) einer prospektiven randomisierten klinischen Studie (MIRA-I) mit Nachbeobachtungszeitraum v. 9 Monaten nach Therapieende (Boyer 2001)
- Einzelne Fallbeobachtungen (Gruppe um Prof. Brunner und Prof. Borberg)
- Plausibilitätsannahmen bezüglich der Pathophysiologie der AMD und des therapeutischen Prinzips

Eine weitere RCT (MAC-II, Diamed, Leiter: Prof. Klingel) ohne Schein-Apherese und ohne Verblindung wird derzeit an einem Zentrum in Deutschland durchgeführt. Nach schriftlicher Mitteilung von Prof. Borberg vom Dezember 2002 soll diese Studie 2004 vorliegen.

Übersicht zu den einzel ausgewerteten Studien zur therapeutischen Hämapherese bei altersabhängiger Makuladegeneration

| Autor(en) / Jahr | Studientyp/ n / Indikation | Drop out / follow-up | Verumgruppe | Vergleichsgruppe | Ergebnisparameter | Outcome / Signifikanz | Bemerkung |
|---|---|--|---|---|--|--|---|
| Brunner,R., Widder,R.A., Walter,P., Luke,C., Godehardt,E.Bartz-Schmidt,K.U., Heimann,K., Borberg,H. 2000 | RCT/ 40/ Trockene AMD-Zeichen wie Drusen, Atrophie der Areola, Pigmentverklumpung, Pigmentepithelablösung oder subretinale Neovaskularisation/ Sehschärfe zwischen 20/160 und 20/32 in mindestens einem Auge und. Wenn die Einschlusskriterien bei beiden Augen vorlagen, wurde ein Auge zufällig ausgewählt | 3 Drop-outs, durch 3 neue Patienten ersetzt (nach Randomisation)/ Follow-up war nicht Teil des Studiendesigns, durchschnittliches Follow-up 11 Monate in Kontroll-, 12 Monate in Therapiegruppe | 5 Behandlungszyklen mit Rheofilter über 21 Wochen | Keine Therapie | Bestmöglich korrigierte Sehschärfe 21 Wochen nach Einschluss, gemessen in Linien EDTRS | Unterschied von 1,6 Linien Sehschärfe zwischen den Gruppen mit $p < 0,01$ als signifikant angegeben. Am Ende der Follow-up-Periode war der Unterschied mit 1,6 Linien nicht mehr signifikant | RCT ohne Verblindung mit deutlichen Qualitätsmängeln: Keine Fallzahlberechnung, keine Verblindung und keine Schein-Apherese Therapieerfolg nur kurzfristig, Beobachtungszeitraum kurz. Keine ausreichende Information für eine nachhaltige Wirksamkeit der Membran-Differentialfiltration |
| UTAH-Studie (Swartz, M., Rabetoy, G.) 2002 im Internet, nicht veröffentlicht | RCT/ 30 Studie als Pilotstudie zu MIRA-I geplant Datensammlung 1999 AMD mit Sehschärfe zwischen 20/40 und 20/100 und Alter zwischen 50 und 85 | Keine Drop-outs beschrieben Follow-up-Zeitraum: 27. Woche und 1 Jahr nach Baseline, durchschnittlicher Follow-up 6-9 Monate nach Therapieende: uneinheitlich | 10 Apherese-Behandlungen mit dem Rheofilter MDF-System über 16 Wochen | 2 Vergleichsgruppen: - Gruppe mit 10 Behandlungen Scheinapherese - Keine Behandlung | „Strikte Visus-verbesserung“: Verbesserung bei 3 von 4 Parametern: 1. > 2,5 Linien Verbesserung auf EDTRS im Studienauge 2. > 2,5 Linien Verbesserung auf EDTRS in beiden Augen 3. > 20% Verbesserung im PVSRT (funktioneller Test) in mindestens einem Auge 4. > 20% Verbesserung im VF-14-Lebensqualitäts-Fragebogen | Nur prozentuale Auswertung Bei 35% (7/20) der Augen in der Therapiegruppe Visusverbesserung von mindestens 2,5 Linien (EDTRS) im Vergleich zu je 15% (3/20) in der Schein-Apherese und der Kontrollgruppe. „Strikte Visusverbesserung“ bei 10% (3/30) aller Patienten, alle drei in Rheopheresegruppe | Zeigt die Machbarkeit der Schein-Apherese und der Verblindung. Aufgrund des Pilotcharakters und der geringen Gruppengrößen keine valide Aussage zur Wirksamkeit möglich. Bei der Ergebnisbeurteilung nach 20 Wochen ist der Zeitraum für eine Wirksamkeitsaussage zu kurz. Die Follow-up-Zeit ist uneinheitlich. |
| Boyer, D.S., Vorläufige Ergebnisse multizentr. RCT (MIRA-I) 2001, Kongress-Abstract | RCT-Interims-Analyse/ 43 Trockene AMD mit erhöhten rheologisch relevanten Laborparametern | Drop-outs: nicht erwähnt Follow-up-Zeitraum: 12 Monate nach Einsschluss | 8 MDF-Rheofilter-Apherese-Behandlungen über 10 Wochen | 8 Behandlungen mit Schein-Apherese | Bestmöglich korrigierte Sehschärfe 3,6,9,12 Monate nach Einschluss, gemessen in Linien EDTRS | ANOVA, gemischte Modelle mit unstrukturierten Kovariaten, p-Werte für Gruppen- u. Zeiteffekte. Durchschnittlicher Unterschied im Visus zwischen den Patienten in der Therapie- und der Kontrollgruppe beträgt zum Zeitpunkt 12 Monate nach Baseline 1,6 Linien zugunsten der Therapiegruppe ($p = 0,0011$ über alle Zeitpunkte) | Vorläufige Ergebnisse, enge Einschlusskriterien, im Vergleich zur Pilotstudie Aufweichung der strikten Erfolgskriterien |

8.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Zur Behandlung der AMD mit Neovaskularisationen steht die Lasertherapie zur Verfügung. Für eine spezielle Form der feuchten AMD ist seit dem Beschluss des Bundesausschusses vom 16.10.2000 außerdem die PDT etabliert. Für die Untergruppe der trockenen AMD gibt es bisher keine Standardtherapie. Die Radiotherapie, die Retina- und Makulachirurgie und die extrakorporale Hämorrhéotherapie (synonym Rheopherese) werden bisher experimentell angewandt.

Die bisherigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen zur Rheopherese können die Wirksamkeit und den Nutzen dieser Therapie bei keiner Form der altersabhängigen Makuladegeneration ausreichend belegen.

9. Endokrine Orbitopathie

9.1. Hintergrund

Krankheitsbild und Epidemiologie

In diesem Bericht wird der Begriff der endokrinen Orbitopathie, der auch den malignen Exophthalmus mit einschliesst, zur Charakterisierung des propagierten Anwendungsbereichs der therapeutischen Hämapherese verwendet. Von Exophthalmus spricht man bei einem pathologischen Vorstehen (Protrusion oder Proptose) eines oder beider Augäpfel. Von einigen Autoren wird lediglich die Proptose endokrinologischen Ursprungs als Exophthalmus bezeichnet [Henderson 1994]. Dieser Nomenklatur wird hier nicht gefolgt.

Ein Exophthalmus kann generell durch eine Entzündung, ein Ödem oder einen Tumor hervorgerufen werden. Bei Erwachsenen ist der Exophthalmus bei Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere bei Morbus Basedow (*Graves' Disease*) am häufigsten (endokrine Orbitopathie). Mögliche Ursachen des Exophthalmus sind Infektionen, Tumoren, Gefässerkrankungen der Orbita, Verletzungen und die Pseudoproptose verschiedenen Ursprungs.

Das pathophysiologische Korrelat der Schilddrüsen-assoziierten Orbitopathie (endokrine Orbitopathie) ist ein entzündlicher Prozess im Orbitagewebe, vor allem des orbitalen Fettgewebes und der extraorbitalen Augenmuskeln auf der Basis eines Autoimmunprozesses (infiltrative Ophthalmopathie). Die Einwanderung von Lymphozyten, Plasma- und Mastzellen, die Ablagerung von Glykosaminoglykanen und das Einströmen von Wasser vergrößert den Orbitainhalt. Eine Obstruktion von venösen Gefäßen trägt ebenfalls zur Orbitavergrößerung bei. Die eigentliche Ursache des Exophthalmus und des Morbus Basedow ist jedoch weiterhin unklar [Bahn RS 1993]. Zumindest für die Hyperthyreose ist die pathogene Wirkung eines stimulierenden Auto-Antikörpers gegen TSH-Rezeptoren belegt. Die Beziehung zwischen endokriner Orbitopathie und der Hyperthyreose auf der Grundlage eines Morbus Basedow als Krankheitseinheit ist nicht gesichert, vielfach wird von unabhängigen Krankheitsbildern gesprochen [Atkinson S 1984]. Zwischen dem Ausmaß der ophthalmologischen Symptome und der Schilddrüsenfunktion besteht keine eindeutige Beziehung [Kahaly G 1991].

Die klinischen Zeichen der Augenbeteiligung bei Morbus Basedow, der endokrinen Orbitopathie, bestehen aus einer spastischen und mechanischen Komponente [Harrison 2001]. Die spastische Komponente beinhaltet den verringerten Lidschlag und die Retraktion des Lides, tritt meist bei einer Thyreotoxikose auf und besser sich nach deren Behandlung. Die mechanische Komponente besteht aus einer Proptose, einer ödematösen Schwellung der Bindehaut, einer Konjunktivitis, einer periorbitalen Schwellung wie Ulzeration der Kornea, Optikusneuritis und Optikusatrophie. Wenn der Exophthalmus schnell voranschreitet und zum Hauptproblem bei Morbus Basedow wird, spricht man von *progressivem Exophthalmus*, bei besonders schweren Verlaufsformen vom *malignen Exophthalmus*. Eine behandlungsbedürftige schwere Verlaufsform der endokrinen Orbitopathie tritt lediglich bei 3-5% der Patienten mit Morbus Basedow auf.

Der Exophthalmus bei Morbus Basedow ist gehäuft bei Frauen im Alter von 30-50 Jahren, wohingegen die schweren Verlaufsformen häufiger bei Männern im Alter von über 50 Jahren auftreten [Kendler DL 1993]. Der Diabetes mellitus ist ein gesicherter Risikofaktor für die Entwicklung der endokrinen Orbitopathie bei Morbus Basedow [Kalmann R 1999]. Die Sehfunktion und die Integrität des Auges kann durch folgende Komplikationen gestört sein:

- Verringerter Schutz durch das Augenlid mit der Folge eines Hornhautschadens und Beeinträchtigung der Befeuchtung des Auges
- Bei tumorösem Prozess und progressivem Exophthalmus kann der Sehnerv geschädigt werden und Nervenzellen zugrunde gehen

Diagnostik

Es existieren verschiedene Klassifikationssysteme für die endokrine Orbitopathie. Eine einfache Klassifikation berücksichtigt die Entzündungszeichen und die Myopathie, wobei Typ 1 mit minimaler Entzündung und wenig restriktiver Myopathie, Typ 2 mit signifikanter orbitaler Entzündung und restriktiver Myopathie verbunden ist.

Die Diagnose wird aufgrund typischer Beschwerden und klinischer Zeichen (nach von Graefe, Stellwag, Grove, Goffroy, Möbius, Ballet) vor dem Hintergrund der endokrinologischen Erkrankung gestellt. Zur weiteren Diagnostik wird der Orbita-Ultraschall, das Orbita-CT- und -MRT und die Histologie verwendet.

In jedem Fall sollte die Einordnung des Typs und des Ausmaßes der Orbitopathie mittels eines Ophthalmopathie-Indexes oder -Scores erfolgen. Folgende Ophthalmopathie-Messinstrumente werden verwendet und dienen auch der Kontrolle des Therapieerfolges:

- Clinical Activity Score for Graves' Ophthalmopathy [Mourits MP 1989; Mourits MP 1997]
- Diagnostic Criteria for Graves' Ophthalmopathy [Bartley GB 1995]
- Ophthalmopathy Index of Donaldson
- Modifizierter Ophthalmopathie-Index von Bartalena et al. [Bartalena L 1983]
- Activity Score of Kahaly for Graves' Ophthalmopathy [Kahaly G 1996]
- The American Thyroid Association NO SPECS Classification of Eye Changes in Graves' Disease [Van Dyk HY 1981]

Das Hertel-Exophthalmometer wird aufgrund der geringen Reliabilität in großen Studien nicht mehr verwendet [Hessemer T 1994].

Therapieansätze bei endokriner Orbitopathie

Die drei für endokrine Orbitopathie wichtigsten und am häufigsten verwandten therapeutischen Verfahren sind die hochdosierte Gabe von Glukokortikoiden, die Bestrahlung der Orbita und die chirurgische Dekompression der Orbita. Ca. 60% der Patienten können von einer medikamentösen Therapie profitieren [Bartalena L 1997]. Bei schweren Verlaufsformen, die auf Glukokortikoide oder Bestrahlung der Orbita nicht ansprechen, muss eine chirurgische Behandlung unternommen werden. Zur Wirk-

samkeit von immunsuppressiven Medikamenten (z.B. Cyclosporin A), von intravenös verabreichten Immunglobulinen und zur Plasmapherese bei der endokrinen Orbitopathie gibt es wenige wissenschaftliche Untersuchungen.

Angewendete Aphereseverfahren bei endokriner Orbitopathie

Aus der Literatur ergeben sich Hinweise, dass bei der endokrinen Orbitopathie auch die hier nicht beratenen unselektiven Verfahren Plasmaaustausch und Plasmapherese angewendet werden. In neuerer Zeit wurde offenbar auch die Immunadsorption (Ig-Therasorb) durchgeführt.

Die möglichen Wirkungsmechanismen der Hämapherese bei der endokrinen Orbitopathie basieren auf der Entfernung der als pathogen erachteten zirkulierenden Autoantikörper gegen bestimmte Oberflächenmerkmale des Schilddrüsengewebes im Retrobulbärraum, die den Epitopen des TSH-Rezeptors ähneln bzw. ganzen Immunkomplexen [Ludgate M 1998; Bartalena L 1997]. Die therapeutischen Hämapheresen werden teilweise zusätzlich zu Standardtherapien wie Immunsuppression und Bestrahlung, teilweise nach Scheitern anderer Therapieversuche eingesetzt. Andere Argumente für den Einsatz der Hämapherese zielen auf die Vermeidung einer Bestrahlung des Retrobulbärraumes oder einer Thyreoidektomie [Prophet H 2001].

9.2. Auswertung der Unterlagen

Stellungnahmen

Insgesamt äußert sich eine Stellungnahme zur therapeutischen Apherese bei der endokrinen Orbitopathie bzw. dem malignem Exophthalmus.

Prof. Vetter, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn

Zwei Studien zur Immunadsorption bei malignem Exophthalmus mit insgesamt 9 Patienten seien durchgeführt worden, die zeigen konnten, dass vorbeschriebene Optikusläsionen regredient bis vollständig reversibel waren [Prophet 2001; Derfler 1997]. Diese Effekte schienen auch längerfristig anzuhalten.

HTA-Berichte

Es konnte kein HTA-Bericht identifiziert werden, der die Anwendung selektiver Apheresen bei dieser Indikation berücksichtigt.

Leitlinien

Es konnten weder national noch international evidenzbasierte Leitlinien identifiziert werden, die die Anwendung der therapeutischen Hämapherese bei dieser Indikation empfehlen.

Der Bereich Augenheilkunde der AWMF-Leitlinien wird derzeit überarbeitet. In der Leitlinie des Bundesverband der Augenärzte zur AMD findet sich die Apherese bei

malignem Exophthalmus (endokriner Orbitopathie) nicht unter den dort genannten Therapieoptionen.

Gutachten der MDK-Gemeinschaft

Es liegen keine Gutachten der MDK-Gemeinschaft zum Thema Hämapheresen bei der endokrinen Orbitopathie oder dem malignem Exophthalmus vor.

Zulassungsstatus in anderen Gesundheitssystemen

Medicare, USA:

Die therapeutische Hämapherese wird für die Indikation maligner Exophthalmus oder endokrine Orbitopathie vom amerikanischen Krankenversicherer Medicare nicht erstattet.

Primärstudien

Es wurden in den gängigen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, Cochrane) keine randomisierten oder nicht randomisierten kontrollierten Studien zur Hämapherese bei endokriner Orbitopathie bzw. Exophthalmus gefunden.

Studien zur Immunadsorption:

Die bisherige Evidenz zur Wirksamkeit der Immunadsorption bei der endokrinen Orbitopathie gründet sich auf einzelne Fallberichte und die Darstellung von unkontrollierten Fallserien [Derfler 1997; Prophet 2001].

Die Studie von **Derfler 1997** ist eine Fallserie zur IgG-Immunadsorption mit dem System Therasorb bei 7 Patienten mit endokriner Orbitopathie. Bei unterschiedlich langer Behandlungsdauer (2-36 Monate mit 6 bis 98 Apherese-Behandlungen pro Patient) wurde die Wirksamkeit anhand der Veränderung des Ophthalmopathie-Scores nach Werner beurteilt. Bei einem anfänglichen durchschnittlichem Score von 40 wird eine durchschnittliche Reduktion des Werner-Scores um 61% berichtet. Die Messzeitpunkte sind nicht angegeben, ein Follow-up wird nicht berichtet, so dass von einer selektiven und verzerrten Wirksamkeitsbeurteilung auszugehen ist. Valide Aussagen zur Wirksamkeit der Methode sind hieraus nicht abzuleiten.

Die Studie von **Prophet H et al. 2001** stellt einen doppelten Fallbericht zur Immunadsorption bei zwei Patienten mit endokriner Orbitopathie nach multiplen Vorbehandlungen dar. Bei einem Patienten wurde die Immunadsorption (Therasorb unter Verwendung von Schaf-Anti-IgG) nach erfolgloser bzw. wegen Nebenwirkungen abgebrochener Orbitabestrahlung, chirurgischer Dekompression und darauf folgender Immunsuppression mit Steroiden und Azathioprin unternommen. Beim zweiten Patienten blieb die Orbitabestrahlung ebenfalls erfolglos, und die Immunsuppression mit Prednison und Azathioprin konnte aufgrund mangelnder Wirkung und starken Nebenwirkungen nicht weitergeführt werden. Bei beiden Patienten wird eine Besserung der klinischen Symptomatik nach der Therapie ohne klare Operationalisierung der

Erfolgskriterien bei einem Follow-up von 166 bzw. 216 Tagen nach Therapie angegeben. Hieraus sind keine schlüssigen Aussagen zur Wirksamkeit abzuleiten.

Studien zur Plasmapherese/ Plasmaaustausch:

Da zur Immunadsorption nur wenige Veröffentlichungen vorliegen, wurden orientierend auch Studien zur Plasmapherese oder zum Plasmaaustausch durchgesehen, obwohl diese Verfahren nicht zu den hier beratenen selektiven Aphereseverfahren zählen. Die Ergebnisse stellen sich wie folgt dar:

Kelly W et al. 1983 untersuchten 18 Patienten mit Schilddrüsen-assoziiertes Ophthalmopathie, die mit Plasmapherese (Plasmasubstitution mit Albumin) behandelt wurden, in einer unkontrollierten Studie. Die Unterschiede, basierend auf klinischer, ophthalmologischer, CT- und Ultraschall-Untersuchung waren im Vorher-Nachher-Vergleich gering und nicht signifikant, Aussagen zur Wirksamkeit sind nicht möglich.

In einer schwedischen unkontrollierten Fallserie (**Berlin G et al. 1990**) wurden 13 Patienten mit endokriner Ophthalmopathie bei unterschiedlichen zugrundeliegenden Schilddrüsenerkrankungen mit Plasmapherese (Substitution durch Albumin oder isotonische Kochsalzlösung) bzw. Plasmaaustausch (Substitution durch Fresh Frozen Plasma) behandelt. Wie die Autoren selbst konzedieren, müssen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, es sind keine Aussagen auf einem „Evidenz-Level über 4“, also oberhalb dem Niveau einzelner Fallserien möglich.

Die Studie von **Glinoe D et al 1986** stellt eine unkontrollierte Fallserie von 9 Patientinnen mit endokriner Ophthalmopathie dar, die mit Plasmapherese (Substitution durch Albumin oder Plasmaproteinlösung) bzw. Plasmaaustausch (Substitution durch Fresh Frozen Plasma) behandelt wurden. Die Studie berichtet von einer Besserung eines modifizierten Ophthalmopathie-Indexes nach Donaldson von 38% unmittelbar nach dem Plasmaaustausch im Vergleich zum Vorwert. Ein nicht-standardisiertes Follow-up zeigte keine eindeutigen Ergebnisse, zumal alle Patienten zusätzlich immunsuppressiv behandelt wurden. Die Studie lässt aufgrund des Designs keinerlei valide Aussagen zur Wirksamkeit der Plasmaaustauschbehandlung bei Exophthalmus zu. Die Veröffentlichung von Atabay C 1993 nutzt dasselbe Patientengut wie Glinoe D 1986.

In der Studie von **Zieleinski CC et al. 1989** werden die Erfahrungen mit einer Plasmapheresetherapie (Substitution durch Albumin) in Kombination mit Immunsuppression bei 6 Patienten mit progressiver endokriner Orbitopathie und Schädigung des optischen Nervs berichtet. Die Autoren postulieren anhand nicht validierter Visusmessungen einen langfristigen Therapieerfolg bei 5 von 6 Patienten bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 48 bis 60 Monaten. Bei fehlender Kontrollgruppe und nicht systematischer immunsuppressiver Komedikation sind jedoch keine sichereren Aussagen zur Wirksamkeit der Plasmapheresetherapie möglich.

Zu den indikationsbezogenen Recherchen siehe Anhang 32.9.

9.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Bei der endokrinen Orbitopathie stehen als Therapieoptionen die hochdosierte Gabe von Glukokortikoiden, die Bestrahlung der Orbita und die chirurgische Dekompression der Orbita zur Verfügung, ggf. in Ergänzung zur Behandlung der Schilddrüsenfunktionsstörung. Darüber hinaus gibt es bei schweren Fällen der endokrinen Orbitopathie (maligner Exophthalmus) bisher keine Standardtherapie, die Immunadsorption galt bisher als experimentell.

Die wissenschaftlichen Veröffentlichungen zur Immunadsorption können die Wirksamkeit und damit den Nutzen bei der endokrinen Orbitopathie bisher nicht ausreichend belegen. Insbesondere fehlen prospektive und vergleichende Therapiestudien.

10. Diabetische Retinopathie

10.1. Hintergrund

Krankheitsbild, Epidemiologie und Diagnostik

Der Diabetes mellitus kann eine Retinopathie oder eine Makulopathie als Komplikation zur Folge haben. Diese Krankheitsbilder werden zu den mikroangiopathischen Folgen der Zuckerkrankheit gezählt und sind deren häufigste Manifestationsformen [EURODIAB IDDM Complications Study 1994]. Als Konsequenz ist eine Erblindung möglich.

Die gesamte Netzhaut wird durch die biochemische und/oder zelluläre Schädigung im Rahmen der Blutzuckererhöhung geschädigt, d.h. die chronische Hyperglykämie ist gesicherter Risikofaktor [UKPDS 33 1998]. Für die Retinopathie bei Typ-2-Diabetes ist die arterielle Hypertonie als Risikofaktor anerkannt [UKPDS 33 1998], für den Typ-1-Diabetes ist er auf der Basis von Kohortenstudien wahrscheinlich [Klein R 1989]. Über den Einfluss erhöhter Lipoproteine oder anderer Serumfaktoren auf die Entwicklung der diabetischen Retinopathie gibt es keine gesicherten Erkenntnisse [Maser RE 1993; Davis MD 1998].

Beim Diabetes mellitus Typ-1 entwickelt sich nach 5-jähriger Krankheitszeit in ca. ¼ der Fälle eine diabetische Retinopathie, beim insulinpflichtigen Typ-2 in 30%. Nach 15-20 Jahren weisen beim Typ-1 95%, beim insulinpflichtigen Typ-2 80% eine Retinopathie auf [Klein R 1984]. Mehr als 50% der Patienten mit Typ-1-Diabetes und etwa 30% der Patienten mit insulinpflichtigem Typ-2 haben nach 20 Jahren eine proliferative Retinopathie. Die Prävalenz der Diabetes-bedingten Erblindung beträgt in Deutschland zwischen 10 und 14,4/100.000 [Krumpaszky HG 1992; Bertram B 1997], d.h. zwischen 8100 und 12000 Fällen pro Jahr.

Die Stadieneinteilung der diabetischen Retinopathie ist der evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft aus dem Jahr 2000 entnommen [DDG 2000]:

Nicht-proliferative Retinopathie

| <i>Stadium</i> | <i>Klinisches Bild</i> |
|---------------------------------------|--|
| Mild | Mikroaneurysmen |
| Mäßig | Mikroaneurysmen, einzelne intraretinale Blutungen, perlschnurartige Venen |
| Schwer (früher: „präproliferativ“) | „4-2-1“-Regel: zahlreiche Mikroaneurysmen und intraretinale Blutungen in 4 Quadranten oder perlschnurartige Venen in 2 Quadranten oder intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) in 1 Quadrant |

Proliferative Retinopathie

- Papillenproliferationen
- Papillenferne Proliferationen

- Präretinale Blutung
- Traktionsbedingte Netzhautablösung

Die diagnostische Abklärung bei Verdacht oder beginnender Retinopathie beinhaltet in jedem Fall die Untersuchung der Sehschärfe, vornehmlich mittels ETDRS-Tafeln, die Untersuchung der vorderen Augenabschnitte und die binokulare biomikroskopische Funduskopie bei dilatierter Pupille [Aiello LP 1998], deren Ergebnisse standardisiert dokumentiert werden sollten.

Therapieansätze bei diabetischer Retinopathie

Neben der Blutzuckersenkung, der Therapie einer begleitenden Hypertonie und/oder Hyperlipidämie und dem Nikotinverzicht existieren bisher 2 in großen multizentrischen Studien untersuchte ophthalmologische Therapieoptionen: die Laserkoagulation und die Vitrektomie.

Die Indikationen zur Lasertherapie bei nicht-proliferativer diabetischer Retinopathie gemäß der ETDRS-Studie sind:

| <i>Stadium</i> | <i>Laserindikation</i> |
|----------------|--|
| Mild | Keine Laserkoagulation |
| Mäßig | Keine Laserkoagulation |
| Schwer | Laserkoagulation zu erwägen insbesondere bei Risikopatienten mit <ul style="list-style-type: none">- mangelnder Compliance- Typ-1-Diabetes- Beginnender Katarakt mit erschwertem Funduseinblick- Risiko-Allgemeinerkrankungen (arterielle Hypertonie)- Schwangerschaft |

Die Indikationen zur Lasertherapie bei proliferativer diabetischer Retinopathie gemäß der ETDRS-Studie sind:

- Neovaskularisationen an der Pupille
- Periphere Neovaskularisationen >1/2 Papillendurchmesser
- Präretinale Blutung
- Rubeosis iridis

Die Vitrektomie ist bei schweren Spätkomplikationen indiziert [Diabetic Retinopathy Vitrectomy Research Group 1990]:

- Schwere nichtresorbierbare Glaskörperblutung
- Traktionsbedingte oder kombiniert traktiv/rhematogene Netzhautablösung mit relativ frischer Beteiligung der Makula

Membran-Differential-Filtration zur Rheopherese bei diabetischer Retinopathie

Bei der diabetischen Retinopathie wurde als einziges Aphereseverfahren die Membran-Differential-Filtration, welche bei dieser Indikation auch als Rheopherese (Hämorrhoeotherapie) bezeichnet wird, in Studien untersucht.

10.2. Auswertung der Unterlagen

Stellungnahmen

Keine der eingegangenen Stellungnahmen befasst sich explizit mit der diabetischen Retinopathie als Indikation für eine Apheresebehandlung. In der Stellungnahme von Prof. Borberg wird die diabetische Retinopathie als mögliche Indikation genannt.

HTA-Berichte

Es konnten keine HTA-Berichte gefunden werden, in denen selektive Aphereseverfahren bei dieser Indikation evaluiert wurden.

Leitlinien

Es konnten weder national noch international evidenzbasierte Leitlinien identifiziert werden, die die Anwendung der therapeutischen Hämapherese bei dieser Indikation empfehlen.

In der evidenz-basierten Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie“ der Deutschen Diabetes-Gesellschaft aus dem Jahr 2000 ist die Hämapherese nicht als Therapieoption erwähnt.

Gutachten der MDK-Gemeinschaft

Es liegen keine Gutachten der MDK-Gemeinschaft zum Thema Hämapheresen bei diabetischer Retinopathie vor.

Zulassungsstatus in anderen Gesundheitssystemen

Medicare, USA:

Die therapeutische Apherese wird bei der Indikation diabetische Retinopathie nicht erstattet.

Auswahl Primärstudien

Es wurden keine randomisierten oder nicht randomisierten kontrollierten Studien zur Hämapherese bei diabetischer Retinopathie gefunden.

Die bisherige Evidenz zur Wirksamkeit der Membran-Differential-Filtration, der Plasmapherese oder des Plasmaaustauschs bei diabetischer Retinopathie gründet sich auf die Darstellung von unkontrollierten Fallserien [Luke C 2001, n=11; Widder RA 1999, n=6] und Einzelfallberichte [Little HL 1983].

Mit den unkontrollierten Fallserien von **Luke 2001** (11 Patienten) und **Widder 1999** (6 Patienten) sind keine validen Aussagen zum Nutzen der therapeutischen Hämapherese bei der diabetischen Retinopathie möglich (siehe die folgende Übersicht).

Zu den indikationsbezogenen Recherchen siehe Anhang 32.10.

Übersicht zu den Studien zur therapeutischen Hämapherese bei diabetischer Retinopathie (n>5)

| Autor(en) | Jahr | Studientyp/ n / Indikation | Drop out / follow-up | Verumgruppe | Vergleichsgruppe | Ergebnisparameter | Outcome / Signifikanz | Bemerkung |
|---|------|----------------------------------|---|--|------------------|-----------------------------|--|--|
| Luke,C.; Widder,R.A.; Soudavar,F.; Walter,P.; Brunner,R.; Borberg,H. | 2001 | Unkontrollierte Fallserie (n=11) | -/ Follow up durchschnittl. 9 Wochen | 11 Patienten (11 Augen) mit nicht-proliferativer oder inaktiver proliferativer diabetischer Retinopathie. 3 Zyklen Membran-Differentialfiltration über 18 Wochen | - | Best-korrigierte Sehschärfe | Verglichen mit Baseline Verbesserung der Sehschärfe im Mittel um 1,4 Linien (p=0,02) nach der letzten Behandlung. Nach Follow-up 1,4 Linien-Verbesserung i. Vgl. zu Baseline (p < 0.001) | Keine Aussage zur Wirksamkeit möglich bei fehlender Kontrollgruppe |
| Widder,R.A.; Brunner,R.; Walter,P.; Luke,C.; Bartz-Schmidt,K.U.; Heimann,K.; Borberg,H. | 1999 | Unkontrollierte Fallserie (n=6) | -/ Follow up durchschnittl. 25 Tage nach Behandlung (4-90 Tage) | 6 Patienten mit nicht-proliferativer diabetischer Retinopathie, klinisch signifikantem Makulaödem oder inaktiver proliferativer diabetischer Retinopathie. 1 Zyklus Membran-Differentialfiltration | - | Best-korrigierte Sehschärfe | Verbesserung der Sehschärfe im Mittel um 1,4 Linien (SA 0,8, p=0,002)24 Stunden nach Therapie | Keine Aussage zur Wirksamkeit möglich bei fehlender Kontrollgruppe |

10.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Bei der diabetischen Retinopathie stehen als Therapieoptionen die Laserkoagulation und bei schweren Krankheitsverläufen ggf. als ultima ratio die Vitrektomie zur Verfügung.

Die wissenschaftlichen Veröffentlichungen zur therapeutischen Apherese können die Wirksamkeit und den Nutzen dieser Therapie bei der diabetischen Retinopathie bisher nicht belegen. Insbesondere fehlen prospektive und vergleichende Therapiestudien.

11. Uveales Effusionssyndrom

In einer systematischen Literaturrecherche zum „Uvealen Effusionssyndrom“ konnten keinerlei klinische Studien gefunden werden, die eine valide Aussage zum Nachweis des Nutzen, der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit ermöglichen. Dieser Anwendungsbereich kann nicht als Leistung der vertragsärztlichen Versorgung anerkannt werden.

12. Akutes Guillain-Barré-Syndrom

12.1. Hintergrund

Krankheitsbild und Epidemiologie

Die französischen Neurologen Guillain und Barré haben zusammen mit Strohl erstmals 1916 ein neurologisches Krankheitsbild beschrieben, das später nach ihnen genannt wurde. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird das GBS als „immunologisch bedingte demyelinisierende, systemische, im wesentlichen symmetrische Erkrankung von Wurzeln und peripheren Nerven und im unterschiedlichen Befall auch motorischen Hirnnerven mit im wesentlichen von kaudal nach kranial aufsteigenden Paresen“ definiert.

Beim GBS handelt es sich um ein heterogenes Krankheitsbild. Von dem klassischen GBS können über morphologische Aspekte, Symptomatik und Verlauf verschiedene Varianten abgegrenzt werden. Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) wird von vielen Autoren vom GBS abgegrenzt und als eigenständiges Krankheitsbild definiert.

Das GBS tritt in allen Altersgruppen auf, wobei männliche Patienten etwas häufiger betroffen sind. Die jährliche Inzidenz beträgt 0,5 bis 2 pro 100.000 Einwohner.

Klinisches Bild

Das typische klinische Bild ist charakterisiert durch an den Beinen beginnende und rasch aufsteigende symmetrische, schlaffe Lähmungen mit Übergreifen auf die obere Extremitäten und den Schultergürtel. Hirnnervenlähmungen sind häufig. Bis zu 25% der Patienten entwickeln eine Lähmung der Atemmuskulatur mit Ateminsuffizienz. Die sensiblen Ausfälle sind meist leicht, oft in Form von Reizerscheinungen. Es kommt auch zu einer Mitbeteiligung autonomer Nervenfasern, diese zeigt sich durch autonome Funktionsstörungen mit Tachykardie/Bradykardie mit Arrhythmien, Hypo- und Hypertension.

Bei einer Progression der Beschwerden über vier Wochen hinweg wird von einer chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) gesprochen. Neben diesem schleichenden Beginn bei der CIDP ist auch das Ansprechen auf immunsuppressive Medikamente wie Cortison ein Kriterium zur Abgrenzung gegenüber dem GBS.

Ätiopathogenese

Die Ätiopathogenese ist bisher nicht geklärt. Häufig geht der neurologischen Symptomatik ein Infekt der oberen Luftwege bzw. des Gastrointestinaltraktes voraus. Beim GBS wurden durch Antikörpernachweis *Campylobacter jejuni*, Cytomegalievirus und Epstein-Barr-Virus identifiziert.

In den letzten Jahren wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Erkrankung Folge einer fehlgeleiteten Immunantwort ist, und dass es zu einer immunologisch vermittel-

ten Entmarkung von Nervenfasern bzw. auch zu einer Schädigung der Axone bei schwer verlaufenden GBS-Varianten kommt. Als Auto-Antigene gelten verschiedene Ganglioside im peripheren Myelin und auf dem Axolemma. Im Serum von GBS-Patienten ließen sich erhöhte Antikörpertiter gegen Gangliosid-Subgruppen nachweisen. Daneben fanden sich Hinweise auf eine T-Zell-Aktivierung.

Diagnostik

Im Rahmen der Diagnostik des GBS sind die neurologische und internistische Untersuchung mit EKG und wiederholten Lungenfunktionsprüfungen, die elektromyographische und elektroneurographische Untersuchung, die laborchemische Blutuntersuchung mit Serologie auf neurotrope Viren, und die Liquoruntersuchung notwendig. Die Diagnose gründet sich auf die Krankengeschichte, den Verlauf, den klinischen Befund, die Liquordiagnostik und die Elektrodiagnostik. Zur Diagnostik haben sich Kriterien nach Asbury etabliert [Asbury und Cornblad 1990]. Diese umfassen:

1. notwendige Kriterien für die Diagnosestellung
2. nachdrücklich die Diagnosestellung unterstützende Kriterien
3. Kriterien, die Zweifel an der Diagnosestellung begründen
4. die Diagnosestellung ausschließende Kriterien.

Diese Kriterien werden häufig im Rahmen von Studien als Einschlusskriterien verwendet. Als Werkzeug zur Schweregradeinschätzung und Verlaufsbeobachtung wird der „Disability Score“ nach Hughes verwendet.

Verlauf /Prognose

Der Verlauf ist sehr variabel, die Prognose des GBS überwiegend günstig. Bis 90% der Patienten erreichen nach 3 Wochen progredienter Symptomatik eine Plateauphase. Mehr als 50% der Patienten werden bettlägerig, 25% vorübergehend beatmungspflichtig. Nach der 2-4 Wochen anhaltenden Plateauphase bildet sich die Symptomatik zurück, meist innerhalb von 3-7 Monaten. Bei etwa 75% der Patienten kommt es zu einer funktionellen Wiederherstellung, auch wenn sich bei vielen noch leichte neurologische Symptome nachweisen lassen. Etwa 5% der Patienten bleiben schwerbehindert. Die Mortalität liegt inzwischen auf Grund verbesserter intensivmedizinischer Versorgung bei etwa 3-6%. Rezidivierende Krankheitsverläufe sind selten, sie treten 2 bis 5% der Patienten auf, in der Regel in der Folge von Infektionen. Ein hohes Alter, rasche Progression der Symptomatik, Ateminsuffizienz mit Beatmungspflichtigkeit, axonale Nervenschädigung und Infektion mit *Campylobacter jejuni* ist mit einer schlechten Langzeitprognose verbunden.

Therapie

Die Allgemeinthherapie des GBS besteht in sorgfältiger Pflege und Vermeidung von Sekundärkomplikationen wie z.B. Thrombose und Pneumonie. Bei fortschreitender Lähmung mit Beteiligung der Atemmuskulatur ist eine intensivmedizinische Betreuung und Behandlung, teilweise auch eine künstliche Beatmung erforderlich. Wegen

der Gefahr von Herzrhythmusstörungen wird ein kardiales Monitoring durchgeführt. Intensive Physiotherapie begleitet den gesamten Krankheitsverlauf.

Als etablierte Therapieverfahren haben sich der Plasmaaustausch und die Gabe von intravenös verabreichtem Immunglobulin G bewährt. Die hochdosierte Kortikoidgabe (Methylprednisolon) als Monotherapie ist umstritten und zwischenzeitlich verlassen worden. Bisherige experimentelle Therapieansätze sind die Kombination von intravenösem Immunglobulin und die Gabe von Kortikoiden, die selektive Immunadsorption alleine oder in Verbindung mit einer Immunglobulingabe. In einer Studie wird von einem neuem Therapieansatz, der Liquorfiltration (CSFF), berichtet.

Angewendete Aphereseverfahren

In den Stellungnahmen und der wissenschaftlichen werden folgende Säulen im Rahmen von Hämapherese-Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung angeführt:

- Tryptophan
- Phenylalanin
- Protein A-Immunadsorption
- Doppelfiltrations-Plasmapherese

12.2. Auswertung der Unterlagen

Stellungnahmen

Insgesamt äußern sich 3 Stellungnahmen zum Guillain-Barré-Syndrom:

Arbeitsgemeinschaft Neurologische Intensivmedizin e.V., Prof. Haupt

Die Immunadsorption verkürze die Krankheitsdauer bei Guillain-Barré-Syndrom und verhindere Residuallähmungen und sei alternativ und additiv zur Immunglobulintherapie anzuwenden.

Prof. Vetter, Bonn

Bei progredienter Tetraplegie bestehe absolute Indikation zur extrakorporalen Therapie. Initial würden Plasmapheresen durchgeführt. Bei unzureichendem klinischen Ansprechen sollte die Immunadsorption durchgeführt werden.

Apherese Forschungs-Institut, PD Dr. R. Klingel, Köln

Eine Studie (Haupt et al. 2000) habe gezeigt, dass eine Immunadsorption sogar etwas bessere Resultate erbrachte als die Plasmapherese. Der positive Effekt scheine rascher einzusetzen als bei der Therapie mit iv-IgG. 4-6 Behandlungen seien ausreichend.

HTA-Berichte

Es konnte keine nationalen oder internationalen HTA-Berichte zum GBS identifiziert werden, in denen Immunadsorption oder andere Aphereseverfahren mit Plasmadifferentialseparation bewertet werden.

Grundsatz-Gutachten des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen MDK vom November 2000

Auf der Basis einer Literaturrecherche in MEDLINE, PubMed und Cochrane, in den verschiedenen Universitätsbibliotheken und einer Anfrage bei den Firmen Fresenius und PlasmaSelect kommt das Gutachten zu der Schlussfolgerung, dass bislang keine kontrollierten Studien vorliegen, die eine wissenschaftlich gesicherte Indikation für die Immunadsorptionsbehandlung beim Guillain-Barré-Syndrom ermöglichen. Bei den Publikationen zur Immunadsorption handele es sich überwiegend um Case-Reports, die im Hinblick auf die Fragestellung der Evidenzklasse III zuzuordnen sind. Die Immunadsorption beim Guillain-Barré-Syndrom könne in Einzelfällen eine hilfreiche Ergänzung zu den derzeit verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten sein.

Leitlinien

Es konnte eine nicht-evidenz-basierte Leitlinie der AWMF zur Therapie des Guillain-Barré-Syndroms der deutschen Gesellschaft für Neurologie identifiziert werden, in der Plasmaaustausch, nicht jedoch Verfahren der Immunadsorption oder andere selektive Aphereseverfahren erwähnt sind.

Ansonsten konnten weder national noch international evidenzbasierte Leitlinien identifiziert werden, die die Anwendung der therapeutischen Hämapherese bei dieser Indikation empfehlen.

Zulassungsstatus in anderen Gesundheitssystemen

Medicare, USA:

Die nicht selektive Plasmapherese / Plasmaaustausch wird vom amerikanischen staatlichen Krankenversicherer Medicare für die Indikation Guillain-Barré-Syndrom erstattet, die Immunadsorption nicht.

Ökonomische Evaluationen

Esperou H, Jars-Guinestre MC, Bolgert F, Raphael JC, Durand-Zaleski I. Cost analysis of plasma-exchange therapy for the treatment of Guillain-Barre syndrome. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Intensive Care Med 2000; 26(8):1094-1100.

Methode: Gesundheitsökonomische Studie (Kosten-Minimierungsstudie) auf Basis der French Cooperative Group-GBS-Studie (Plasmaaustausch). Da in der French Cooperative Group-GBS-Studie keine Unterschiede in der Mortalität zwischen den mit und ohne Plasmapherese Behandelten sondern nur in anderen mittel- und langfristigen Outcomes auftraten, wurde lediglich eine Gegenüberstellung der Kosten vorgenommen. Die Angaben bezogen sich auf direkte Kosten und die mit dem Minimallohn in Frankreich gewichteten Krankheitstagen (sogenannte indirekte Kosten).

Ergebnisse: Die Plasmapherese war bei der milden, mäßigen und schweren Form des GBS günstiger als alternative Therapien, die Wirksamkeit war bei der leichten und mäßigen Form größer.

Beurteilung: Lediglich die Plasmapherese wird evaluiert. Es wird keine Kostenperspektive angegeben.

Nagpal S, Benstead T, Shumak K, Rock G, Brown M, Anderson DR. Treatment of Guillain-Barre syndrome: a cost-effectiveness analysis. J Clin Apheresis 1999; 14(3):107-113.

Gesundheitsökonomische Evaluation zur Therapie der GBS, lediglich Plasmapherese evaluiert.

Auswahl Primärstudien

Bei der Studie von **Rosenow 1993** handelt es sich um die retrospektive Auswertung von drei Fallserien. Patienten mit GBS, die rein symptomatische Therapien, einen Plasmaaustausch oder eine Immunadsorption mit Tryptophan erhalten haben, werden mit einem Outcome-Score und bezüglich der Dauer der Krankenhausbehandlung retrospektiv verglichen. In den drei Gruppen trat ein vergleichbarer klinischer Outcome auf, die Krankenhausaufenthaltsdauer war bei Plasmaaustausch- und Tryptophantherapie etwas geringer. Bei fehlender Randomisierung und unvollständiger Auswertung sind keine validen vergleichenden Aussagen möglich.

In der Fall-Kontroll-Studie von **Morosetti 1994** wurde der Plasmaaustausch und die Adsorption an Phenylalanin nicht-randomisiert beim GBS verglichen. Bei beiden Behandlungsgruppen traten klinische Verbesserungen auf, die in der Tendenz beim Plasmaaustausch stärker waren. Bei unvollständiger Studienbeschreibung, unterschiedlichem Follow-up und kleiner Gruppengröße ist keine valide Aussage zur Wirksamkeit der Therapien möglich.

In den prospektiven Fallserien von **Haupt et al. 1995** und **Haupt et al. 1996**, in denen mit hoher Wahrscheinlichkeit zumindest teilweise dasselbe Patientenkollektiv verwendet wurde, ergaben sich keine validen Hinweise darauf, dass die selektive Adsorption mit Tryptophan mit oder ohne IgG-Gabe dem Plasmaaustausch überlegen ist. In diesen Pilotstudien mit geringer Patientenzahl ist keine Strukturgleichheit der Therapiegruppen gegeben, ein deutlicher Selektionsfehler in der Auswertung kann nicht ausgeschlossen werden.

Bei den japanischen Studien von **Chiu HC 1997**, **Yamawaki 1997** und **Chen 1999** handelt es sich um retrospektive Fallsammlungen zur Membran-Doppelfiltration bei GBS, die keine validen Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit dieser Therapieverfahren zulassen.

Die der Veröffentlichung von **Diener HC 2001** zugrundeliegende als RCT geplante Studie wurde frühzeitig wegen Rekrutierungsproblemen abgebrochen. Die Auswertung der Teildaten, die nicht nach dem ursprünglichen Plan erfolgte, lässt keine klaren Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit der Immunadsorption zu, zumal detaillierte Angaben zum Studiendesign und zur Statistik fehlen.

Darüber hinaus lagen eine Reihe von (Vor-)Studien geringerer Evidenz vor, die ebenso einzeln detailliert ausgewertet wurden und in der nachfolgenden Übersicht aufgelistet sind.

Zu den Einzelauswertungen siehe Anhang 32.12

Chronologische Übersicht der Einzelauswertungen bei GBS

| Autor(en) Jahr | Studientyp /Population | Fragestellung | Follow up | Intervention | Vergleichs- intervention | Outcome-Parameter | Evidenz- bewertung | Fazit der Autoren |
|-------------------|---|---|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|--|-----------------------|--|
| Nikolay 1987 | Retrospektive gemischte Fallserie, n=15, 9 Pat. mit GBS | IA bei Myasthenia gravis und GBS | Ø 18 Tage | IA | - | Klinischer Verlauf | III | IA ist einfache, sichere und effektive Methode zur Behandlung bei GBS. IA ebenso wirksam wie PE |
| Jiminez 1993 | Retrospektive Fallserie, n=10 | IA bei GBS | - | IA | - | Labor, Disability- Score, Paresis Score, GBSG Score | III | IA zeigt gute klinische Ergebnisse in der Behandlung der 10 GBS Patienten |
| Rosenow 1993 | Retrospektive Fallserien, n=30 | IA vs PE und sympt. Therapie | - | IA | PE | Disability Score und klinische Zeitintervalle | III | IA zumindest gleich effektiv wie PE |
| Morosetti 1994 | Prospektive Fallkontrollstudie, n=22 | PE vs IA | Ø 19 Monate± 13 | PE | IA | Disability- Score, Labor-+Liquoruntersuchungen, Nervenleitungsge- schwindigkeit | II b | PE bietet Vorteile bei schwerem GBS in Bezug auf Erholungs-zeit, Komplikationsrate und Rückfall. IA zeigt diese klinischen Vorteile nicht. |
| Haupt 1995 | Prospektive Fallserie, n=30 | PE vs sympt. Therapie, sequentiell IA+iv IgG | 4 Wo, 3.,6.,12. Monat | IA + iv IgG, PE, IA | Symptomatische Therapie | Disability- Score, und klinische Zeitintervalle | III | IA mit und ohne IgG-Gabe ergibt ähnliche Ergebnisse wie PE - auch im Hinblick auf die methodenbedingten Komplikationen |
| Haupt 1996 | Prospektive Fallserie, n=45 | IA + iv IgG | 4 Wo, 6. u 12. Monat | IA + iv IgG | PE, IA | Disability- Score, und klinische Zeitintervalle | II c | SA und +ivIgG-Gabe führt zu schnellerer Erholung bei GBS-Patienten vs alleiniger Anwendung von PE oder SA |
| Chiu 1997 | Retrospektive gemischte Fallserie, n=12 | Doppel-Filtrations- plasmapherese(DFPP) bei GBS, Fischer und Sjögren | variabel < 120 Tage | DFPP | - | MCR-Summen-Score, Disability- Score | III | DFPP ist eine sichere und wirksame Behandlung der inflammatorischen Polyneuropathie |
| Yamawaki 1997 | Retrospektive Fallserie und 2 Fallberichte, n=31 | IA bei neuro-immunologischen Erkrankungen | Variabel | IA mit 3 verschiedenen Säulen | - | Klinische Beurteilung | III | IA erzielte günstige Ergebnisse bei GBS und beim Miller-Fisher-Syndrom. |
| Chen 1999 | Retrospektive Fallserie, n=16 | Doppel-Filtrations- plasmapherese (DFPP) bei GBS | variabel bis 1Jahr | DFPP | - | Disability Score, MCR-Summen-Score | III | DFPP gleich effektiv wie PE, jedoch frei von transfusionsbedingten Risiken und Komplikationen. |
| Diener 2001 | Multicenter-Anwendungsbeobachtung, n=76 von 279 geplanten | iv IgG, PE, IA | 6, 12 Monate | iv IgG | PE, IA | ADL (activities of daily living), Dauer Krankenhaus-aufenthalt und Reha, u.a. | III | „Efficacy“ ist in den 3 Behandlungsgruppen (ivIgG,PE,IA) gleich. Es können keine statistischen Unterschiede gefunden werden. |

12.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Beim akuten Guillain-Barré-Syndrom (GBS) werden neben der intensivmedizinischen Betreuung die intravenöse Gabe von Immunglobulin G und der Plasmaaustausch angewandt.

Die Immunadsorption und andere Hämaphereseverfahren mit Plasmadifferentialtrennung werden als therapeutische Alternativen in Studien untersucht. Sie müssen jedoch derzeit zu den experimentellen Therapien gezählt werden, da methodisch hochwertige kontrollierte Studien fehlen, in denen diese Verfahren mit dem Plasmaaustausch oder Standardtherapien verglichen werden.

Die bisherigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen können die Wirksamkeit der Immunadsorption und anderer Hämaphereseverfahren mit Plasmadifferentialtrennung beim GBS nicht ausreichend valide belegen.

13. Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis (CIDP)

13.1. Hintergrund

Krankheitsbild, Epidemiologie und Diagnostik

Bei der chronisch-inflammatorisch demyelinisierenden Polyradikuloneuritis (CIDP) handelt es sich definitionsgemäß um eine schubförmig-remittierende, schubförmig-progrediente oder chronisch-progredient verlaufende Immunneuropathie mit meist symmetrischen sensomotorischen Ausfällen, die definitionsgemäß erst nach mindestens 2 Monaten ihr Maximum erreichen.

Ergänzend zur Definition wird das klinische Spektrum der CIDP als heterogen und mit einer Variabilität in Erscheinungsbild, Verlauf und Schwere beschrieben. Derzeit sei es unklar, ob es sich bei der CIDP um eine - in sich abgegrenzte - Krankheitsentität handelt, oder um ein Syndrom, das verschiedenen Ursachen zuzurechnen sei, bei einem dem Guillain-Barré-Syndrom ähnlichen/vergleichbaren klinischen Erscheinungsbild. So wird von manchen Autoren neben der akut idiopathischen Polyradikuloneuritis (AIDP) die CIDP als chronische Verlaufsform dem Krankheitsbild des Guillain-Barré-Strohl-Syndroms zugerechnet.

Zur jährlichen Inzidenz der CIDP in Deutschland können keine Angaben gemacht werden. Es gibt Hinweise, dass eine Häufung bei den 40 bis 60-Jährigen zu beobachten ist. Symmetrisch motorische Schwächen und Sensibilitätsverluste werden als Leitsymptome des klinischen Bildes beschrieben. Daneben sind beinbetonte Paresen mit Pelzigkeit und Paraesthesien zu beobachten. Die Muskeldehnungsreflexe sind abgeschwächt oder fehlend. Bei 10-15% der Patienten wird eine „facial weakness“ beobachtet.

Als Ätiopathogenesen werden postinfektiöse, entzündliche oder autoimmune Ursachen diskutiert. Auch werden Antikörper gegen Glykolipide und eine T-Zell-Assoziation verantwortlich gemacht. Allgemein wird von einer komplexen Wechselwirkung zwischen zellulärer und humoraler Immunität als Ursache für die Entstehung der CIDP ausgegangen.

Wie für alle Formen der Polyneuropathie werden im Rahmen der Diagnostik Anamnese, klinische Untersuchungen und neurologischer Status, Neurographie, Myographie, Laborparameter inklusive Liquor, Nerven- und Muskelbiopsien und ggf. diagnostische Kriterien entsprechend der Empfehlung des Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force, 1991, verwendet.

Therapie

Im Krankheitsverlauf wird ein gutes Ansprechen auf die etablierten Therapieverfahren im Schub beobachtet. Jedoch wird eine hohe Rate an Rückfällen gesehen. Langzeiterfolge werden durch therapiebedingte Nebenwirkungen beeinflusst.

Die Corticoidgabe gilt als Standardtherapie. Besonders zu beachten sind die Fälle mit Steroidresistenz und den möglichen Komplikationen einer Corticoidlangzeitthera-

pie. Zur langfristigen Stabilisierung und Steroideinsparung werden Methotrexat und Azathiopin verwendet. Als therapeutische Reserve in besonderen Fällen – insbesondere bei häufigen Rezidiven - werden die Immunsuppressiva Cyclophosphamid und Cyclosporin A verwendet.

Weitere – die Corticoidgabe teilweise ergänzende oder ersetzende - Therapieansätze sind: die Plasmapherese, die hochdosierte intravenöse Immunglobulingabe, die Liquorfiltration sowie selektive Adsorptionsverfahren.

Die Therapie der CIDP erscheint problematisch, da keine standardisierten Therapie-regime vorhanden sind, möglicherweise begründet auch in der Eigenart des Krankheitsbildes CIDP und seiner verschiedenen Ursachen. Dies spiegelt sich auch wider in der Auswahl geeigneter Patientensubgruppen innerhalb der Studien, die auf eine bestimmte immunmodulatorische Maßnahme oder Kombination besonders gut ansprechen.

13.2. Auswertung der Unterlagen

Stellungnahmen

Die Stellungnahmen zur CIDP wurden bei der Indikation Guillain-Barré-Syndrom dargestellt.

HTA-Berichte und Leitlinien

Es konnten keine HTA-Berichte, systematische Reviews oder Leitlinien zu selektiven Hämaphereseverfahren bei der CIDP identifiziert werden.

Gutachten der MDK-Gemeinschaft

Ein Gutachten der MDK-Gemeinschaft liegt zur Indikation CIDP nicht vor.

Status in anderen Gesundheitssystemen

Die Immunadsorption wird vom staatlichen US-amerikanischen Krankenversicherer Medicare für die Indikation CDP nicht erstattet.

Auswahl Primärstudien

Es konnten lediglich 2 Fallserien zu selektiven Aphereseverfahren mit deutlich eingeschränkter Aussagekraft bei CIDP identifiziert werden [Chiu 1887 und Yamawaki 1997]. Die geringe Patientenzahl und die unstrukturierte Auswertung ermöglichen keine validen Aussagen zur Wirksamkeit.

Zu den Einzelauswertungen vgl. im Anhang 32.13.

13.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Zur Behandlung der chronisch demyelinisierenden Polyradikuloneuritis werden die Kortikoidgabe als Standardtherapie, darüber hinaus die Plasmapherese, die intravenöse Immunglobulingabe, die Liquorfiltration sowie - als experimentelles Verfahren - die hier beratenen selektiven Hämaphereseverfahren angewendet.

Zu den selektiven Hämaphereseverfahren konnten nur 2 kleine Fallserien mit 4 bzw. 3 Patienten gefunden werden. Der Nutzen kann auf Grundlage dieser methodisch unzureichenden Datenlage derzeit nicht als belegt gelten.

14. Myasthenia gravis

14.1. Hintergrund

Krankheitsbild, Epidemiologie, Diagnostik und Therapie

Definition

Myasthenia ist die griechische Bezeichnung für „Schwäche der Muskulatur“, die bei verschiedenen Erkrankungen auftreten kann. Bei dominanter Ausprägung dieser Muskelschwäche spricht man vom Krankheitsbild der Myasthenia gravis pseudoparalytica. Hierbei handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die zu einer abnormen Ermüdbarkeit der Muskulatur und zu schweren Komplikationen führt. Verursacht wird die Myasthenia gravis durch eine fehlgesteuerte Immunreaktion (Bildung von IgG-Antikörpern gegen die Acetylcholinrezeptoren), die zu einer gestörten Impulsübertragung zwischen Nerv und Muskel führt.

Gängige Bezeichnung für die Myasthenia gravis pseudoparalytica ist „Myasthenia gravis“ oder „Myasthenie“. Gebräuchliche Synonyme sind im deutschen Sprachraum auch Erb-Goldflam-Krankheit, Goldflam-Krankheit, Hoppe-Goldflam-Syndrom.

Ätiologie

Die Ätiologie der Myasthenia gravis, genauer gesagt der Autoimmunreaktion gegen den Acetylcholinrezeptor, ist nach wie vor unbekannt. Da die Erkrankung sowohl als spontane Autoimmunerkrankung auftritt als auch als paraneoplastisches Syndrom bei Thymustumoren, als medikamenteninduzierte Autoimmunerkrankung (d-Penicillamin-Therapie) oder als Graft-versus-Host-Erkrankung nach Knochenmarkstransplantationen vermutet man kausal ein unterschiedliches Zusammenspiel von immungenetischen und exogenen Faktoren.

Epidemiologie

Die Prävalenz der Myasthenia gravis beträgt 5-10 je 100.000 Menschen. Die Neuerkrankungsrate (Inzidenz) liegt bei etwa 0.4 je 100.000 Menschen. Umgerechnet auf die Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland von 82,5 Millionen Einwohnern entspricht dies einer Zahl Betroffener von 4.100 bis 8.300 (darunter 3.500 bis 7.400 mit generalisierter Myasthenia gravis) und einer jährlichen Zahl an Neuerkrankungen von rund 300 Personen. Insgesamt können 180 bis 1.000 Patienten im Krankheitsverlauf eine oder mehrere myasthene Krisen erleben.

Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten. Die neonatale Myasthenia gravis tritt bei 10-20% der Neugeborenen myasthener Mütter auf. Die juvenile Myasthenia gravis macht etwa 10% aller Myastheniefälle aus. Auf das Erwachsenenalter (bis 50. Lebensjahr) entfallen bis zu 30%, wobei Frauen gut doppelt so häufig betroffen sind wie Männer. Der größte Anteil der Myastheniefälle entfällt auf das Alter (ab dem 50. Lebensjahr). Derzeit liegt dieser Anteil bei etwa 60%, Tendenz steigend. Zurückzuführen ist diese Zunahme vor allem auf eine Verbesserung der Diagnostik und Therapie und auf die Zunahme des Anteils älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung. Insgesamt überwiegt auch bei der Altersmyasthenie der Anteil der Frauen (etwa 60%). Erst bei den über 70jährigen ist der Anteil der Männer größer als derjenige der Frauen. Bei Frauen ist das durchschnittliche Alter bei Krankheitsbeginn mit 40 Jahren fast 15 Jahre geringer als bei Männern, deren durchschnittliches Alter bei Krankheitsbeginn bei 54 Jahren liegt.

Klinisches Bild

Die Myasthenia gravis verläuft individuell sehr unterschiedlich und kann beim einzelnen Betroffenen in ihrer Schwere starken Schwankungen unterliegen. In der Regel sind die Symptome in den ersten Monaten/Jahren stärker ausgeprägt als im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf.

Die klinischen Symptome können sich vollständig oder zum größten Teil auf bestimmte Muskelgruppen beschränken. Dementsprechend werden die okuläre und die generalisierte Verlaufsform unterschieden. Bei der okulären Verlaufsform beschränken sich die Symptome auf das Sehen von Doppelbildern und eine Schwäche des Lidhebers und der Augenmuskeln. Dies führt zum Zufallen der Augenlider.

Die generalisierte Verlaufsform beginnt mit den Symptomen der okulären Verlaufsform, d. h. mit dem Sehen von Doppelbildern und einem Zufallen der Augenlider. Hinzu kommen im weiteren Verlauf eine belastungsabhängige Ermüdung der Muskulatur, eine Bewegungsmüdigkeit von Armen und Beinen, später auch Hustenattacken, Atemnot und evtl. eine Lungenentzündung. Verursacht werden Hustenattacken und Atemnot durch ein Ansaugen von Speisebrei in die Luftröhre – infolge einer Schwäche der Schlundmuskulatur.

Bei einem Teil der Betroffenen – insbesondere bei schweren Krankheitsverläufen - kann es zu krisenhaften Verschlechterungen der Symptomatik mit Muskellähmungen und Erstickungsgefahr kommen.

Die starken individuellen Schwankungen in der Ausprägung des Krankheitsbildes sind häufig auf die Abhängigkeit der Erkrankung von den Lebensumständen des Betroffenen und auf Veränderungen im Immunsystem zurückzuführen. Bekannt sind als krankheitsverstärkende Faktoren:

- Fieber und Infektionskrankheiten,
- interkurrente Erkrankungen,
- extreme seelische und körperliche Belastungen,
- bestimmte Medikamente, besonders Antibiotika, Antirheumatika, Kardiaka usw.,
- hormonelle Störungen,
- Narkosen,
- bei bekannten Myasthenien: Überdosierungen von Acetylcholinesterase-Hemmstoffen

Prognose

Bei 10-15% der Patienten bleiben die Symptome dauerhaft auf die äußeren Augenmuskel und die Lidheber begrenzt, ansonsten kommt es innerhalb weniger Monate zu einer Generalisierung auf die Gesichts-, Schlund- und proximale Extremitätenmuskulatur. Es können durchaus auch länger anhaltende Remissionen (10-20% anhaltende, spontane Remissionen) beobachtet werden - auch eine jahrelange Symptomfreiheit. Bei der okulären Verlaufsform werden in bis zu 30% aller Fälle Spontanremissionen beobachtet. Bei einer Myasthenia gravis ohne Thymustumor (das sind 70-90% aller Myastheniefälle) kommt es in 10-15% der Krankheitsfälle zu einer Spontanremission. Allerdings kann es bei 5-27% aller Krankheitsfälle auch zum Auftreten einer myasthenen Krise kommen. Dies ist ein neurologischer Notfall, der durch eine akute respiratorische Insuffizienz, schwere bulbäre Störungen und eine schwere muskuläre Schwäche gekennzeichnet ist. Die Mortalität ist aufgrund der

muskuläre Schwäche gekennzeichnet ist. Die Mortalität ist aufgrund der eingeführten immunsuppressiven Therapie und der besser werdenden intensivmedizinischen Behandlung der myasthenen Krisen in den vergangenen Jahrzehnten zurückgegangen. Sie wird derzeit mit 5-13% angegeben. Die Mortalität ist erhöht bei Männern über 40 Jahren, bei Männern mit einem Thymom oder bei Männern mit einem Schweregrad bei Diagnosestellung von mindestens Grad III nach Osserman und Genkins.

Klassifikationen

Die Myasthenia gravis wird nach verschiedenen Kriterien klassifiziert. Dies sind im einzelnen:

- Das Vorliegen eines *Thymustumors*: es wird also unterschieden zwischen einer Myasthenia gravis mit oder ohne Thymom.
- Das Vorkommen *spezifischer Auto-Antikörper*: entsprechend wird unterschieden zwischen seropositiver oder seronegativer Myasthenia gravis (die seronegativen Fälle sind möglicherweise auf eine unzureichende Güte des verwendeten Tests zurückzuführen).
- Nach den *betroffenen Muskeln*: es wird zwischen okulärer und generalisierter Myasthenia gravis differenziert.
- Nach dem *Manifestationsalter*: es wird unterschieden zwischen infantiler, juveniler, adulter Myasthenia gravis oder Altersmyasthenie
- Nach dem *klinischen Befund*: es werden unterschiedliche Klassifikationen verwendet für die Bestimmung des Schweregrades und des Verlaufs der Myasthenia gravis. Die wichtigsten und gebräuchlichsten Klassifikationen sind dabei:
 - Klassifikation nach Osserman und Genkins (langfristiger Verlauf)
 - Klassifikation nach Oosterhuis (Krankheitsausprägung)
 - Score nach Besinger und Toyka (generalisierte Form)
 - Score nach Schumm und Dichgans (okuläre Form)

Sehr häufig wird zur Klassifikation der Myasthenia gravis die Klassifikation nach Osserman und Genkins verwendet. Diese wird deshalb im folgenden vorgestellt.

| Kl. | Beschreibung | Charakteristika |
|-----|------------------------------------|---|
| I | Okuläre Form | Ptose, Diplopie |
| II | Generalisierte Form | Leichte Schwäche der Nacken- und Extremitätenmuskulatur - IIa mit okulären Symptomen, Mittelschwere Schwäche der Nacken- und Extremitätenmuskulatur - IIb mit leichten bulbären Symptomen |
| III | Schwere akute Generalisierung | Akute schwere myasthene Symptome einschl. bulbärer und respiratorischer Störungen |
| IV | Schwere chronische Generalisierung | Schwere Myasthenie, meist als Spätform mit chronischer Progredienz; Entwicklung im Lauf von 2 oder mehr Jahren aus Klasse I oder II |
| V | Defektskyasthenie | Chronisch schwere myasthene Symptome mit Muskelatrophien. Defektskyasthenien kommen heute selten vor, deshalb wird Klasse V in neueren Versionen auch für die Vollremission verwendet |

Bei der Klassifikation von Osserman und Genkins wird insbesondere dem langfristigen Verlauf der Myasthenia gravis Rechnung getragen. Im Gegensatz dazu berücksichtigt die Klassifikation nach Oosterhuis mehr die Ausprägung der Krankheit beim einzelnen Patienten.

Diagnostik

Für die Diagnosesicherung eines Verdachts auf eine Myasthenia gravis stehen verschiedene diagnostische Verfahren zur Verfügung. Erste und wesentliche Bestandteile des diagnostischen Vorgehens sind die Anamnese und die klinische Befunderhebung. Für die Anamneseerhebung sind Doppelbilder, Kau- und Schluckbeschwerden, Schwäche proximaler Muskelgruppen, Zunahme der Symptome im Tagesverlauf oder durch muskuläre Belastung sowie die Einnahme von Myasthenie-verstärkenden Medikamenten relevant. Die körperliche Untersuchung dient vornehmlich der Überprüfung motorischer Störungen, dem Auftreten von Ptose, Doppelbildern und bulbären Symptomen sowie der Identifizierung von Zeichen einer vorzeitigen Ermüdbarkeit in Halteversuchen sowie der Prüfung der Vitalkapazität. Eingesetzt wird der Provokationstest (Simpson-Test), mit dem durch Aufwärtsblick des Patienten von mindestens einer Minute bei Vorliegen einer Myasthenia gravis eine Ptose ausgelöst wird. Ergänzend dazu ermöglicht der Tensilon-Test bei vorliegender Ptose mit der intravenösen Verabreichung eines schnellwirksamen Acetylcholinesterasehemmers das Verhalten okulomotorischer Störungen zu beobachten (die Gabe von Edrophonium führt bei bestehender Myasthenia gravis zumeist zu einer kurzzeitigen Aufhebung der Ptose).

Zur labormedizinischen Diagnosesicherung trägt der Nachweis von Acetylcholinrezeptoren-Antikörpern bei. Diese werden in der Regel mit einem Immunpräzipitations-Assay nachgewiesen. Zum Ausschluss eines Thymustumors ist ein Thorax-CT indiziert. Schließlich erfolgt die neurologische Diagnosesicherung mittels EMG (bei repetitiver Reizung pathologisches Amplitudendekrement, vor allem in proximalen Muskeln). Ein sicherer Nachweis ist das Einzelfaser-EMG. Hier werden bei Myasthenia gravis-Patienten ein vergrößerter Jitter und Blockierungen festgestellt.

Neben den hier vorgestellten diagnostischen Verfahren bestehen verschiedene differentialdiagnostische Maßnahmen für Myasthenia gravis-Patienten. Diese werden hier jedoch nicht weiter ausgeführt - es wird auf entsprechende Lehrbücher verwiesen.

Therapie

Bezüglich der Therapie der Myasthenia gravis besteht weitgehend Konsens. Basismedikation einer Myasthenia gravis ist stets die Gabe von Acetylcholinesterase-Inhibitoren. Hinzu kommen insbesondere bei der generalisierten Verlaufsform eine immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapie. Diese besteht vor allem aus Kortikosteroiden, ergänzt um Azathioprin (hierdurch kann die Kortisondosis reduziert werden, allerdings dauert es 3-6 Monate bis zum Eintritt der immunsuppressiven Wirkung) oder/und Cyclosporin A (ein wirksamer Serumspiegel wird sehr viel schneller erreicht als beim Azathioprin, allerdings sind die Nebenwirkungen größer) oder auch Cyclophosphamid (wegen seiner Toxizität Einsatz dieses Mittels nur bei unzureichender Stabilisierung durch andere Medikamente).

Die myasthene Krise bedarf einer intensivmedizinischen Therapie. Zur Stabilisierung der Patienten wird eine Plasmabehandlung – standardmäßig in Form der Plasmapherese, in einzelnen Einrichtungen eine Immunadsorption - oder eine hochdosierte Immunglobulin-Therapie durchgeführt. Wird durch die Plasmabehandlung eine unzureichende Stabilisierung erreicht, wird die Immunglobulin-Therapie ergänzend eingesetzt.

Bei jüngeren Patienten besteht weitgehender Konsens in der Durchführung einer Thymektomie. In bis zu 80% der Fälle kann so eine Langzeitremission erreicht werden. Während also die übrigen Therapieformen lediglich der Behandlung der Symptome dienen, kommt der Thymektomie bei einem Teil der Patienten kausale Wirkung zu. Bei älteren Patienten wird die Wirksamkeit der Thymektomie diskutiert. Empfohlen wird sie hier überwiegend nur bei Patienten mit bestehendem Thymom.

Der Einsatz von Plasmapherese oder Immunadsorption wird im Bereich der Vorbereitung zur Thymektomie und in der postoperativen Phase als sinnvoll erachtet sowie möglicherweise zur Reduzierung der Symptome in der Initialisierungsphase mit Immunsuppressiva und - wie oben beschrieben – in der myasthenen Krise. Bei therapieresistenten Fällen einer Myasthenia gravis wurden experimentell erfolgreich angewandt: Anti-CD4-Antikörper, Lymphozytapherese + Immunsuppressiva nach Thymektomie, Immun-Adsorption und Plasmapherese.

Die einführende Darstellung zur Myasthenia gravis basiert auf folgender Literatur:

- Aarli JA (1999). Late-onset myasthenia gravis: a changing scene. Arch Neurol; 56 (1): 25-7
- Köhler W; Sieb JP (2000). Myasthenia gravis. Bremen: UNI-MED Verlag
- Köhler W; Hertel G; Janzen RWC; Kunze K (Hrsg.) (1998). Myasthenia gravis. State of the Art Symposium. Aktuelle Neurologie; 25 (Suppl 2): S21-S80
- Poulas K; Tsibri E; Kokla A; Papanastasiou D; Tsouloufifis T; Marinou M; Tsantili P; Papatropoulos T; Tzartos SJ (2001). Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 71 (3): 352-6
- Rilling G; Tettenborn B (2001). Die Therapie der Myasthenia gravis. Praxis; 90: 1350-1354
- Robertson NP; Deans J; Compston DA (1998). Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 65 (4): 492-6
- Wöhrle G (2000). Untersuchungen zu Epidemiologie und Verlauf der Myasthenia gravis in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes während des Menstruationszyklus. Dissertation. Darmstadt: Technische Universität

14.2. Auswertung der Unterlagen

Bei der Informationsbewertung wird Bezug genommen auf die Anwendung der Häma-phereseverfahren

- in der myasthenen Krise,
- in der präoperativen Behandlung der Thymektomie,
- in der Langzeittherapie.

Stellungnahmen

Insgesamt liegen 4 Stellungnahmen vor, deren Aussagen sich wie folgt zusammen-
fassen lassen:

Bundesverband Deutscher Neurologen (Prof. Hagenah)

- In der Stellungnahme wird nur der Plasmaaustausch erwähnt, bei Versagen der „Häma-pherese“ könne die „Plasmaseparation“ erforderlich werden
- In der myasthenen Krise seien nur therapeutische Häma-pherese oder Im-munglobulingabe ausreichend wirksam

Arbeitsgemeinschaft Neurologische Intensivmedizin e.V., Prof. Haupt

- Plasmaaustausch und Immunadsorption hätten eine raschere Wirksamkeit als Cortison und Immunsuppression
- In der myasthenen Krise bestünden keine Alternativen zur therapeutischen Häma-pherese oder Immunglobulingabe

Prof. Vetter, Bonn

- Bei Versagen der konventionellen Therapie und im Rahmen der myasthenen Krise mit rasch progredienter Klinik sei die Immunadsorption (IA) indiziert
- Aus eigener klinischer Erfahrung sei der Immunadsorption als spezifischerem Therapiekonzept der Vorzug zu geben

BV Medizintechnologie Berlin

- Myasthene Krise: Durch Immunadsorption (IA) könnten die pathologischen Antikörper bei der Myasthenie schnell, effektiv und gezielt entfernt werden
- Die alternative Gabe von Immunglobulinen sei in dieser Situation unterlegen, da ihre Wirkung langsamer eintrete
- Die IA könne sicher und wirksam auch als ambulante Dauertherapie bei den 0,2% der Patienten mit unbefriedigender medikamentöser Einstellung ange-wendet werden

HTA-Berichte/systematische Review/Meta-Analysen

Es konnten keine nationalen oder internationalen HTA-Berichte, systematische Re-view oder Meta-Analysen identifiziert werden, die Immunadsorption bei Myasthenia gravis erwähnen

Gutachten der MDK-Gemeinschaft

Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Niedersachsen. Immunadsorption bei „schwerer, therapierefraktärer Verlaufsform der Myasthenia gravis“. Hannover: MDK Niedersachsen. 1999

Fragestellung: Wirksamkeit und medizinischer Nutzen der Immunadsorption bei schwerer, therapierefraktärer Verlaufsform der Myasthenia gravis

Ergebnisse und Fazit der Verfasser: Für die Therapie der myasthenen Krise stünden die Plasmapherese, Immunadsorptionsverfahren und die hochdosierte intravenöse Immunglobulintherapie (IVIG) zur Verfügung. Aktuelle Neuerungen für die klinische Praxis seien nicht zu erwarten. Da kontrollierte klinische Studien zur Anwendung der Immunadsorption bei der Myasthenie fehlen, könne die Indikation „Myasthenie“ nicht als klinisch gesicherte Indikation für die Immunadsorption gelten. Eine grundsätzliche Überlegenheit der Immunadsorption über die Plasmapherese oder den Plasmaaustausch wird gesehen, da die durch die Fremdplasmaverabreichung verursachten Nebenwirkungen bei der Immunadsorption fehlten. Eine Veränderung der Dauer bis zur Besserung, die ausschließlich auf die Immunadsorption oder Plasmapherese zurückzuführen wäre, ließe sich nur schwer bestimmen, da gleichzeitig die Gabe von Kortikosteroiden und Immunsuppressiva erfolge. Angenommen wird ein Zeitraum bis zur Besserung von 1 bis 2 Monaten.

Die intravenöse Immunglobulinbehandlung könne ohne spezielle Ausrüstung durchgeführt werden, ihre genaue Wirksamkeit sei jedoch nur ansatzweise und eine optimale Dosierung nicht bekannt. In einigen Neurologie-Lehrbüchern werde sie als fraglich gleichwertig zur Plasmapherese und Immunadsorption, in anderen Lehrbüchern als gleichwertig zur Plasmapherese und Immunadsorption dargestellt und für den Einsatz in der myasthenen Krise empfohlen.

Die Übertragbarkeit des Indikationsspektrums der Plasmapherese auf die Immunadsorptionsverfahren sei unklar aufgrund der unterschiedlichen Effektivität, Auswirkung auf die Plasmaproteine und der unterschiedlichen Nebenwirkungsrate.

Die Vergleichbarkeit der publizierten Ergebnisse zu Immunadsorptionsverfahren bei der Myasthenia gravis sei schwierig, da die Bindungskapazität und Spezifität der unterschiedlichen Liganden, Adsorptionstechniken, Protokolle, Austauschvolumina, Anwendungshäufigkeit, Krankheitsstadien und Begleitmedikationen in den einzelnen Studien recht unterschiedlich sind. Die Protein A- und IgG-Säulen werden als gleichwertig und den Tryptophan-Säulen überlegen gesehen. Letztere hätten zwar einen niedrigeren Anschaffungspreis, seien aber nicht wiederverwendbar.

Zum Nachweis der Wirksamkeit der Immunadsorptionsverfahren bedürfe es des Wirksamkeitsnachweises in kontrollierten prospektiven Studien sowie einer vergleichenden Kosten-Nutzen-Analyse. Gründe für bislang fehlende kontrollierte Studien sieht die Verfasserin in den kleinen Fallzahlen, da z.B. myasthene Krisen unter „konsequenter immunsuppressiver Therapie immer seltener werden und eine Rekrutierung eines repräsentativen Studienkollektivs somit schwer ist“. Auch wird ein finanzielles Problem gesehen, da die Säulen als Medizinprodukte gelten und deshalb nicht indikationsspezifisch geprüft werden müssen. In Anbetracht dieser Gründe und der hohen Kosten für eine Prüfung geht die Verfasserin des Gutachtens davon aus, dass in absehbarer Zeit auch nicht mit entsprechenden Studien zu rechnen ist.

Aus den Anwendungsbeobachtungen ließen sich folgende Indikationen für eine Immunadsorption zur Behandlung der Myasthenia gravis ableiten:

- myasthene Krise und für die
- absehbare Langzeitbehandlung therapieresistenter Myasthenien, die bisher mit wiederholten Plasmapheresen behandelt werden mussten.

Zur Sammlung von Erfahrungen wird empfohlen, ein standardisiertes Therapieprotokoll und ein zentrales Register einzuführen.

Ergänzende mündliche Erläuterungen des MDK 2002: In den Beratungen des Ausschusses erklärte die Kassenseite zu diesem Gutachten, dass die damalige Abklärung der Immunadsorption bei schwerer therapierefraktärer Verlaufsform der Myasthenia gravis nicht unter der Zielsetzung einer umfassenden Bewertung erfolgt sei. Es handele sich vielmehr um eine orientierende Standortbestimmung, die auch aus Sicht der Kassen nicht die jetzige, aktuelle Bewertung des Bundesausschusses vorwegnehmen könne.

Fazit der aktuellen Auswertung 2002: Das vorliegende Gutachten zum Einsatz der Immunadsorption basiert auf einer systematischen Literaturlauswertung, bei der alle wesentlichen, zum Zeitpunkt der Gutachtenerstellung vorliegenden, Studien berücksichtigt wurden. Die Einzelauswertungen wurden nicht nach einem standardisierten Verfahren durchgeführt und sind deshalb nur eingeschränkt für eine Übernahme in die aktuelle Auswertung übertragbar. Das Gutachten befasst sich nicht mit dem Einsatz der Immunadsorption als präoperative Maßnahme für eine Thymektomie. Deshalb fehlt zu diesem Punkt auch eine Empfehlung. Die Empfehlungen des damaligen MDK-Gutachtens beruhen auf Evidenzlevel III-Studien.

Leitlinien

Leitlinie „Myasthenie“ der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie. AWMF 1998

Fragestellung: Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis

Ergebnis und Fazit der Verfasser: Als konservative therapeutische Maßnahme bei der Myasthenia gravis wird die Plasmapherese betrachtet.

Fazit der aktuellen Auswertung 2002: Es handelt sich um eine Konsensus-basierte nicht um eine evidenzbasierte Leitlinie. Es erfolgt die Nennung der Plasmapherese lediglich als Aufzählung ohne weiteren Kommentar. Eine Empfehlung zum selektiven Einsatz des Verfahrens ist nicht genannt, ebenso wenig wird auf die Immunadsorption eingegangen. Dementsprechend leistet die vorliegende Leitlinie keine Hilfestellung für den Einsatz der zu bewertenden Technologie bei der Myasthenia gravis.

NIH Consensus Development Program. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, June 2-4, 1986. NIH 1986

Fragestellung: Nutzen der therapeutischen Plasmapherese bei neurologischen Erkrankungen

Ergebnis und Fazit der Verfasser: Prozedurbedingte Risikofaktoren aller Aphereseverfahren sind hauptsächlich:

- Hämolyse der roten Blutkörperchen,
- Überhitzung des Blutes und
- ungenauer Zufluß von gerinnungshemmenden und/oder Ersatzflüssigkeiten.

Darüber hinaus müssen folgende Risikofaktoren als Potential für größere Komplikationen betrachtet werden:

- Citratinduzierte Hypocalcämie,
- Ersatz mit Flüssigkeiten, die keine Gerinnungsfaktoren, Proteine oder Elektrolyte enthalten,
- Plasma-enthaltende Ersatzflüssigkeiten, die die Gefahr der Infektionsübertragung in sich bergen (z.B. Hepatitis, CMV, HTLV-III),
- allergische Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie,
- Blutungen als Folge von systemischen Gerinnungshemmern,
- Aktivierung der Gerinnung, Komplement, fibrinolytische Kaskaden und/oder Aggregation der Blutplättchen
- Flüssigkeitsungleichgewicht
- Probleme beim Gefäßzugang.

Der Einsatz der therapeutischen Plasmapherese wird empfohlen bei

- Patienten mit chronischer Myasthenia, die entweder auf die Behandlung mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva nicht reagieren oder bei denen schädliche Nebenwirkungen auftreten,
- Patienten mit akuter Krise, verursacht durch den Krankheitsverlauf selbst oder durch die Steroidtherapie,
- Patienten in der Vorbereitung zur Thymektomie.

Die Dauer der klinischen Verbesserung beträgt im allgemeinen 4-6 Wochen.

Die Entfernung von Antikörpern stellt keine vollständige Erklärung für die nach Durchführung der Plasmapherese beobachteten Effekte dar. Die Schwere der Erkrankung dürfte von weiteren Faktoren beeinflusst sein, die heute noch unbekannt sind. Die Anwesenheit von Antikörpern korreliert mit der Schwere der Myasthenia, aber das Ausmaß an Antikörpern spiegelt nicht die Schwere der Erkrankung wieder und ist kein Schätzer für die Reaktion auf die therapeutische Plasmapherese

Fazit der aktuellen Auswertung 2002: Es handelt sich um eine Konsensus-basierte nicht um eine evidenzbasierte Leitlinie. Das Dokument gibt Empfehlungen für den Einsatz der therapeutischen Plasmapherese. Es werden Komplikationen und mögliche Nebenwirkungen aufgezeigt, die z.T. für alle Aphereseverfahren gelten. Das Konsensudokument geht nicht auf die semiselektiven Aphereseverfahren wie die Doppelfiltrations-Plasmapherese oder die Immunadsorption ein, die keine Ersatzlösungen erfordern. Die zur Disposition stehenden Einsatzbereiche sind jedoch für Plasmapherese und Immunadsorption bei der Myasthenia gravis gleich.

Alternative Technologien - Kurzbewertung

(Intravenöse Immunglobuline)

Gajdos P; Chevret S; Toyka K (2000). Immunglobulin for myasthenia gravis. (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software

Studientyp: Protokoll für ein systematisches Review

Fragestellung: Nutzen des Einsatzes von Immunglobulinen bei Myasthenia gravis.

Ergebnis und Fazit der Verfasser: Intravenöse Immunglobuline werden seit 1984 zur Behandlung der Myasthenia gravis eingesetzt. Verschiedene offene IVIg-Studien zeigen einen vielversprechenden Einsatz insbesondere in der myasthenen Krise. Ein aktuelles Review kommt zu dem Schluss, dass - anstelle des Plasmaaustausches - der Einsatz von IVIg indiziert ist als Begleittherapie zur Immunsuppression, bei akuter Verschlechterung und bei instabilen Patienten – zur Minimierung von Langzeit-Nebenwirkungen - vor einer Thymektomie. Der Einsatz des IVIg ist einfacher als der der Plasmapherese. In weniger als 5 % kommt es zu geringen Nebenwirkungen. Gelegentlich wurden schwere Nebenwirkungen beobachtet wie Nierenversagen und aseptische Meningitis.

Kontrollierte Studien zum Vergleich von IVIg gegen Placebo liegen nicht vor. Es liegt eine randomisierte Studie zum Vergleich der Plasmapherese und IVIg in myasthenen Krisen vor. Diese zeigt keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen beiden Verfahren.

Ergebnis der Auswertung: Die vorliegende Informationssynthese fasst die Ergebnisse zum aktuellen Stand der Effektivität der IVIg zusammen. Es konnte nur eine Vergleichsstudie zu IVIg und Plasmapherese, nicht aber zu den semiselektiven Aphereseverfahren identifiziert werden. Anhand der Ergebnisse dieser Studie lässt sich keine Aussage über eine Wertigkeit der IVIg-Behandlung als Alternativverfahren zur Immunadsorption treffen.

Ferrero B; Durelli L. High-dose intravenous immunoglobulin G treatment for myasthenia gravis. Neurol Sci 2002; 23: S9-24

Studientyp: qualitative Informationssynthese

Fragestellung: Nutzen des Einsatzes der intravenösen Immunglobuline bei der Myasthenia gravis.

Ergebnis und Fazit der Verfasser: IVIg ist ein effektives, ergänzendes Verfahren. Die wichtigsten Vorteile sind: schneller Wirkungseintritt, keine Langzeittoxizität, Möglichkeit der Reduzierung der erforderlichen Dosis an Immunsuppressiva. IVIg eignet sich zur Akutbehandlung, besonders dann, wenn die Plasmapherese nicht durchführbar ist. IVIg ist sicherer als Plasmaaustausch bei Patienten mit Hypotonie oder instabilen Patienten, bei vorliegender Sepsis, bei Kindern und Menschen ab 65 Jahren. Deshalb wird der Einsatz der IVIg in der myasthenen Krise empfohlen bei älteren Patienten, bei denen der Plasmaaustausch kontraindiziert oder nicht durchführbar ist. IVIg kann auch als Erhaltungstherapie eingesetzt werden, wenn andere immunsuppressive Therapiemaßnahmen versagen oder nicht angewandt werden können. Die pro-

phylaktische Anwendung der IVIg in zwei- oder monatlichen Abständen kann chronische, refraktäre Patienten stabilisieren.

Ergebnis der Auswertung: Die vorliegende Informationssynthese zur Effektivität der IVIg-Therapie befasst sich insbesondere mit einem Vergleich zur Plasmapherese. Es werden die Anwendungsbereiche der IVIg spezifiziert. Allerdings wäre ein Vergleich zu den semiselektiven Aphereseverfahren wünschenswert. Dieser erfolgt jedoch nicht.

Association of British Neurologists. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in neurological diseases. London: ABN. 2002

Studientyp: Leitlinie - konsensusbasiert

Fragestellung: Anwendung intravenöser Immunglobuline bei neurologischen Erkrankungen.

Ergebnis und Fazit der Verfasser: Der Einsatz der IVIg für die Myasthenia gravis wird gesehen als Option für die Behandlung im Rahmen einer akuten Krise, allerdings bevorzugen einige Experten hier den Plasmaaustausch. Es besteht keine Evidence für eine Unterstützung des Einsatzes als Routine oder Langzeitbehandlung.

Die Nebenwirkungen der IVIg-Behandlung können in drei Kategorien unterteilt werden. Dies sind:

- Unmittelbar infusionsbedingte, insbesondere leichte Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost oder Rückenschmerzen, in seltenen Fällen Anaphylaxe.
- Dosisbezogene, Nebenwirkungen, die bei geringerer Dosis nur selten vorkommen
- Hämatologische, renale und dermatologische Nebenwirkungen, aseptische Meningitis
- Übertragung von Infektionen, Risiko für Hepatitis C-Virus und ein theoretisches Risiko für Prionen

Zur Kosteneffektivität wurden im Bereich neurologischer Erkrankungen nur wenige Studien publiziert. Für die Myasthenia gravis liegen keine Angaben vor, für das Guillain-Barré-Syndrom liegen die Kosten für die IVIg um rund 60% über denjenigen für den Plasmaaustausch

Fazit der Auswertung: Die vorliegende Leitlinie geht detailliert auf die möglichen Nebenwirkungen der IVIg-Behandlung ein, nennt jedoch für diese keine konkreten Häufigkeiten, so dass es schwierig ist, deren relative Bedeutung einzuschätzen.

Einzelauswertungen der Primärstudien

Gemäß §135 Abs. 1 SGB muss der Nutzen der jeweiligen Methode wissenschaftlich valide belegt sein, auch im Vergleich zu angewendeten Standardverfahren. Daraus ergibt sich grundsätzlich die Forderung, dass die hier in Frage stehenden Varianten der selektiven oder semiselektiven therapeutischen Hämapherese (Immunadsorption, Doppelfiltrations-Plasmapherese) in prospektiven randomisierten Studien mit der Plasmapherese, ggf. auch mit der hochdosierten intravenösen Immunglobulin-Gabe hinsichtlich ihres therapeutischen Nutzens zu vergleichen sind.

Zu den Einzelauswertungen der Primärstudien siehe Anhang 32.14.

14.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Die Immunapherese wird vorwiegend zur Behandlung in der myasthenen Krise, im Zusammenhang mit einer Thymektomie und zur Langzeitbehandlung der sogenannten therapierefraktären Myasthenie diskutiert. Die myasthene Krise ist stationär zu behandeln, so dass der Bundesausschuss hierzu keine rechtliche Entscheidungskompetenz hat.

Die als Best Evidence ausgewertete Literatur ist aufgrund kleiner Fallzahlen, methodischer Begrenzungen und fehlender Vergleichen zu geeigneten Kontrollgruppen nicht geeignet, um den Nutzen der Immunapherese – auch im Vergleich zur häufig angewendeten Plasmapherese und zum Plasmaaustausch - auf derzeitiger Datengrundlage valide zu beurteilen. Die bisherigen Studien können als Pilotstudien zur Hypothesengenerierung charakterisiert werden. Sie geben Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit der Immunapherese, so dass manche Autoren selbst fordern, in größeren kontrollierten Studien den klinischen Nutzen zu evaluieren.

Auch vergleichende ökonomische Evaluationen z.B. zu den anderen angewendeten Therapien wie z.B. Plasmapherese/Plasmaaustausch und intravenöser Immunglobulingabe liegen nicht vor.

Zusammenfassend stehen zur Behandlung der Myasthenie etablierte medizinische Verfahren in der GKV zur Verfügung. Die Immunapherese wird vorwiegend zur Behandlung in der myasthenen Krise, im Zusammenhang mit einer Thymektomie und zur Langzeitbehandlung der sogenannten therapierefraktären Myasthenie diskutiert. Die Notwendigkeit wirksamer Therapieansätze für diese Krankheitsstadien ist grundsätzlich unstrittig, jedoch ist der medizinische Nutzen der hier beratenen selektiven Immunapheresen für diesen Anwendungsbereich derzeit nicht valide belegt. Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann diese Behandlungsmethode für diese Indikation nicht vom Bundesausschuss in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt werden.

15. Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)

15.1. Hintergrund

Krankheitsbild, Epidemiologie, Diagnostik und Therapie

Definition

Der systemische Lupus Erythematoses (SLE) ist eine schubweise verlaufende, chronisch-entzündliche Autoimmunkrankheit, die zahlreiche Organsysteme befällt. Serologisch sind Autoimmunerkrankungen charakterisiert durch den Nachweis hochtitriger Antikörper des IgG- und IgA-Isotyps gegen definierte Autoantigene sowie durch Assoziationen mit bestimmten MHC (Major Histocompatibility Complex)-Haplotypen. Charakteristisch für den SLE ist der Nachweis von Autoantikörpern gegen Zellkernbestandteile.

Vorkommen, Häufigkeit

Der systemische Lupus erythematoses hat in der Allgemeinbevölkerung eine Inzidenz von 6 – 7 Neuerkrankungen je 100.000 Einwohner, die Prävalenz liegt in Europa bei ca. 40 Patienten pro 100.000 Einwohner. Farbige sind häufiger betroffen als Weiße. Zu 90% sind Frauen (meist im gebärfähigen Alter) betroffen.

Verlauf und Prognose

Überlebensrate nach 10 Jahren 70 – 90%,
Mortalität nach 15 – 20 Jahre 20 – 40%.

Pathogenese und Ätiologie

Die Ätiologie ist unbekannt, der SLE geht wahrscheinlich aus Interaktionen zwischen einer genetischen Prädisposition und Umweltfaktoren hervor.

- Genetische Disposition
Für eine genetische Prädisposition spricht eine Kongruenz der Krankheit bei monozygoten Zwillingen im Vergleich zu dizygoten sowie die Korrelation bestimmter Gene (insbesondere der MHC-Klassen II und III) mit der Erkrankung und Autoantikörpern. Der Haupthistokompatibilitätskomplex MHC kodiert für Genprodukte, die in essentieller Weise für die Regulation der Immunantwort bedeutsam sind.

MHC-Gene bestimmen in entscheidendem Maße über Krankheitsresistenz und Empfänglichkeit sowie über chronisch veränderte Immunantworten. Defekte der Komplementkomponenten C2 und C4 werden gehäuft bei SLE-Patienten gefunden. Der Polymorphismus von C4 könnte prinzipiell für die Pathogenese des SLE bedeutsam sein.

- Immunpathogenese
Grundsätzlich kann jedes körpereigene Protein unter bestimmten genetischen, experimentellen oder expositionellen Bedingungen zum Autoantigen werden. Nukleinsäuren und Chromatin-assoziierte Proteine sind mit Abstand die häufigsten Zielstrukturen (antinukleäre Antikörper = ANA).
Zum Mechanismus der gestörten immunologischen Selbsterkennung und der daraus resultierenden Autoimmunität sind für den SLE nach dem derzeitigen Erkenntnisstand vorrangig eine polyklonale Aktivierung von B- und/oder T-Zellen und immunregulatorische Störungen bedeutsam.

- Hormonelle Faktoren

- Exogene Faktoren
 - Infekte
 - Traumen
 - physikalische (UV-Strahlen, ionisierende Strahlen) Faktoren
 - chemische Noxen

Autoantikörper und Immunkomplexe

Niedrigtitrige Autoantikörper der IgM-Klasse sind physiologischer Bestandteil eines jeden Normalserums. Charakteristisch für den SLE ist das Vorkommen hochtitriger antinukleärer Antikörper (ANA) der IgG-Klasse.

Unter ANA werden nicht nur die für den SLE pathognomonischen Anti-Doppelstrang-DNA (dsDNA-Antikörper), sondern auch Autoantikörper gegen Einzelstrang-DNA (ssDNA), Histone und Non-Histon-Proteine (Sm, nRNP, SS-A/Ro, SS-B/La u.a.) zusammengefasst.

Autoantikörper haben beim systemischen Lupus erythematoses nicht nur eine diagnostische Signifikanz, sondern eine zentrale immunpathogenetische Bedeutung durch ihre Beteiligung an der Bildung von Immunkomplexen (IC). Serologisch sind Antikörper gegen Doppelstrang-DNA der bestimmende und krankheitsspezifische Parameter. Offen ist dabei bislang die Frage, wie und welche möglichen Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA induzieren, Autoantikörper, die zweifelsfrei von pathogenetischer Relevanz sind. Unterschiedliche Induktionsmöglichkeiten wurden in den letzten Jahren beschrieben.

An der Bildung von Immunkomplexen sind Immunglobuline, Antigene und Komplement (C') beteiligt. Alle drei Faktoren tragen entscheidend zum biologischen Verhalten der Immunkomplexe bei. Ein charakteristischer Befund beim SLE sind Ablagerungen von Immunkomplexen in verschiedenen Organen. Bevorzugte Lokalisationen sind die Glomeruli, die peritubulären Nierenkapillaren, die epidermale Basalmembran, der Plexus choroideus und kleine bis mittlere Arterien in Haut, Gelenke, Lunge, Leber und ZNS. Immunkomplexe können entweder aus der Zirkulation kommend in den Organen abgelagert oder lokal gebildet werden. Größe, Ladung und Komplementgehalt der Immunkomplexe sowie lokale Gegebenheiten des Gewebes spielen dabei eine entscheidende Rolle. Die unterschiedlichen Mechanismen, die zur Ablagerung zirkulierender Immunkomplexe und zu ihrer lokalen Bildung führen, erklären die heterogenen immunpathologischen Läsionen.

- Prädiktiver Wert von Autoimmunantikörpern
Anti-dsDNA-Antikörper korrelieren mit der Aktivität der Erkrankung. Die Zunahme der Anti-dsDNA-Spiegel ist ein Hinweis auf die Aktivitätszunahme bzw. Exazerbation des SLE. Konzentrationen der Autoantikörper gegen C1q korrelieren mit den Anti-dsDNA-Antikörpern, der Hypokomplementämie und den zirkulierenden Immunkomplexen. Der Anstieg von Anti-C1q-Antikörpern geht der Entwicklung einer proliferativen Nephritis voraus. Für andere Autoantikörper ist eine sichere Korrelation mit der Lupus-Aktivität nicht gegeben. Niedriges C3, C4 oder CH50 (gesamthämolytische Aktivität) sind ein Hinweis für die Aktivität des SLE. Komplementverbrauch und hohe Anti-dsDNA-Antikörper sind typisch für eine sich entwickelnde Lupusnephritis.

Bestimmung der Autoantikörper

- Enzym-Immunoassay (ELISA)
Dieser Test hat eine vergleichsweise geringe diagnostische Spezifität, da sowohl niedrig-affine Anti-dsDNA-Antikörper als auch Anti-ssDNA-Antikörper erfasst werden können, die auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen auftreten können. Die Ergebnisse beim ELISA hängen auch von dem verwendeten Bindungsverfahren der DNA-Antimikrotiterplatten ab. Der ELISA eignet sich wegen seiner hohen Empfindlichkeit als Screening-Test. Im ELISA werden gelegentlich sehr hohe Anti-dsDNA-Antikörper-Spiegel gemessen, ohne dass der SLE klinisch aktiv ist oder später aktiv wird.
- Farr-Assay
Als Flüssigphasen-Radioimmunoassay methodisch relativ aufwändig, hohe diagnostische Spezifität und Sensitivität.
- Crithidea-Luciliae-Immunfloreszenz-Test
Hohe Spezifität. Sensitivität im Vergleich zum Farr-Test eher geringer. Nach Ansicht einiger Autoren gehen hohe Titer von Anti-dsDNA-Antikörpern mit dem Crithidea-Luciliae-Immunfloreszenz-Test immer mit einer Exazerbation des LE und schweren Organmanifestationen wie Nephritis und ZNS-Beteiligung einher.
- Immunoblotting
Ermöglicht die Visualisierung der Autoantikörperreaktivität mit den verschiedenen nukleären und zytoplasmatischen Proteinen. Die Methode erfordert große Erfahrung.

Krankheitsbild

Das klinische Bild wird wesentlich von der Organmanifestation bestimmt. Von entscheidender Bedeutung für die Prognose sind die Beteiligung der Niere und des ZNS.

Diagnostik

Die American Rheumatology Association (ARA) hat 1982 eine revidierte Form der 11 Hauptdiagnosekriterien für den SLE publiziert. 4 oder mehr der 11 Kriterien sollen

gleichzeitig oder im Verlauf eines beliebigen Beobachtungszeitraums positiv sein, um die Diagnose eines SLE stellen zu können. Allerdings sind die ARA-Kriterien für die Frühdiagnose wenig geeignet.

Therapie

Der systemische Lupus erythematoses ist eine Multisystemerkrankung mit einer großen Variabilität des klinischen Bildes sowie des Krankheitsverlaufs mit Exazerbationen und Remissionen. Das bedeutet, dass die Therapie beim SLE dem individuellen Patienten sehr angepasst sein muss. Neben den traditionellen Arzneimitteln, wie Cortikosteroide, Antimalariamittel, Azathioprin und Cyclophosphamid, hat sich das Szenario durch die Einführung neuer Mittel rapide verändert. Einige dieser Arzneimittel haben sich bei anderen ähnlichen Erkrankungen bewährt, während einige spezifisch zur Behandlung der immunologischen Abnormalitäten des SLE entwickelt wurden.

Spezifische kontrollierte Studien sind zum Wirksamkeitsnachweis der einzelnen Verfahren beim SLE erforderlich.

Angewendete Verfahren der therapeutischen Hämapherese

Plasmapherese

Sowohl die Plasmapherese als auch die Immunadsorption basieren auf der Vorstellung, dass Autoantikörper und zirkulierende Immunkomplexe von essentieller Bedeutung für die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen sind. Eine Entfernung dieser Proteine aus dem Plasma könnte theoretisch damit eine Besserung oder Heilung dieser Krankheit bewirken.

Für eine Reihe von rheumatischen Erkrankungen (u.a. SLE) definierte die American Society of Apheresis (ASFA) die Plasmapherese als supportive Maßnahme zu medikamentösen Behandlungsmethoden.

Dennoch haben eine Reihe kontrollierter Studien gezeigt, dass die Elimination krankheitsassoziierteter Antikörper und Immunkomplexe über Plasmapheresen die Behandlungsergebnisse nicht verbessert.

LPSG (Lupus Plasmapheresis Study Group)-Studie

H.H. Euler, U.M. Schwab, R.A. Zeuner, P. Harten, J. Möller, S. Fastenrath, J.O. Schröder

Von 1992 bis 1996 wurde die BMFT-geförderte LPSG-Studie durchgeführt. Aufbauend auf klinischen und experimentellen Hinweisen, dass die Antikörperelimination durch die Plasmapherese kompensatorisch eine verstärkte Proliferation induziert und diese in dieser Phase eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber toxischen Substanzen haben, sollte Stoß-Cyclophosphamid kurz nach den Plasmapheresen gegeben werden, um diese Klone möglichst weitgehend zu zerstören.

Patienten mit schwerem Lupus wurden in zwei Arme randomisiert (Protokoll „A“). In einem Arm wurden die Patienten mit Stoß-Cyclophosphamid allein behandelt (Startdosis 750 mg/m², anschließend in zunächst 4-, dann in 6-wöchigen Abständen weitere 5 Zyklen Stoß-Cyclophosphamid). Die Dosis wurde dabei jeweils um 20% adaptiert, wenn der Ziel-Nadir von 2.000 Leukozyten/mm³ am Tag 12 nicht erreicht war.

Der zweite Arm der Protokolle „A“ setzte Stoß-Cyclophosphamid identisch ein, zusätzlich wurden jedoch 3 großvolumige (60 ml/kg) Plasmapheresen an den 3 Tagen vor Stoß-Cyclophosphamid durchgeführt.

Cortikosteroide wurden in beiden Armen nach klinischem Bedarf weitergeführt. Zusätzlich wurde bei besonders schwer erkrankten Patienten nicht randomisiert das ursprüngliche „Kieler Protokoll“ (in der LPSG-Studie: „Protokoll B“) eingesetzt. Dieses unterscheidet sich von den Protokollen „A“ in mehreren Aspekten.

Cortikosteroide wurden während der Plasmapherese und während der Stoß-Cyclophosphamid-Tage nicht gegeben, um die erwünschte Lymphozytenproliferation nicht zu behindern. Es wurden lediglich 3 großvolumige Plasmapheresen in der Initialphase des Protokolls eingesetzt. Die Stoß-Cyclophosphamid-Dosis nach den Plasmapheresen lag mit 1.200 bis 2.150 mg/m² (verteilt über 3 Tage) deutlich höher. Als Weiterbehandlung erfolgte die Gabe von peroralem Cyclophosphamid über 6 Monate, darüber hinaus wurde eine effektive Immunsuppression durchgeführt. Nach 6 Monaten wurde jegliche Immunsuppression, einschließlich der Cortikosteroide, abgesetzt.

Insgesamt nahmen international 45 Zentren an der Studie teil. In die beiden Arme vom Protokoll „A“ wurden 147 Patienten eingebracht, davon wurden 123 ausgewertet (Stoß-Cyclophosphamid:60 Patienten, Stoß-Cyclophosphamid mit vorgeschalteter Plasmapherese: 63 Patienten).

Als Ergebnis fanden sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Abfall des Aktivitäts-Index SLAM nach 6 Monaten sowie nach 2 Jahren. In dem intensivierten Protokoll „B“ wurden 38 Patienten ausgewertet. Bei 15 der 38 Patienten (39,5%) wurden therapiefreie Remissionen induziert, die nach Angabe der Autoren teilweise bis zu mehreren Jahren anhielten.

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die Plasmapherese unter weitergeführter peroraler Langzeit-Immunsuppression keinen zusätzlichen Nutzen bringt, dass es derzeit keine durch klinische Studien abgesicherte Indikation für eine Plasmapherese beim SLE gibt.

Die Ergebnisse wurden von den Autoren diskutiert. Eine mögliche Interpretation war, dass die zirkulierenden Autoantikörper die Immunkomplexe entgegen der vorherrschenden Meinung bei SLE keine wesentliche pathogenetische Bedeutung haben. Eine andere Erklärungsmöglichkeit besteht darin, dass der durch die Plasmapherese angeregte Rebound durch die Cyclophosphamid-Dosis nicht hinreichend getroffen wird. Möglicherweise antagonisieren Cortikosteroide die Wirkung von Cyclophosphamid zumindest teilweise.

Schwer interpretierbar ist das Ergebnis des dritten Armes (Behandlung nach dem „Kieler Protokoll“). Inwieweit bei dieser Behandlung die Plasmapherese überhaupt eine Rolle spielt, ist schwer einzuschätzen. Darüber hinaus handelt es sich um hochtoxische Dosierungen, wie sie in der Onkologie üblich sind. Mit schweren Nebenwirkungen ist zu rechnen.

Zusammenfassend lässt sich einschätzen, dass die Bedeutung der Plasmapherese für die Behandlung des SLE insgesamt gering ist. Der therapeutische Nutzen beschränkt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit auf wenige sehr schwere Verlaufsformen, wobei die Behandlung bei solcher Konstellation stationär durchgeführt wird.

Immunadsorption

Die klassische Indikation für extrakorporale Therapieverfahren besteht darin, pathogenetisch bedeutsame Substanzen direkt aus dem Blutkreislauf zu entfernen, in der Klinik sind es aber in der Regel die Organmanifestationen, die zur Indikation einer extrakorporalen Therapie führen.

Im Gegensatz zur Plasmapherese ist es das Anliegen der Immunadsorption, selektiv Autoantikörper von pathogenetischer Bedeutung zu eliminieren. Für viele Autoantikörper und zirkulierende Immunkomplexe ist dieser Sachverhalt jedoch nicht geklärt. Diese Frage muss aber um so dringlicher beantwortet sein, je spezifischer extrakorporale Therapieverfahren ein bestimmtes „Pathogen“, z.B. Anti-DNA-Antikörper, entfernen.

Ein selektiver Entzug einzelner Antikörper birgt theoretisch auch das Risiko, durch Veränderungen im Verhältnis von Antigenen und Antikörpern die Zusammensetzung und damit die Pathogenität von Immunkomplexen zu verändern.

In: ***Klinische Immunadsorption – eine aktuelle Standortbestimmung / hrsg. von Reinhard Brunkhorst – Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges. 2000***

resümieren **A. Perniok, M. Gaubitz und M. Schneider:**

„Wie auch für die Plasmapherese nach mehr als 25 Jahren Anwendung bei systemischen Autoimmunerkrankungen sind die meisten Fragen zur Indikation und Effektivität der Immunadsorption auf diesem Gebiet nicht generell beantwortet. Ein klares Indikationsgebiet und ein konkretes therapeutisches Vorgehen liegen auch auf absehbare Zeit nicht vor, der praktische Nutzen von kontrollierten Studien zur Beantwortung dieser und ähnlicher Fragen bleibt angesichts der Ergebnisse der Plasmapherese-Studie offen.

Unbestritten ist, dass in lebensbedrohlichen Akutsituationen Plasmapherese und Immunadsorption eine Ergänzung zu anderen Therapieformen darstellen können.“

Diese Ausnahmesituationen werden jedoch ausschließlich unter stationären Bedingungen behandelt.

15.2. Auswertung der Unterlagen

Stellungnahmen

Fünf der eingegangenen Stellungnahmen sprechen sich unter bestimmten Umständen für die Immunadsorption bei Systemischem Lupus Erythematoses aus:

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Prof. Burmester:

Eine Indikation zum Einsatz der Immunadsorption beim SLE sei bei folgenden Indikationen gegeben:

- Hohe Krankheitsaktivität trotz intensiver immunsuppressiver Therapie
- Frühe Phasen einer Organbeteiligung
- Kontraindikationen gegen einen Einsatz oder eine Intensivierung der Immunsuppressiva
- Schwere Ausprägungen des Antiphospholipid-Syndroms mit rezidivierenden Aborten, rezidivierenden Thrombosen und Embolien oder beim katastrophalen Antiphospholipid-Syndrom

Die DGRh weist darauf hin, dass Patienten schwer in längerfristige Therapiestudien einzubringen seien, und dass keine randomisierten kontrollierten klinischen Studien zum Vergleich herkömmlicher immunsuppressiver Behandlung mit alleiniger oder zusätzlicher Immunadsorption verfügbar seien.

Lupus Erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e.V.

Die Plasmapherese und die Immunadsorption seien für Notfälle wie Thrombozytopenien, hämolytische Anämie oder bei zentralnervöser Beteiligung beim systemischen Lupus ohne größere Risiken wirksam.

Prof. Vetter, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn

Die therapeutische Apherese sei im Rahmen der Lupuskrise ein anerkanntes Therapiekonzept, dann, wenn konventionelle Therapie versagt oder nicht durchführbar ist. Sie unterstütze die Immunsuppression und ermögliche eine Dosiseinsparung. Eine klare Empfehlung zum Einsatz von Plasmaaustausch und/oder Immunadsorption sei wegen der mangelnden Standardisierung einer Multicenterstudie nicht vorhanden.

Bundesverband Medizintechnologie e.V. Berlin

Nach bislang publizierten Ergebnissen könnten mäßige bis schwere Krankheitsverläufe bei systemischem Lupus erythematoses mit extrakorporaler Immunadsorption deutlich risikoärmer, schneller und wirksamer als mit konventionellen Therapeutika behandelt werden.

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie e.V., Prof. Kühn

Die Plasmapherese habe bei der Behandlung des Lupus keinen Stellenwert mehr. Mehrere Fallserien würden die Wirksamkeit der Immunadsorption nahe legen. Insbesondere wird auf die rasche Elimination von anti-ds-DNS-Antikörpern durch Immunadsorption verwiesen. In einer prospektiven Studie (Braun et al. 2000) seien nach initial erfolgloser konventioneller Behandlung beim therapieresistenten SLE komplette oder partielle Remissionen aufgetreten.

HTA-Berichte/ systematische Reviews/ Meta-Analysen

In recherchierten Datenbanken konnten keine HTA-Berichten zur therapeutischen Hämapherese beim systemischen Lupus erythematoses identifiziert werden.

Leitlinien

Es konnten weder national noch international evidenzbasierte Leitlinien identifiziert werden, die die Anwendung selektiver Verfahren der therapeutischen Hämapherese bei dieser Indikation empfehlen

Gutachten der MDK-Gemeinschaft vom November 1999 zur Immunadsorptions-Therapie bei SLE

Das MDK-Gutachten beleuchtet die zahlreichen ungeklärten Fragen bei der Anwendung der Immunadsorption bei dieser Indikation und beschreibt die Standardtherapien.

Unter Hinweis auf eine postulierte Anwendung der Immunapherese bei besonders schweren Schüben oder Kontraindikationen gegen immunsuppressive/ zytotoxische

Behandlung wird resümiert, dass nach dem jetzigen Erkenntnisstand die Immunadsorption in Einzelfällen eine hilfreiche Ergänzung zu den derzeit verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten sein könne. Es bedürfe jedoch weiterführender Studien zur Klärung der offenen Anwendungsfragen.

Status in anderen Gesundheitssystemen

Medicare, USA:

Die Apherese und damit auch die extrakorporale Immunadsorption wird vom amerikanischen staatlichen Krankenversicherer Medicare für folgende Indikation erstattet (vgl. Medicare Coverage 35-60, www.hcfa.gov/coverage/8e.htm):

Letztmögliche Behandlung (*treatment of last resort*) des lebensbedrohlichen Systemischen Lupus Erythematoses (SLE), wenn durch die konventionelle Therapie die Verhinderung einer klinischen Verschlechterung nicht zu erreichen ist.

Vom Schweizer Versicherungssystem wird die therapeutische Hämapherese beim Systemischen Lupus Erythematoses nicht erstattet.

Auswahl Primärstudien

Auswahlkriterium für die Primärstudien war die Untersuchung selektiver Hämaphereseverfahrens beim SLE.

Es wurden alle in wissenschaftlichen Zeitschriften oder Monographien veröffentlichten Unterlagen zur Immunadsorption bei SLE mit Ausnahme von Einzelfallberichten in der Einzelauswertung berücksichtigt.

Bei dem Fallbericht von **Schneider M 1990** wurden die Ergebnisse der Phenylalanin-Immunadsorption bei 12 Patienten mit SLE anhand eines klinischen Aktivitätsscores berichtet. Bei unvollständiger Beschreibung der Intervention und fehlender Kontrollgruppe sind starke Beobachtereffekte nicht ausgeschlossen bzw. die Ergebnisse nicht valide beurteilbar. In der Fallserie von **Suzuki 1990**, zu der die Literaturstelle **Suzuki et al. 1991** eine Doppelveröffentlichung darstellt, werden lediglich Surrogatparameter beurteilt.

Auch in den Fallbeschreibungen von **Hashimoto H 1991** wurden Surrogatparameter beurteilt, auf die Veränderung klinischer Befunde wird nur am Rande unstrukturiert eingegangen. Ebenso wenig werden in der Fallserie von **Gao 1995** Kriterien oder Scores zur Messung der Krankheitsaktivitäten verwendet.

In der RCT von **Gaubitz 1998** wurden zwei Immunadsorptionssäulen (Phenylalanin und IgG-Schafsantikörper) bezüglich der Reduktion des SLAM-Scores verglichen. Allerdings gab es keine Kontrollgruppe mit alleiniger Immunadsorption (die Patienten hatten weiterhin Antiphlogistika, Steroide und Immunsuppressiva) bzw. ohne Immunadsorption. Eine ursächliche Beziehung der SLAM-Reduktion zur Immunadsorption kann daher nicht abgeleitet werden.

Das Ziel der Fallserie von **Matsuki 1996** war nicht die klinische Wirksamkeit, sondern der Nachweis, dass durch die Dexasulfat-Adsorption Anti-DNA-Antikörper beim SLE

entfernt werden können. Bei fehlender Kontrollgruppe sind die Daten zur Entwicklung des SLEDAI-Scores nicht aussagekräftig.

In den fünf Fallbeschreibungen von **Funauchi 1996** zeigte sich eine deutliche Besserung nach Dextrasulfat-Immunadsorption lediglich bei zwei Patientinnen mit SLE. Die Korrelation der ANA-Titer mit dem klinischen Verlauf kann nicht nachvollzogen werden.

Die als offene klinische Studie bezeichnete Veröffentlichung von **Suzuki 2000**, in die mit hoher Wahrscheinlichkeit Daten aus anderen Veröffentlichungen Suzukis eingeflossen sind, ist ebenfalls eine Fallserie, aus der wegen einer unvollständigen Methodenbeschreibung und mit 1 Woche zu kurzer Follow-up-Zeit keine validen Aussagen zur Immunadsorption beim SLE abzuleiten sind.

Den acht Fallberichten von **Braun 2000** liegt ebenso kein prospektives Studiendesign zugrunde. Da der SLAM-Score, jeweils unterschiedlich, dann gemessen wurde, wenn eine klinische Besserung auftrat, kann ohne kontrollierte oder strukturierte Bedingungen keine ursächliche Wirkung der Immunadsorption abgeleitet werden. Die Studie kann allenfalls zur Hypothesengenerierung dienen.

Aus der Anwendungsbeobachtung zur C1q-Säule von **Pfüller 2001** an acht Patienten kann bei geringer Fallzahl und fehlender Kontrollgruppe unter Fortführung der Steroid- und Immunsuppressionstherapie keine grundsätzliche Aussage zum Stellenwert dieses Aphereseverfahrens beim SLE getroffen werden.

Ergänzung zur Auswertung der Unterlagen:

Bei der Literatursuche wurde festgestellt, dass zur Anwendung bei Systemischem Lupus Erythematoses nicht nur selektive Immunapheresen angewendet werden, sondern auch über die Anwendung anderer selektiver Verfahren, wie z.B. die Doppelmembran-Filtration, berichtet wurde.

Dies war Anlass für eine ergänzende Literaturrecherche nach diesen Verfahren. Im Ergebnis konnte keine relevante Literatur gefunden werden, so dass sich keine zusätzlichen Aspekte bei Berücksichtigung anderer selektiver Verfahren als Immunadsorption ergeben.

Zu den Einzelauswertungen siehe Anhang 32.15.

15.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Als Therapieoptionen für den Systemischen Lupus Erythematoses (SLE) stehen nicht-steroidale Antirheumatika, Antimalaria-Mittel, Steroide und Immunsuppressiva zur Verfügung.

Derzeit werden vor allem beim therapierefraktären SLE experimentelle Therapien wie monoklonale Antikörper, Anti-Zytokine und andere Behandlungsmethoden erprobt.

Aufgrund der bisherigen Veröffentlichungen muss die Immunadsorption (IA) zu den experimentellen Therapien gezählt werden. Die bisherigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen können die Wirksamkeit der IA beim SLE nicht ausreichend valide belegen.

16. Antiphospholipid-Syndrom

16.1. Hintergrund

Krankheitsbild, Epidemiologie, Diagnostik und Therapie

Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) ist gekennzeichnet durch arterielle oder venöse Thrombosen und/oder Spontanaborte (und ggf. eine Thrombozytopenie) bei Nachweis von Autoantikörpern, die gegen negativ geladene Phospholipide gerichtet sind (Phospholipid-Antikörper).

In etwa der Hälfte der Fälle ist eine Grunderkrankung/ein Auslöser bekannt.

Etabliert ist der Nachweis von gegen gerinnungsaktive Phospholipide gerichteten Phospholipid-Antikörpern, des sog. Lupusantikoagulans (LAK), und von gegen Cardiolipin gerichteten Autoantikörpern (ACL). Daneben sind weitere Phospholipid-Antikörper bekannt, deren Bedeutung noch nicht geklärt und deren Bestimmung bislang Forschungslaboratorien vorbehalten ist.

LAK und/oder ACL sind bei 1-5% der Normalbevölkerung nachweisbar, die Prävalenz nimmt mit steigendem Alter zu, bei einem Kollektiv mit einem mittleren Alter von 80 Jahren fanden sich Phospholipid-Antikörper bei 50%.

Die Diagnose basiert auf klinischen Kriterien (Thrombose und/oder Spontanaborte) und dem zweimal im Abstand von mindestens 6 Wochen erbrachten laborchemischen Nachweis von LAK und mittelgradig bis stark erhöhten ACL-Titern.

Bei Erstdiagnose eines APS sind die thrombotischen Verschlüsse i.d.R. auf größere Gefäße einzelner Organe beschränkt.

Der Pathomechanismus des APS ist nicht bekannt. Diskutiert werden u.a. eine durch Phospholipid-Antikörper stimulierte Aktivierung von Thrombozyten, Endothelzellverletzungen und vielfältige Störungen der primären und sekundären Hämostase.

Therapieansätze beim Antiphospholipidsyndrom

Mit Ausnahme vielleicht der Behandlung einer Grunderkrankung beschränkt sich die Therapie bei APS auf symptomatische Maßnahmen und die Rethromboseprophylaxe: Bei alleinigem Nachweis von Phospholipid-Antikörpern ohne typische Symptomatik erfolgt keine Behandlung. Bei erhöhtem Thromboserisiko (Thrombose in der Vorgeschichte, Beendigung einer Antikoagulation, Nachweis von LAK oder erhöhte ACL-IgG oder auch bei Persistenz von LAK und/oder ACL) gilt eine (Langzeit)Antikoagulation als Therapie der Wahl (Senkung der Thromboserate von ca. 50% auf ca. 1,5%), alternativ kommt die Behandlung mit niedrig dosierter Azetylsalicylsäure (Senkung der Thromboserate von ca 50%-10-25%) in Frage.

Nach rezidivierenden. Fehlgeburten werden bei Schwangeren mit LAK Antikoagulation mit Heparin ab Diagnosestellung bis zur 9. postpartalen Woche oder Azetylsalicylsäure (low dose) bis zur 6. Schwangerschaftswoche eingesetzt.

Eine innerhalb von Tagen bis Wochen aufgetretene disseminierte Thrombosierung vornehmlich der kleinen Gefäße von mindestens drei Organen wird als katastrophales APS bezeichnet. Multiorganversagen ist häufig, die Mortalität ist hoch (ca. 50%). Am häufigsten betroffen sind Nieren, Lunge, Zentralnervensystem, Herz und der Magendarmtrakt, eine Thrombozytopenie (und -pathie) findet sich in bis zu zwei Drittel der Fälle und ist meist klinisch relevant. Unter den in Vielzahl angewandten und meist in Kombination eingesetzten Behandlungsmaßnahmen hat sich nach einer retrospektiven Analyse von 80 Fällen allein für die Antikoagulation (meist Heparin, Cumarine) eine positive Korrelation mit der Genesung ergeben.

Angewendete Aphereseverfahren

In Stellungnahmen und wissenschaftlicher Literatur erwähnte Apherese-Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung sind:

beim sekundären Antiphospholipid-Syndrom

- wie bei der Indikation Systemischer Lupus Erythematodes (SLE)

beim primären Antiphospholipid-Syndrom

- Dextransulfat
- Ig-Therasorb
- Doppelfiltrations-Plasmapherese

16.2. Auswertung der Unterlagen

Stellungnahmen

Insgesamt äußern sich zwei Stellungnahmen (befürwortend) zur therapeutischen Hämapherese bei der Rheumatoiden Arthritis.

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Prof. Burmester:

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie gibt die schwere Ausprägung des Antiphospholipid-Syndroms mit rezidivierenden Aborten, rezidivierenden Thrombosen und Embolien (insbesondere Myokardinfarkte und Apoplex) und die intensivste Form des katastrophalen Antiphospholipid-Syndroms mit Multiorganversagen als Indikation für eine Immunadsorptionstherapie an.

Prof. Vetter, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn

In zwei Arbeitsgruppen in Wien und Tokyo gebe es Erfahrungen mit der Immunadsorption bei Antiphospholipid-Syndrom, die den verbesserten Outcome von Hochrisikoschwangerschaften belegen würden.

HTA-Berichte/ systematische Reviews/ Meta-Analysen

In den recherchierten Datenbanken konnten keine HTA-Berichte zur therapeutischen Hämapherese beim Antiphospholipid-Syndrom identifiziert werden.

Nicht systematisches Review :

Levine JS, Branch W, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med 2002; 346(10):752-763.

Die therapeutische Hämapherese ist als Therapieoption nicht erwähnt.

Leitlinien

Leitlinien der AWMF:

Es sind keine deutschen Leitlinien zur Therapie des Antiphospholipid-Syndroms verfügbar. Es existieren keine weiteren Leitlinien zur Therapie bei rezidivierende Aborten, in denen die Immunadsorption erwähnt wird.

National Guideline Clearinghouse NGC:

Es wurden 5 Leitlinien gefunden, in denen die antithrombotische Therapie, unter anderem auch bei der Indikation Antiphospholipid-Syndrom evaluiert und empfohlen wird.

In einer evidenzbasierten Leitlinie des britischen Royal College of Obstetricians and Gynaecologists zur Therapie bei rezidivierenden Aborten („*The Management of Recurrent Miscarriage*“) wird bei Vorliegen eines Antiphospholipid-Syndroms in der Schwangerschaft auf der Grundlage einer RCT (Empfehlung Grad A) die Gabe von niedrig dosiertem Aspirin und zusätzlich von niedrig dosiertem Heparin empfohlen. Die Immunadsorptionstherapie bei Antiphospholipid-Syndrom wird nicht erwähnt.

Gutachten der MDK Gemeinschaft vom November 2000

Auf der Basis einer Befragung von 10 medizinischen Datenbanken über das DIMDI, der Auswertung der bis 1999 verfügbaren Literatur und der Durchsicht von 38 Literaturstellen der Firma Therasorb kommt das Gutachten zu der Schlussfolgerung, dass ein Vergleich der Immunadsorption mit anderen Verfahren, insbesondere Vorteile gegenüber der medikamentösen Therapie, nach der aktuellen Datenlage nicht möglich ist, da entsprechende Studien fehlen. Die Immunadsorption beim Antiphospholipid-Syndrom wird als experimentelle Therapie angesehen, ihr Einsatz sei nur in klinisch kontrollierten Studien bei dieser Indikation sinnvoll.

Status in anderen Gesundheitssystemen

Medicare, USA:

Die Apherese und damit auch die extrakorporale Immunadsorption wird vom amerikanischen staatlichen Krankenversicherer Medicare für das Primäre Antiphospholipid-Syndrom nicht erstattet (vgl. Medicare Coverage 35-90, www.hcfa.gov/coverage/8e.htm).

Schweiz:

Keine Erstattung der extrakorporalen Immunadsorption für die Indikation Antiphospholipid-Syndrom.

Primärstudien

Einschlusskriterium für Primärstudien war die Evaluation eines Aphereseverfahrens mit Plasmadifferentialtrennung beim APS.

Bei den ausgewerteten Studien [Hashimoto 1991 und 1998; Kanai 1998, Nakamura 1999, Knöbl 2000] handelt es sich um Fallserien, in denen die Immunadsorption zusätzlich zu anderen Therapieverfahren zur Anwendung kam. Eine valide Aussage zur Rolle der

Immunadsorption beim APS kann auf dieser unzureichenden Datenlage nicht getroffen werden.

Detaillierte Einzelauswertung siehe Anlage 32.16

Ergänzung zur Auswertung der Unterlagen:

Bei der Literaturlauswertung wurde festgestellt, dass zur Anwendung bei Antiphospholipid-Syndrom nicht nur selektive Immunapheresen angewendet werden, sondern auch über die Anwendung anderer selektiver Verfahren, wie z.B. die Doppelmembran-Filtration, berichtet wurde.

Dies war Anlass für eine ergänzende Literaturrecherche nach diesen Verfahren. Im Ergebnis konnte keine relevante Literatur gefunden werden, so dass sich keine zusätzlichen Aspekte bei Berücksichtigung anderer selektiver Verfahren als Immunadsorption ergeben.

16.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Empfehlungen zur Therapie des Antiphospholipid-Syndroms (APS) basieren ausschließlich auf Fallberichten bzw. Fallserien.

Aufgrund der bisherigen Evidenz muss die Immunadsorption zu den experimentellen Therapien beim Antiphospholipid-Syndroms gezählt werden.

Die bisherigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen können die Wirksamkeit der Immunadsorption beim Antiphospholipid-Syndroms im Vergleich zu anderen Therapieverfahren nicht ausreichend valide belegen.

17. Rheumatoide Arthritis

17.1. Hintergrund

Krankheitsbild, Epidemiologie und Diagnostik

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist definiert als chronische entzündliche, destruierende, i.d.R. symmetrisch und zentripetal fortschreitende Gelenkerkrankung (Synovialitis, entzündliches Synovia-Infiltrat - Pannus), die einhergeht mit Schwellung, Schmerzen, Bewegungseinschränkung, Stabilitätsverlust und Deformierung mehrerer peripherer Gelenke und entsprechenden Folgeerscheinungen (z.B. Muskelatrophien). Sehnen, Sehnenscheiden, Ligamente und Schleimbeutel sind häufig betroffen, in fortgeschrittenen Stadien auch die Halswirbelsäule. Extraartikuläre Manifestationen können jedes Organ betreffen und bestimmen gelegentlich die Prognose.

Die RA ist mit einer Prävalenz von etwa 1% (weltweit 0,5 - 3,5%) die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung. In Deutschland sind etwa 800.000 Patienten mit RA "bekannt". Die Neuerkrankungsrate pro Jahr (Inzidenz) liegt bei etwa 3/10.000 Einwohner. Frauen sind etwa 2- bis 3-mal häufiger betroffen. Der Manifestationsgipfel liegt zwischen der 4. und 6. Lebensdekade.

Bei der (Differential-)Diagnose der RA sollte man sich an den Klassifikationskriterien des American College of Rheumatism (ACR) orientieren (Morgensteifigkeit, Arthritis von ≤ 3 Gelenkregionen, Arthritis der hand, symmetrische Arthritis, Rheumaknoten, Rheumafaktor-Nachweis, radiologische Veränderungen).

Zu beachten ist aber, dass eine objektivierbare Monarthritis oder eine Oligoarthritis Erstmanifestationszeichen der RA sein können.

Bei Erhebung der Anamnese ist auch gezielt nach Prodromalsymptomen wie Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Fieber, Greifschwäche, Hyperhidrosis palmaris zu fragen.

Zum Minimalprogramm der laborchemischen Untersuchung zählen BSG, CRP, Rheumafaktor, kleines Blutbild), weitere Untersuchungen sind ggf. differentialdiagnostisch indiziert (Leukozyten, RF, Bakterien, in Synovialflüssigkeit; Ausschluss anderer Autoimmunerkrankungen und Arthritiden).

Minimalprogramm der bildgebenden Diagnostik ist die konventionelle Röntgenuntersuchung der Hände, Handgelenke und Vorfüße). Sonographie (Synovialitis, Erguss), Computertomographie und Kernspintomographie (HWS, Iliosakralfugen) sowie szintigraphische Untersuchungen (bei entzündlicher Arthritis "Frühanreicherung") sind gelegentlich hilfreich.

Spontane Totalremissionen bei RA sind recht selten. Eine Remission wird angenommen, wenn mindestens 5 der folgenden Kriterien über mindestens 2 Monate erfüllt sind: Morgensteifigkeit <15 Minuten, keine Müdigkeit, kein Gelenkschmerz, kein Druck- oder Bewegungsschmerz, keine Weichteilschwellung i.B. von Gelenken/Sehnenscheiden, BSG <30 (Frauen) bzw. <20 mm/Stunde (Männer).

Unbehandelt verläuft die Krankheit i.d.R. progredient, bei etwa zwei Drittel der Betroffenen ist der Krankheitsverlauf schleichend.

Die Progression der Gelenkdestruktionen ist besonders während der ersten (1-2) Jahre deutlich. Nach 3 Jahren sind bei ca. 70% der Betroffenen Gelenkdestruktionen nachweisbar, nach einer mittleren Krankheitsdauer von 7,5 Jahren war bereits bei 22% der Patienten der maximale Röntgenscore für die Extremitätengelenke erreicht, nach weiteren 10 Jahren war dies bei 35% der Fall.

Bei etwa 10% der RA-Kranken findet sich (trotz Therapie) ein rasch progredienter, maligner Verlauf mit hoher Entzündungsaktivität, rasch fortschreitender Gelenkdestruktion und schweren extraartikulären Organmanifestationen.

Die resultierenden Funktionseinschränkungen (Klassifikation nach Schweregrad entsprechend ACR-Kriterien) bedingen eine

- deutlich längere Arbeitsunfähigkeit (z.B. waren nach einer mittleren Krankheitsdauer von 6 Jahren 22% der noch erwerbstätigen RA-Patienten arbeitsunfähig),
- eine hohe Rate von Frühberentungen (während der ersten 3 Krankheitsjahre bei einem Drittel bis einem Viertel, nach 8-10 Jahren 43-85%; 0,96% aller Frühberentungen im Jahr 1992) und
- häufige Krankenhausaufenthalte (1993 in Deutschland nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie [DGRh] 18.045 Krankenhaufälle und 381.430 Krankenhaustage).

Entsprechend ergeben sich hohe direkte und indirekte Kosten: In den USA wurden die direkten Kosten pro Patientenjahr auf durchschnittlich DM 6.000 geschätzt (Anteil der stationär anfallenden Kosten: 43-67%). Die indirekten Kosten wurden während der ersten 1-2 Jahre auf 12.000 Dollar pro Patientenjahr geschätzt, für den weiteren Krankheitsverlauf bis auf das Doppelte.

Die Gesamtkosten der RA wurden 1992 in England auf 1,3 Milliarden Pfund geschätzt, in den USA auf 8,7 Milliarden Dollar (=0,13% des Bruttosozialproduktes).

Durch eine frühzeitige effektive rheumatologische Therapie ist nach aktuellem Wissensstand eine Verzögerung der Krankheitsprogression zu erreichen. Nach anglo-amerikanischen Untersuchungen (Angaben der DGRh) können hierdurch der Eintritt der Arbeitsunfähigkeit um 3 Jahre verzögert und indirekte Krankheitskosten in Höhe von 60.000 Dollar eingespart werden.

Die Mortalitätsrate ist bei RA-Patienten um das Zwei- bis Dreifache erhöht, die Minderung der Lebenserwartung ab Krankheitsbeginn wird auf 15-20% geschätzt. Krankheitsspezifische Ursachen sind in erster Linie Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, es folgen Infektionen (bes. der Atmungsorgane), lymphoproliferative Erkrankungen und Blutungen/Perforationen im Magen-Darmtrakt (und Nierenerkrankungen, z.B. Amyloidose Typ A?).

Die Ätiologie und die Pathogenese der RA sind noch nicht (vollständig) bekannt, eine multifaktorelle Genese wird angenommen:

- Immungenetische Prädisposition (HLA-Klasse II-Komplex, IgG-kodierende Gene),
- hormonelle Faktoren (genetische Prädisposition),
- infektiöses Agens (z.B. Viren), Autoantigen, "Umweltfaktoren"?

- abnorme zelluläre Immunantwort.

In den Hypothesen zur Pathogenese spielen eine abnorme Komplementaktivierung, eine erhöhte Freisetzung von Zytokinen (TNF alpha, Interleukin 1), eine gesteigerte Differenzierung von B-Lymphozyten zu Immunglobulin-produzierenden Plasmazellen und eine vermehrte Bildung und unzureichende Entfernung (Funktionsdefekte zytotoxischer T-Zellen) von Antigenen und (im Gewebe abgelagerten) Immunkomplexen eine wesentliche Rolle.

Therapieansätze bei Rheumatoider Arthritis / Beurteilung eines Therapieerfolges

Primäre Ziele der Therapie sind eine komplette Krankheitsremission (selten zu erreichen) und die Beeinflussung von Schmerzen, Schwellungen und Funktionseinschränkungen. Sekundärziele sind Vermeiden/Minimieren entzündungsbedingter Gelenk- und Sehnen(scheiden)destruktionen und eine Minimierung der psychosozialen Folgen.

Am Beginn der Therapie stehen die Aufklärung und Schulung der Patienten (und ihrer Angehörigen). Weitere Voraussetzung einer effektiven Therapie ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Hausärzten, Rheumatologen, Rheumachirurgen, Funktionstherapeuten, Sozialarbeitern und ggf. Psychotherapeuten. Notwendig sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen (Beschwerdebild, Funktionsstatus, Krankheitsaktivität, Arzneimittelverträglichkeit, Progredienz radiologischer Veränderungen).

Nur bei sehr milder Form einer rheumatoiden Arthritis gilt die alleinige Medikation mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) als vertretbar. In der modernen Rheumatologie kommen die sog. Basistherapeutika i. F. einer Mono- oder einer Kombinationstherapie frühzeitig zum Einsatz: Methotrexat, Sulfasalazin, Azathioprin, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Gold parenteral, oder auch das relativ neue Präparat Leflunomid (Arava®). Je nach Progredienz und Entzündungsaktivität des Krankheitsprozesses kommen Kortikosteroide auch langfristig, möglichst unterhalb der sog. Cushing-Dosis zur Anwendung.

Unverträglichkeit oder unzureichende Wirksamkeit der etablierten Basistherapeutika sind allerdings bei vielen Patienten Anlass zur Beendigung einer Basistherapie und stehen einer Langzeitanwendung oft entgegen.

Bei Patienten mit therapierefraktärer RA gelten mittlerweile Tumornekrosefaktor-alpha- (Etanercept - Enbrel, Infliximab - Remicade) und Interleukin-1-Antagonisten (Anakinra -Kineret) als Therapie der Wahl. Cyclosporin A, Cyclophosphamid oder auch Penicillamin gelten wegen eines eher ungünstigen Nutzen-Risiko-Profiles als Mittel der Reserve bzw. werden eher selten eingesetzt.

Flankierend kommen balneo-physikalische Maßnahmen zum Einsatz, rheuma-orthopädische Eingriffe, Versorgung mit Hilfsmitteln und psychosoziale Betreuung sind ggf. notwendig.

Zur Beurteilung des Therapieerfolges wurden verschiedene Kombinationen objektiv und subjektiv zu erhebender Aktivitätsparameter und zusätzlich radiologische Scores vorgeschlagen. In der täglichen Praxis wird sich der behandelnde Arzt i.d.R. auf eine reduzierte Auswahl derartiger Kontrollparameter beschränken (müssen). Unumgänglich sind derartige standardisierte Messinstrumente aber bei der Durchführung von klinischen Studien, wobei notgedrungen "Kompromisse" eingegangen werden müs-

sen, da die aussagekräftigsten Langzeitendpunkte Remission, Tod, radiologische Veränderungen und endgültige Funktionseinschränkung/Behinderung für (zeitlich begrenzte) kontrollierte Studien nicht geeignet sind (durchaus aber bei anschließenden "offenen" Verlaufsbeobachtungen!).

Weithin in Studien gebräuchlich sind die "vorläufige Definition" einer klinischen Besserung des ACR oder auch die von Paulus definierten Kriterien. Hiernach wird eine klinische Besserung angenommen, wenn nach Untersuchung einer bestimmten Anzahl von Gelenken ein Rückgang der Zahl der geschwollenen und der schmerzhaften Gelenke um mindestens 20% (z.B. ACR20) festzustellen ist und zusätzlich eine mindestens 20%ige Verbesserung von 3 der 5 folgenden Parameter: Einschätzung anhand einer visuellen Analogskala (VAS) 1] der Schmerzintensität und 2] der Krankheitsaktivität insgesamt ("global assessment") durch den Patienten, 3] Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den behandelnden Arzt, 4] Einschätzung der Behinderung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) durch den Patienten (standardisierte Fragebögen, z.B. Health Assessment Questionnaire - HAQ) und 5] laborchemische Entzündungswerte (BSG oder quantitativ CRP). Der HAQ ist mittlerweile validiert und weit verbreitet.

Lebhaft diskutiert wurde in der Vergangenheit die Frage, ob Heranziehen der ACR20-Kriterien (Verbesserung um 20%) als primärer Endpunkt von Studien aussagekräftig genug ist oder ob nicht "besser" die ACR50 (analog Verbesserung um 50%) oder die ACR70-Kriterien (Verbesserung um 70%) heranzuziehen wären. Bei retrospektiver statistischer Überprüfung bzw. Vergleich von ACR20, ACR 50 und ACR 70 an mehreren großen, placebokontrollierten Medikamentenvergleichsstudien stellte sich aber heraus, dass zwar mit einer Steigerung der Anforderungen für die Definition einer klinischen Besserung die Responderraten in den mit Placebo behandelten Patientenkollektiven deutlich absanken, dass aber in noch stärkerem Maße auch die Raten der auf (sicher) wirksame Therapien ansprechenden Patienten absanken mit entsprechend niedrigerer Power (und Notwendigkeit der Rekrutierung größerer Patientenkollektive). Zusammengefasst waren bei Anwenden der ACR50- oder der ACR70-Kriterien im Vergleich zu den ACR20-Kriterien die Power vermindert und damit die Unterscheidung zwischen zwei Behandlungsformen erschwert. Als Konsequenz wurde von Seiten der Statistiker Beibehalten der (besser "diskriminierenden") ACR20-Kriterien als primärer Endpunkt und Heranziehen von ACR50- und eventuell ACR70-Kriterien als sekundäre Endpunkte für angezeigt gehalten.

Zusammenfassend ist die RA eine schwere chronische, entzündliche Erkrankung, die zur Destruktion der Gelenke und benachbarten Strukturen führt und zusätzlich jedes Organ betreffen kann. Effektive Therapiemöglichkeiten stehen zur Verfügung, die medikamentöse Langzeittherapie ist aber häufig durch unzureichende/nachlassende Wirksamkeit der etablierten Basistherapeutika und insbesondere auch durch unerwünschte Wirkungen beschränkt. Entsprechend nimmt die Rate sog. therapieresistenter Patienten mit zunehmender Krankheitsdauer stetig zu. Die RA-bedingten Funktionseinschränkungen, aber auch therapiebedingte Komplikationen haben lange Arbeitsunfähigkeitszeiten, häufige Krankenhausaufenthalte und eine hohe Frühberentungsrate zur Folge mit entsprechend hohen direkten und indirekten Kosten. Auch die Mortalität ist erhöht. Eine möglichst frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung können die Prognose verbessern und das Auftreten schwerer Behinderungen zumindest

Angewendete Aphereseverfahren

In Stellungnahmen und wissenschaftlicher Literatur erwähnte Apherese-Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung:

- Protein A-Säule (Prosorba®, Immunosorba®)
- Ig-Therasorb® (Schafs-IgG)

17.2. Auswertung der Unterlagen

Stellungnahmen

Insgesamt haben sich zunächst 5 Stellungnahmen (befürwortend) zur therapeutischen Hämapherese bei der Rheumatoiden Arthritis geäußert, auf die ergänzend auf Anforderung des Ausschusses im Sept/Okt.2002 eingegangenen Stellungnahmen wird im weiteren gesondert eingegangen:

Bundesverband Deutscher Rheumatologen e.V., Dr. Edelmann

Ein direkter Vergleich mit anderen Therapieformen und etablierten Basistherapien sei aufgrund der bisher vorliegenden Studien zur extrakorporalen Immunadsorption mit der Protein A-Säule nicht möglich. Es wird festgehalten, dass eine Wirksamkeit bei Patienten mit therapierefraktärer rheumatoider Arthritis mit einer im Vergleich zu anderen Studien erheblichen Funktionseinschränkung (HAQ-Score) in der Felson-Studie nachgewiesen wurde.

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Prof. Burmester:

Die Indikation zur Immunadsorption wird analog zu den Zytokinblockern im Bereich der therapierefraktären Rheumatoiden Arthritis gesehen. Gegenüber der Kombination TNF α -Antikörpern/MTX zeige die alleinige Immunadsorption an Protein A bei vergleichbaren Patientencharakteristika eine der Standardtherapie mit dem Antikörper Infliximab plus MTX in etwa ebenbürtige Wirkung gemessen an der ACR-20-Response. Vergleichsdaten zur radiologischen Progression würden jedoch fehlen. Zusammenfassend kämen für die Immunadsorption nur Patienten mit einer therapierefraktären RA und solche mit Kontraindikationen für andere Eskalationstherapien (/z.B. Zytokinblocker) im Sinne einer ultima ratio in Frage.

Deutsche Rheuma-Liga Saar e.V.

Die Immunadsorptionstherapie mit Protein A-Säulen sei wissenschaftlich abgesichert. Es wird darauf verwiesen, dass die Studie von Felson abgebrochen worden sei, da bereits zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenauswertung die Immunadsorption der Scheinbehandlung statistisch signifikant überlegen sei und die Immunadsorption daher den Patienten nicht länger vorenthalten werden könne.

Prof. Vetter, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn

Die klinische Immunadsorption zeige bei therapierefraktärer RA deutliche klinische Effekte. Somit sei die klinische Immunadsorption eine der Kombination von TNF α -Antikörpern/MTX vergleichbare Therapie.

Bundesverband Medizintechnologie e.V. Berlin

Die extrakorporale Immunadsorption mit der ProSORBA® -Säule habe sich als sichere und effektive Behandlungsmethode für schwer behandelbare RA-Patienten mit längerem Therapieverlauf, die refraktär gegenüber DMARDs sind oder diese nicht vertragen. Die Immunadsorption stelle eine intermittierende Therapie und keine Dauerbehandlung dar.

HTA-Berichte/ systematische Reviews/ Meta-Analysen

Es wurden systematisch HTA-Berichte zur Immunadsorption bei der Rheumatoiden Arthritis recherchiert.

Der Bericht der **Alberta Heritage Foundation (AHFMR): ProSORBA treatment for rheumatoid arthritis – 2002** war zum Zeitpunkt der Recherche (Ende 2002) noch nicht verfügbar, ebenso der Bericht der dänischen HTA-Institution **DIHTA "Rheumatoid arthritis, Systematic Review**.

CCOHTA (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment): Extracorporeal Immunoabsorption Treatment for Rheumatoid Arthritis

Typ: Kurz-HTA

Fragestellung: Ist die Behandlung mit der ProSORBA® -Säule eine Therapieoption für Patienten mit therapierefraktärer RA ?

Methodik: Beurteilung der Felson 1999-Studie/ Kostenschätzung

Schlussfolgerungen: Die Behandlung mit der ProSORBA® -Säule könnte eine Therapieoption für Patienten mit schwerer Rheumatoider Arthritis sein, die nicht durch andere Therapien behandelt werden kann. Der Patient müsse eine aktive Erkrankung und auf mindestens 4 andere Therapien einschließlich Methotrexat nicht angesprochen haben.

Der Stellenwert der Immunadsorption im Vergleich zu anderen neueren Therapien sei jedoch ungeklärt, da bisher in keiner Studie die Wirksamkeit der ProSORBA® -Säule mit diesen neuen Therapien verglichen wurde. Die Ansprechrate für Patienten mit schwerer Rheumatoider Arthritis war in der Felson 1999-Studie moderat (unter 30%), Patienten mit längerer Krankheitsdauer profitieren möglicherweise nicht so gut wie in frühen Krankheitsstadien.

Langzeit-Daten zur Wirksamkeit sind bisher nicht verfügbar.

Die Kosten-Effektivität dieser Therapie ist bisher bei hohen Kosten (Kosten von 20.000 Can\$/Jahr) unklar.

Leitlinien

Leitlinien der AWMF:

In der *Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie „Symptom Gelenkschwellung - Primärärztliches Problemmanagement und Überweisungsindikationen“* wird die Immunadsorption nicht erwähnt.

Ansonsten wurden keine weiteren deutschen Leitlinien zur Therapie der Rheumatoiden Arthritis gefunden, in denen die Immunadsorption oder die therapeutische Hämapherese erwähnt sind.

Eine internationale Leitlinie zur Therapie der Rheumatoiden Arthritis, in der die Immunadsorption erwähnt wird, konnte identifiziert werden:

American College of Rheumatology: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2):328-346. (nicht Evidenz-basiert):

- ProSORBA® habe sich in einer Studie bei einer Gruppe von Pat. mit schwerer therapierefraktärer RA wirksam erwiesen
- Bei begrenzter Dauer der Wirkung, häufigen Nebenwirkungen und hohe Kosten sollte IA nur bei auf mehrere DMARD therapierefraktären Pat. erwogen werden

MDK-Grundsatz-Stellungnahme vom Februar 2000

Fazit:

- Bei Patienten mit RA, die auf Behandlung mit etablierten Basistherapeutika nicht ansprechen oder diese nicht vertragen, könnte eine befristete Immunadsorption entsprechen dem Design der ProSORBA® -Studie eine erfolgversprechende Therapieoption sein.
- Das Ergebnis einer einzigen Studie muss durch weitere Studien untermauert werden.
- Eine IA mit ProSORBA® sei unter klinischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkten gegenüber neuen, vielversprechenden, besser evaluierten TNF-Alpha-Inhibitortherapien abzuwägen.

Status in anderen Gesundheitssystemen

Medicare, USA:

Die extrakorporale Immunadsorption unter Verwendung von Protein-A-Säulen wird bei der rheumatoiden Arthritis vom amerikanischen staatlichen Krankenversicherer Medicare unter folgenden Bedingungen erstattet (vgl. Medicare Coverage 35-90, www.hcfa.gov/coverage/8e.htm):

- Der Patient hat schwere rheumatoide Arthritis mit aktiver Erkrankung, mehr als 5 Gelenkschwellungen, mehr als 20 schmerzhafte Gelenke und Morgensteifigkeit über 60 Minuten.
- Der Patient hat bisher nicht auf eine adäquate Behandlung mit mindestens 3 DMARDs angesprochen. Die Therapierefraktärität schließt Toleranz nicht ein.

Primärstudien

Einschlusskriterien war eine Patientenzahl von mehr als 5 in der Studie und die Evaluation eines Aphereseverfahrens mit Plasmadifferentialtrennung bei der Rheumatoiden Arthritis.

Beste Evidenz aus Studien

| | | |
|-------------------|-----------|--|
| Wiesenhutter 1994 | Prosp. | ProSORBA, therapierefr. RA |
| Balint 1996 | Retrosop. | ProSORBA, therapierefr. aktive RA |
| Ramlow 1998 | Retrosop. | ImmunosORBA, Ig-Therasorb, therapierefr. aktive RA |

| | | |
|---------------|----------|-------------------------------|
| Caldwell 1999 | Prosp. | Prosorba, therapierefr. RA |
| Felson 1999 | Prosp. | Prosorba, therapierefr. RA |
| Furst 2000 | Prosp. | Prosorba, therapierefr. RA |
| Matic 2000 | Retrosp. | Immunosorba, therapierefr. RA |

Die einzeln ausgewerteten Studien stellen, mit Ausnahme der Studie von **Felson 1999**, Fallberichte oder Pilotstudien bzw. zusätzliche Auswertungen der Felson-Studie dar.

Die Studien von **Wiesenhutter 1994** und **Balint 1996** sind Pilotstudien für die Studie von Felson 1999 und stellen keinen zusätzlichen Informationsgewinn dar. **Ramlow 1998** und **Matic 2000** legten jeweils lediglich retrospektive Auswertungen vor, die keine valide Beurteilung der Hämapherese ermöglichen. Die Studien von **Caldwell 1999** und **Furst 2000** sind zusätzliche Auswertungen bzw. Darstellungen der Ergebnisse der Studie von Felson 1999 ohne zusätzliche Aspekte.

Die Methodik und Ergebnisse der vorzeitig abgebrochenen Phase-III-Zulassungsstudie zu Prosorba®, die von **Felson 1999** berichtet wurden, standen daher im Zentrum der Beratungen des Bundesausschusses.

Detaillierte Einzelauswertungen siehe Anhang 32.17

Ergänzung zur Auswertung der Unterlagen:

Bei der Literatursuche wurde festgestellt, dass zur Anwendung bei Rheumatoider Arthritis nicht nur selektive Immunapheresen angewendet werden, sondern auch über die Anwendung anderer selektiver Verfahren, wie z.B. die Doppelmembran-Filtration, berichtet wurde.

Dies war Anlass für eine ergänzende Literaturrecherche nach diesen Verfahren und führte zu folgenden Ergebnis:

- 1 Fallserie (Liu JD 1997, n=21 Patienten mit RA und geringem Ansprechen auf NSAID)
- Sonst lediglich Einzelfallberichte

Fazit des Ausschusses zu dieser ergänzenden Literaturrecherche: Keine zusätzlichen Aspekte bei Berücksichtigung anderer selektiver Verfahren als Immunadsorption

Ökonomische Evaluationen

Gesundheitsökonomische Evaluationen wurden nicht eingereicht bzw. sind nicht in der internationalen Literatur verfügbar.

Die Jahreskosten von Prosurba betragen etwa 55.000 DM (Herstellerangaben) bei einer durchschnittlichen Zeit bis zum Wirkeintritt von 3 Monaten.

Die Jahreskosten von Etanercept (bei vergleichbarer Zielgruppe) betragen etwa 48.000 DM (Arzneiverordnungsreport 2001) bei durchschnittlicher Zeit bis zum Wirkeintritt von wenigen Tagen bis 12 Wochen. Die Jahreskosten des TNF- α -Inhibitors Infliximab (Remicade) sind deutlich geringer.

Diskussion im Arbeitsausschuss/ ergänzende Stellungnahmen auf Anforderung des Ausschusses

In den ausführlichen Ausschuss-Beratungen der wissenschaftlichen Literatur und den Stellungnahmen in der ersten Jahreshälfte 2002 konnten einige wesentliche Fragen zum Nutzen der Immunapheresen bei rheumatoider Arthritis nicht geklärt werden. Deshalb wurden mit Schreiben vom 26.07.02 der Vertreter/Hersteller der Prosurba® Säule (Fresenius), die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und der Berufsverband der Deutschen Rheumatologen gebeten, zusätzliche Fragen des Ausschusses schriftlich zu beantworten. Hierauf haben die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie mit Schreiben vom 28.10. und Fresenius mit Schreiben vom 11.09.02 geantwortet.

Auswertung der ergänzenden Stellungnahmen von Fresenius und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (Zusammenfassung des Ausschusses):

Fragen zur Wirksamkeit/zum Nutzen der extrakorporalen Immunadsorption mit Protein A zur Behandlung der therapierefraktären Rheumatoiden Arthritis:

1. Ist die Entfernung zirkulierender Antikörper aus dem Blut oder sind möglicherweise völlig andere Effekte wie die Zirkulation von gelöstem Protein A im Blutkreislauf für die in der Studie von Felson et al. 1999 postulierten Ergebnisse maßgeblich? Gibt es hierzu Untersuchungen?

DGRh:

- **Wirkmechanismus unklar, nicht nur Immunglobulin, sondern Beeinflussung des zellulären Immunsystems und Komplementsystems wird diskutiert**
- **Protein A werde nur in geringen Mengen freigesetzt**

Fresenius:

- **Wirkmechanismus noch nicht endgültig geklärt, immunmodulatorische Wirkung wird diskutiert**
- **Maßgebliche Beteiligung von gelöstem Protein A unwahrscheinlich**

2. In welchem Erkrankungsstadium der Rheumatoiden Arthritis ist möglicherweise die extrakorporale Immunadsorption mit Protein A am sinnvollsten (in den Studien wurden verschiedenen Erkrankungsstadien vermischt und keine separate Auswertung durchgeführt)?

DGRh:

- **Nur sogenannte therapierefraktäre aktive RA-Patienten , die mindestens auf 2 konventionelle Basistherapeutika, eines davon Methotrexat und mindestens ein Biologikum [TNF-a-Inhibitoren] über in der Regel 6 Monate therapeutisch nicht angesprochen haben**

Fresenius:

- **Funktionelle Stadieneinteilung sei nicht sensitiv genug und deshalb nicht für separate Auswertung geeignet**
- **Sinnvollster Einsatz bei Pat. mit hochflorider, aktiver RA, die durch Basistherapeutika nicht kontrollierbar ist**

3. Welche wissenschaftlichen Untersuchungen existieren zum Beleg der optimalen Dauer der einzelnen Apherese mit der Prosorba[®]-Säule und zum optimalen Volumen des extrakorporal gereinigten Blutes in Bezug auf die Rheumatoide Arthritis?

DGRh:

- **Weist auf die Erfahrungen bei der Indikation Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) und die Ergebnisse der Pilotstudien hin**

Fresenius:

- **Pilotstudie Wiesenhuter 1994: 15 Behandlungen mit 2000 ml Plasma in Übernahme eines Behandlungsschemas aus einer Studie zu Prosorba bei der Indikation Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)**
- **Pilotstudie Caldwell: 12 Behandlungen mit 1250 ml Plasma**
- **Übernahme der Caldwell-Ergebnisse in Felson-Studie: 12 Behandlungen mit 1250 ml**

4. Gibt es wissenschaftliche Untersuchungen zu objektiveren Standards der Anwendungshäufigkeit, -dauer und -wiederholung? Wie ist die Behandlungsfrequenz (12 Apheresen), der Behandlungsabstand (wöchentlich) sowie die Gesamtbehandlungsdauer (12 Wochen) wissenschaftlich belegt? Führt eine weniger häufige Apherese möglicherweise zu gleichen Ergebnissen (z.B. 3 Apheresen anstatt 12)?

DGRh:

- **Reduktion der Zahl der Adsorptionen unter 12 aufgrund der Ergebnisse der Felson-Studie nicht sinnvoll**

Fresenius:

- **Aus der Felson-Studie ergebe sich ein deutlicher Effekt nach 12 Behandlungen, keine weiteren wissenschaftlichen Publikationen zu Anwendungsdauer , -häufigkeit und -wiederholung**

5. Wie lange sind klinisch relevante Behandlungseffekte nachweisbar? Gibt es überzeugende wissenschaftliche Unterlagen, die einen relevanten Therapieeffekt über den Beobachtungszeitraum der Studie von Felson 1999 hinaus belegen? Die Angaben in der Veröffentlichung von Furst 2000 können nicht nachvollzogen werden.

Felson-Studie: Gesamtbeobachtungszeit 19-20 Wochen, Nachbeobachtung nur bei Respondern maximal 84 Wochen

DGRh:

- **Mittlere Wirkungsdauer bei Respondern in der Felson-Studie 37 Wochen, maximal 84 Wochen (Ende der Nachbeobachtungszeit)**
- **Keine anderen Studien hoher Evidenzklasse zur Wirkungsdauer**

Fresenius:

- **Wie oben**

6. Sind bei einem erneuten Apherese-Behandlungszyklus mit Prosorba® die gleichen Effekte nachweisbar oder kommt es zu schlechteren oder besseren Ergebnissen?

DGRh:

- **Bei Patienten ohne primäre Response im ACR20 Wiederholung der Therapie nicht sinnvoll**
- **Nur bei einem Teil der Patienten mit primärer Response im ACR20 war eine erneute Apheresetherapie erfolgreich**

Fresenius:

- **Wie oben**

7. Verändern sich die Risiken und Nebenwirkungen der Immunadsorption mit Prosorba® bei länger dauernder oder wiederholter Anwendung.

DGRh:

- **Keine Erkenntnisse über die Felson-Studie hinaus**

Fresenius:

- **Wie oben**

Vergleich mit medikamentösen Therapiealternativen

8. Gibt es wissenschaftliche Studien zum Vergleich der mittlerweile zugelassenen TNF- α -Inhibitor-Therapie mit der Immunapherese bzw. sind diese geplant?

DGRh:

- **Bis jetzt keine vergleichende Studie mit TNF- α**
- **Prosorba einsetzbar bei TNF- α -Non-Respondern**
- **Direkter Vergleich mit TNF- α wird aus verschiedenen Gründen abgelehnt**

Fresenius:

- **Vergleichende Studie sei als universitäres Forschungsvorhaben denkbar, jedoch als Vergleich zwischen Medizinprodukt und Arzneimittel ungewöhnlich, in der Praxis sehr schwierig und aufgrund wettbewerbsrelevanter Strategien nicht durchführbar**

zur Kosteneffektivität

9. Existieren Kosten-Effektivitäts-Analysen, in der die Ergebnisse einer Behandlung der therapierefraktären Rheumatoiden Arthritis mittels der Apherese den Kosten gegenübergestellt werden bzw. sind derartige Studien geplant?

DGRh:

- **Keine Kosten-Effektivitäts-Analyse bekannt**

Fresenius:

- **Wie oben**

10. Existieren präzise Vergleiche der Kosten-Effektivität (Jahreskosten) der therapeutischen Hämaferese mit der Prosorba®-Säule bei der therapierefraktären Rheumatoiden Arthritis mit derjenigen der TNF- α -Inhibitor-Therapie?

DGRh:

- **Eigenberechnung:**
 - o **etwa 15.500 - 32.000 (Mittel) – 44.000 EURO Jahrestherapiekosten bei Prosorba**
 - o **11.600 bis 15.000 – 36.000 EURO Jahrestherapiekosten bei Infliximab**

Fresenius:

- **keine Angaben**

17.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Trotz der ergänzenden Stellungnahmen zum Stellenwert der für die Beurteilung des Nutzens zentralen Studie von Felson 1999 sieht der Ausschuss Lücken in der wissenschaftlichen Erkenntnislage. So fehlen wissenschaftliche Untersuchungen zum Vergleich der mittlerweile zugelassenen TNF- α -Inhibitor-Therapie mit der Immunapherese. Nach Veröffentlichung der Felson-Studie hat sich die Therapie der schweren rheumatoiden Arthritis mit TNF- α -Inhibitoren verstärkt durchgesetzt.

Ebenfalls vermisst der Ausschuss eine aussagefähige Kosteneffektivitäts-Analyse, in der die Ergebnisse einer Behandlung der therapierefraktären Rheumatoiden Arthritis mittels der Apherese den Kosten gegenübergestellt werden.

Es fehlt darüber hinaus ein präziser Vergleich der Kosten-Effektivität (Jahreskosten) der Apherese mit derjenigen der TNF- α -Inhibitor-Therapie vor dem Hintergrund einer unklaren Wiederholungsrate und Gesamtbehandlungsdauer.

Obwohl diese Erkenntnisse fehlen, kommt der Ausschuss nach umfassender Diskussion zu folgender einvernehmlicher Meinungsbildung:

Zum medizinischen Nutzen

Zur Anwendung der Immunapherese bei Rheumatoider Arthritis (RA) sind nur wenige aussagefähige wissenschaftliche Veröffentlichungen und nur für solche Patienten verfügbar, die unter einer (hochfloriden) aktiven RA leiden, die durch Basistherapeutika nicht kontrollierbar ist.

Für diese Patientengruppe haben sich in den letzten Jahren in großen klinischen Studien sogenannte Biologika (TNF-a-Inhibitoren und Interleukin-1-Inhibitoren) als wirksam erwiesen, sind arzneimittelrechtlich zugelassen und stehen in der vertragsärztlichen Versorgung zur Verfügung. Vergleichende Studien zur Wirksamkeit bzw. den therapeutischen Outcomes dieser Biologika gegen Immunapherese-Therapien liegen bisher nicht vor.

Die zentrale Studie (Felson 1999) zur Immunapherese (ProSORBA) bei therapierefraktärer aktiver Rheumatoider Arthritis entspricht in ihrem Design hohen Anforderungen (Schein-Apherese, statistische Auswertung). Im Rahmen dieser Studie wurde alle behandelten Patienten allerdings lediglich 19-20 Wochen und nur einzelne Responder bis zu 84 Wochen nachbeobachtet. Die im Vergleich zu Studien mit Basistherapeutika relativ kurze Beobachtungszeit des Gesamtkollektivs, einige durch Folgepublikationen entstandene Diskrepanzen und fehlende Dosisfindungsstudien begründen die Forderung, die Ergebnisse dieser einzigen randomisierten klinischen Studie mit der ProSORBA-Therapie bei Rheumatoider Arthritis in zusätzlichen wissenschaftlichen Studien zu reproduzieren und zu ergänzen.

Solche Folgestudien sind derzeit nicht angekündigt.

Zur medizinischen Notwendigkeit

Für die Gruppe der Patienten mit hochflorider Rheumatoider Arthritis, die auf Basistherapeutika nicht ansprechen, kommt aufgrund der Wirksamkeitsnachweise derzeit vor allem eine Therapie mit Biologika (TNF-a-Inhibitoren und Interleukin-1-Inhibitoren) in Frage.

Aus der Literatur geht jedoch hervor, dass nicht alle Patienten auf Biologika ansprechen. Überdies werden teilweise schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet, die auch ein Absetzen der Biologika bedingen können. Eine wirksame Behandlungsalternative für diese Patienten ist medizinisch notwendig. Hierfür kommt die Immunapherese mit ProSORBA, wenn auch auf der beschriebenen begrenzten Studienlage, zur Zeit in Betracht.

Zur Wirtschaftlichkeit

Bislang gibt es keine vergleichenden gesundheitsökonomischen Untersuchungen zwischen Biologika und Immunadsorption. Die vorliegenden näherungsweise Berechnungen deuten auf einen Kostenvorteil der TNF-a-Inhibitor-Therapie hin.

Fazit des Arbeitsausschusses

Trotz der sehr begrenzten Datenlage sollte vor dem Hintergrund der hohen medizinischen Notwendigkeit einer wirksamen Behandlung für Patienten mit aktiver therapieresistenter Rheumatoider Arthritis, die Immunapherese unter folgenden Bedingungen anerkannt werden:

Indikation

Immunapherese mit Staphylokokkenprotein A-Adsorbersäulen an Silikat bei Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis, die auf eine mindestens sechsmonatige Behandlung mit mindestens 3 Basistherapeutika (eines davon Methotrexat) in adäquater Dosierung und darüber hinaus auf die Behandlung mit Biologika (TNF-alpha-Inhibitoren und/oder Interleukin-1-Inhibitoren) nicht angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation gegen diese Arzneimittel besteht.

Anwendungshäufigkeit und Dauer

Ein Behandlungszyklus umfasst 12 Immunapheresen im wöchentlichen Abstand. Eine Wiederholung des Behandlungszyklus soll nur bei denjenigen Patienten erfolgen, die auf den ersten Zyklus einen relevanten klinischen Erfolg gezeigt haben.

Qualitätssicherung der Indikationsstellung

Die Indikationsstellung zur Immunapherese darf nur durch Internisten oder Orthopäden erfolgen, die den Schwerpunkt „Rheumatologie“ führen.

Prozess-Qualität

Obligate Voraussetzung für die Durchführung der Immunapherese mit Staphylokokkenprotein A-Adsorbersäulen bei Patienten mit hochgradiger Rheumatoider Arthritis ist die Erfüllung von Qualitätssicherungsbestimmungen entsprechend denjenigen, die bisher für die LDL-Apherese gelten.

18. Hemmkörperhämophilie

18.1. Hintergrund

Krankheitsbild, Epidemiologie und Diagnostik

Die Entwicklung von gegen Gerinnungsfaktoren gerichteten und diese zur Gänze oder weitgehend inaktivierenden Antikörpern (Hemmkörper, Inhibitoren) zählt zu den am meisten gefürchteten Störungen der Blutgerinnung. Die hierdurch bedingten Blutungen sind oft schwergradig und teilweise nicht zuverlässig beherrschbar, die Blutungen sind daher meist länger anhaltend, entsprechend kommt es häufiger zu Wundheilungsstörungen und Superinfektionen. Die schließlich erreichte Abheilung der Blutungsquelle(n) ist oft beeinträchtigt und erleichtert das Auftreten von Blutungsrezidiven. Irreversible Folgeschäden sind häufig zu verzeichnen.

Zu unterscheiden sind Alloantikörper, die nach Substitution mit körperfremden Gerinnungsfaktoren ganz überwiegend bei schweren, zumeist angeborenen Blutungsleiden (Hämophilie A/B, seltener beim von Willebrand-Syndrom u.a.) auftreten können, und spontane, erworbene Hemmkörper (Autoantikörper).

Die angeborene Hämophilie betrifft weltweit etwa 1 von 10.000 Menschen. Genaue Daten fehlen. Am häufigsten ist die Hämophilie A mit Mangel an Faktor VIII, gefolgt von der Hämophilie B mit Mangel an Faktor IX. Insgesamt schätzt die Deutsche Hämophilie Gesellschaft die Zahl der dauernd behandlungsbedürftigen Bluter in Deutschland auf 4.000 bis 6.000. Die Inzidenz von Alloantikörpern wird bei schwerer Hämophilie A mit ca. 30% angegeben, bei schwerer Hämophilie B mit ca. 3-6%.

Erworbene Hemmkörperhämophilien können spontan oder im Zusammenhang mit Ereignissen und Erkrankungen auftreten, in etwa 10% nach einer Schwangerschaft. In ca. 50% der Fälle ist die Ursache nicht ersichtlich. Die Inzidenz wird auf 0,2 bis 1 / 1 Mio. pro Jahr geschätzt.

Die Diagnose einer Hemmkörperhämophilie wird mittels gerinnungsphysiologischer Untersuchungen gestellt. Die Antikörper können labortechnisch gemessen werden. Hierfür hat sich der Bethesda-Assay (in der Nijmegen-Modifikation) etabliert. Eine BU (= Bethesda Unit) entspricht der Hemmkörper-Menge, die ausreicht, um in einem Normalplasma-Pool 50 % der Gerinnungsfaktor- Aktivität zu inaktivieren. Darüber hinaus werden die Bestimmungen im Bethesda-Assay unterteilt in hoch und niedrigtitrige. Als niedrige Titer gelten < 5 BU/ml (in den USA < 10 BU). Diese Patienten zeigen keine "anamnestic response", d.h. bei der erneuten Gabe von Faktor VIII kommt es nicht zu einem relevanten Wiederanstieg der Antikörper. Hohe Titer liegen über 5 - 10 BU/ml vor. Bei solchen Patienten kommt es häufiger bei erneuten Gaben des betreffenden Gerinnungsfaktors zu einem Antikörperanstieg (High-Responder).

Angewendete Therapieverfahren

Die Behandlung der angeborenen Hämophilien erfolgt mittels Substitution von Gerinnungsfaktoren in hoher Dosierung (z.B. Faktor VIII bei Hämophilie A und Faktor IX bei Hämophilie B) und ggf. mit der Gabe von den Faktorendefekt "umgehenden" Gerinnungsfaktorkonzentraten (FEIBA, Autoplex, rekombinanter aktivierter Faktor VII).

Therapieziel ist es

- Blutungen zu vermeiden beziehungsweise zu stoppen.

Bei Patienten, die Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren entwickelt haben, ist das Therapieziel, die

- akute Situation zu beherrschen und
- langfristig die Erzeugung einer Immuntoleranz, das heißt, ein Antikörpertiter ist nicht mehr nachweisbar, die Recoveryzeit ist normal und die Patienten kehren zu ihrer üblichen Dosis zurück, das heißt der Gerinnungsfaktor hat keine (wesentlich) verkürzte Überlebenszeit.

Zur Induktion einer Immuntoleranz gibt es verschiedene Therapieansätze (sog. Behandlungsprotokolle) mit und ohne Immunmodulationstherapie. Das in Bonn von Brackmann entwickelte Dosierungsschema beinhaltet hohe Dosen von Gerinnungsfaktoren zur Erzeugung einer Immuntoleranz (2 x täglich 100 bis 150 (200) IE/kg Körpergewicht). In Deutschland und weltweit werden jedoch auch niedrigere Dosen eingesetzt. Die Immunmodulation kann mit Immunadsorption, Plasmapherese, immunsuppressiven Arzneimitteln, intravenösen Immunglobulinen und Kortikosteroiden erfolgen.

Allo- und Autoantikörper haben bei der Hämophilie eine klar beschriebene pathophysiologische Rolle. Ihre Quantität bzw. Funktionalität steht in Korrelation zur Gerinnung. Sie werden mittels Immunadsorption gebunden und damit aus dem Plasma entfernt.

18.2. Auswertung der Unterlagen

Stellungnahmen

Insgesamt äußern sich 5 Stellungnahmen befürwortend zur therapeutischen Hämapherese bei der Indikation Hemmkörperhämophilie:

- Deutsche Hämophiliegesellschaft, Ärztlicher Beirat, Frau Prof. Scharrer, Frankfurt am Main 29.11.01
- Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frau Prof. Blauhut, Wels (A) 17.01.02 (Stellungnahme durch: Herrn PD Dr. Mansouri Teleghani, Bern (CH) 20.11.01)
- Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Herr Dr. Brackmann, Bonn
- BV Medizintechnologie (BVMed), Berlin, 02.2002
- Apherese Forschungsinstitut, Herr Prof. Klingel, Herr Prof. Koch, Köln, 31.01.02
- Mitteilung des Berufsverbandes Deutscher Transfusionsmediziner vom 13.09.02

Alle Stellungnahmen befürworten die Anwendung der Immunadsorption zur Immuntoleranzinduktion bei der Hemmkörperhämophilie.

HTA-Berichte und Leitlinien

Es gibt eine Konsensusempfehlung zur Behandlung der Hämophilie und der Hemmkörperhämophilie in Deutschland, die über die Webseite der Deutschen Hämophiliegesellschaft abrufbar ist [<http://www.dhg.de>, 29.03.2001]. Hier ist die Immunadsorption bei der Hemmkörperhämophilie bei Notfällen und Versagen vorgesehen. Darüber hinaus gibt es einen Tagungsbericht zur "Blutsicherheit in der Europäischen Gemeinschaft: eine Initiative zur optimalen Anwendung (Wildbad-Kreuther-Initiative)", [Schramm, W. (Hrsg.): Blood safety in the European Community: an initiative for optimal use, under the auspices of the Federal Ministry of Health with financial support from the Commission of the European Community, Wildbad Kreuth, Germany, 20-22 May 1999 (ISBN 3-00-005705-6)]. Diese bezieht sich jedoch ausschließlich auf den Einsatz der Gerinnungsfaktoren.

Die Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer, zuletzt überarbeitet 2002 und veröffentlicht im Deutschen Ärzteblatt vom 6. Dezember 2002, geben den Hinweis, die Immunadsorptionstherapie ggf. bei Notfällen und Versagen von Prothrombinkomplexkonzentraten bei High Respondern (> 5 BU) einzusetzen. Eine Begründung wird nicht ausgewiesen.

Beide Leitlinien-Empfehlungen sind nicht evidenzbasiert.

Gutachten der MDK-Gemeinschaft aus dem Jahr 1997

Fazit:

Nach ca. 1- bis 3-wöchiger Behandlung könnten durch die Immuntoleranzinduktion unter Verwendung der Immunadsorption sowohl bei der erworbenen als auch bei der angeborenen Hemmkörperhämophilie dauerhafte Erfolge erzielt werden.

Vergleichende Untersuchungen des Malmö-Protokolls mit Immunadsorption versus Brackmann-Schema ohne Immunadsorption würden fehlen, so dass verlässliche Aussagen zur Effizienz und zu den Kosten nicht gemacht werden könnten.

Durch die Immunadsorption werde die Antikörpermenge verringert. Dies führe zu einem deutlich geringeren Verbrauch von Gerinnungsfaktoren mit der Folge deutlich geringerer Kosten insbesondere für das in Deutschland häufig angewandte Brackmann-Schema.

Status in anderen Gesundheitssystemen

Die FDA hat die Immunadsorption mittels des Excorim-Systems (Protein A an Sepharose; in Deutschland Firma Fresenius) zur Behandlung der Hemmkörperhämophilie in den USA zugelassen.

Die Immunadsorption wird vom staatlichen US-amerikanischen Krankenversicherer Medicare für die Indikation Hemmkörperhämophilie nicht erstattet.

Auswahl Primärstudien

Nach Übersicht über die Studienlage beschränkte sich der Ausschuss auf die Auswertung von Veröffentlichungen mit mehr als 5 Patienten.

In der Untersuchung von **Berntorp 2000**, die das aktuelle Update der Behandlungsergebnisse nach dem Malmö-Protokoll darstellt, werden Erfolgsraten der Immuntoleranzinduktion unter Verwendung der Protein-A-Säule von 59% (Hämophilie A) bzw. 56% (Hämophilie B) berichtet.

Hess 2000 berichtet in einer Veröffentlichung, dass unter Verwendung des Bonn-Malmö-Protokolls bei allen 20 Patienten mit erworbener Hemmkörper-Hämophilie die Blutungen beherrscht werden konnten und im Mittel bei 16 Patienten (4 konnten nicht komplett behandelt werden) nach durchschnittlich 5,4 Apheresen mit Ig-Therasorb die Hemmkörper nicht mehr nachgewiesen werden konnten. Allerdings waren bei 12 Patienten zur dauerhaften Elimination der Antikörper weitere Apheresen notwendig.

In der Studie von **Jansen 2001** konnten bei 10 von 11 Patienten mit angeborener oder erworbener Hemmkörper-Hämophilie unter Verwendung von Ig-Therasorb im Rahmen des Malmö-Protokolls eine dauerhafte Remission erzielt werden.

Die Studie von **Nilsson 1988** mit einer Erfolgsrate des Malmö-Protokolls von 9/11 Patienten mit Hämophilie A zeigt, dass mit Immunadsorption eine Immuntoleranz früher und mit geringerem Gerinnungsfaktorverbrauch erzielt werden kann als mit anderen Protokollen ohne Immunadsorption.

Von Depka 2002 und **Hut-Kuehne 2002** sahen nach Immuninduktionstherapie mit u.a. Immunapherese bei 13 von 14 Patienten mit Faktor-VIII-Hemmkörpern (erworben n=12, angeboren n=2) Remissionen und bei einem Patienten eine Teilremission.

Watt et al. 1992 klassifizierten 8 von 12 auswertbaren Patienten mit angeborener Hämophilie A und 4 von 7 Patienten mit erworbenen Hemmkörpern gegen Faktor VIII als Responder.

Darüber hinaus liegen eine Reihe von Fallberichten und Fallserien mit geringen Patientenzahlen vor, z.B. [Mansouri Taleghani et al. 1988 und 2001] mit 2 bzw. 4 Patienten.

Detaillierte Einzelauswertungen siehe Anhang 32.18.

Ergebnisse der Studien:

Die Studienlage zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit der Immunadsorption bei der Hemmkörper-Hämophilie ist äußerst begrenzt, insbesondere gibt es keine vergleichenden Studien, die unterschiedliche Behandlungsprotokolle oder Therapien mit oder ohne Immunadsorption evaluieren. Die gefundenen wissenschaftlichen Veröffentlichungen liegen auf der Ebene von Fallserien (Evidenzklasse III).

Ökonomische Bedeutung:

Die verschiedenen Behandlungsprotokolle sind mit unterschiedlichen Kosten verbunden. Das sogenannte Malmö-Protokoll unter Verwendung der Immunadsorption benötigt deutlich weniger Gerinnungsfaktoren für die Behandlung als andere Behandlungskonzepte („Protokolle“) ohne Immunadsorption. So fallen nach einer Berechnung des MDK aus dem Jahre 1997 für die Behandlung der Hemmkörper-Hämophilie ohne Immunadsorption jährliche Kosten zwischen 35.000 und 2 Mio. DM an, für die Behandlung mit dem Malmö-Protokoll mit Immunadsorption entstehen Kosten von etwa 29.000 – 45.000 DM.

18.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Zusammenfassung

In Deutschland gibt es nach Angaben der Deutschen Hämophilie-Gesellschaft ca. 4.000-6.000 Hämophilie-Betroffene. Davon entwickeln ca. 30% temporäre Antikörper, die kurzfristig (Monate) einen erhöhten Bedarf an Gabe von Gerinnungsfaktoren zeigen, aber spontan abklingen. Sehr wenige dieser Patienten produzieren auf die Gabe von Gerinnungsfaktoren hohe Spiegel von Antikörpern („High Responder“). Dazu kommt eine ebenfalls geringe Anzahl von Patienten mit spontanen Hemmkörper-Hämophilien.

Erkrankte mit angeborener Hämophilie sind in der Regel von Kindheit an bei speziellen Hämophilie-Zentren in Behandlung und haben eine große persönliche Bindung an ihr Zentrum. Nach einer Auflistung auf der Internet-Seite der Deutschen Hämophilie-Gesellschaft gibt es bundesweit 106 Behandlungseinrichtungen, jedoch bundesweit nur 11 spezialisierte Zentren, sogenannte „Hämophilie-Behandlungszentren mit spezialisierter Diagnostik und therapeutischen Möglichkeiten“ entsprechend einer internen Zertifizierung der Deutschen Hämophilie-Gesellschaft. Diese betreuen nach MDK-Angaben schwerpunktmäßig die Mehrzahl der Hämophilieerkrankten. So soll beispielsweise die Hämophilie-Ambulanz der Medizinischen Einrichtungen der Universität Bonn (Dr. Brackmann) den höchsten Anteil aller Hämophilie-Erkrankten der BRD betreuen.

Die Akuttherapie bei schweren Blutungen oder akuten Verschlechterungen von Hämophilie-Erkrankten wird stationär durchgeführt, so dass der Bundesausschuss hierzu nicht Stellung nimmt.

Die Beratung des Bundesausschusses betrifft ausschließlich die potentiell ambulante Anwendung der Immunapherese (Immunapherese mit Protein-A oder polyklonalen Schafs-Antikörpern) im Rahmen der Immuntoleranz-Induktionstherapie bei High Respondern mit angeborener oder erworbener Hemmkörper-Hämophilie. Nach MDK-Angaben handelt sich um eine sehr kleine Anzahl von Patienten.

Die Immuntoleranzinduktion erfolgt in der Regel nach klar definierten Therapieprotokollen wie z.B. dem Malmö-Protokoll (mit Immunapherese), dem modifizierten Bonn-Malmö-Protokoll (mit Immunapherese) oder dem sogenannten Brackmann-Protokoll (ohne Immunapherese).

Die Studienlage zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit der Immunapherese bei der Hemmkörper-Hämophilie ist äußerst begrenzt. Insbesondere gibt es bisher keine vergleichenden Studien, welche die unterschiedlichen Behandlungsprotokolle oder Therapien mit oder ohne Immunapherese evaluieren. Die wissenschaftlichen Veröffentlichungen zur Immunapherese liegen auf der Ebene von Fallserien (Evidenzklasse III). Der Nachweis des Nutzens wird zusätzlich dadurch erschwert, dass sich die wenigen Veröffentlichungen auf zwei unterschiedliche Verfahren beziehen, die sich in ihrem Nutzen voneinander unterscheiden können. So beziehen sich 3 von 6 der als Best Evidence ausgewählten Veröffentlichungen (Berntorp 2000, Nilsson 1988 und Watt 1992) mit insgesamt etwa 49 Patienten auf die Protein A-Säule. Die anderen 3 Veröffentlichungen (Hess 2000, Jansen 2001 und von Depka 2002) be-

ziehen sich mit insgesamt etwa 45 Patienten auf die Immunapherese mit polyklonalen Schafs-Antikörpern.

Ausblick

Aktuell wurde in England im Juli 2002 eine randomisierte vergleichende Studie zum Nutzen einer Hochdosis- gegenüber einer Niedrig-Dosis-Therapie zur Induktion einer Immuntoleranz begonnen (www.itistudy.com, Koordinator: C. Hay, Manchester, GB), da bisherigen Register-Daten nur begrenzte Aussagefähigkeit zugebilligt wurde und die Erfolgsparameter unterschiedlich definiert seien. Allerdings ist bei dieser Studie die Immunapherese nicht Bestandteil des eigentlichen Studienprotokolls, sondern wird gegebenenfalls vorab zur Reduktion der Hemmkörper unter 10 BU/l eingesetzt.

Zum medizinischen Nutzen

Die Datenlage zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit der Immunapherese zur Immuninduktionstherapie bei Patienten mit Hemmkörper-Hämophilie und hohen Antikörper-Spiegeln ist bedauerlicherweise äußerst begrenzt. Die vorliegenden Studien niedriger Evidenz mit geringen Patientenzahlen geben dennoch Hinweise darauf, dass sowohl unter Anwendung von Protein A als auch von polyklonalen Schafs-Antikörpern bei der Mehrzahl der Patienten eine Immuntoleranz-Entwicklung, gemessen an Antikörper-Titern und dem Bedarf an Gerinnungsfaktoren erreicht werden könnte. Den gleichen Erfolg nimmt jedoch auch das international etablierte Bonn-Protokoll ohne Immunapherese für sich in Anspruch.

Vergleichende Untersuchungen zwischen diesen unterschiedlichen Behandlungsprotokollen gibt es jedoch bisher nicht, so dass ein valider Nachweis des therapeutischen Nutzens des Behandlungsprotokolls mit Immunapherese im Vergleich zu dem als Standard angesehenen Behandlungsprotokoll ohne Immunapherese derzeit nicht möglich ist.

Hieraus ergibt sich (bei begrenzter Datenlage) allerdings auch die Schlussfolgerung, dass für das Bonner Protokoll (ohne Immunapherese) keine medizinischen Vorteile belegt sind.

Zur medizinischen Notwendigkeit

Die Notwendigkeit der Induktion einer Immuntoleranz bei sogenannten High Respondern ist wissenschaftlich und in Bezug auf eine praktikable Behandlung unumstritten.

Zur Wirtschaftlichkeit

Die verschiedenen Behandlungsprotokolle sind mit unterschiedlichen Kosten verbunden. Das sogenannte Malmö-Protokoll unter Verwendung der Immunapherese benötigt deutlich weniger Gerinnungsfaktoren für die Erzeugung des individuellen Behandlungserfolges als andere Behandlungsprotokolle ohne Immunapherese (z.B. Brackmann-Protokoll, Bonn). So fallen nach einer Berechnung des MDK aus dem Jahre 1997 für die Behandlung der Hemmkörper-Hämophilie ohne Immunapherese infolge einer teilweise exzessiven Verwendung von Gerinnungsfaktoren jährliche

Kosten zwischen 35.000 und 2 Mio. DM an, für die Behandlung mit dem Malmö-Protokoll mit Immunapherese entstehen Kosten von etwa 29.000 – 45.000 DM.

Fazit

Auf Grund der schwachen Datenlage zum Nutzen kann der Bundesausschuss derzeit keine Empfehlung aussprechen, die Immunapherese zur Immuninduktionstherapie bei Hemmkörper-Hämophilie in die vertragsärztliche Regelversorgung einzuführen.

In diesem Sektor besteht ein beklagenswerter Mangel an validen wissenschaftlichen Evaluationen der verschiedenen therapeutischen Optionen. Hier müssten umgehend in einer vergleichenden Untersuchung die relevanten therapeutischen Ergebnisse der konkurrierenden Protokolle evaluiert werden, um die unbefriedigende Datenlage zu verbessern.

Eine solche Untersuchung wäre auch aus wirtschaftlichen Gründen notwendig, da bei vergleichbarem Nutzen die Fortsetzung von Behandlungsprotokollen zur Immuntoleranzinduktion mit vergleichsweise höherem Einsatz von Gerinnungsfaktoren und entsprechend höherem Nebenwirkungspotential nicht vertretbar wäre. Wie die Auflage der von England aus koordinierten ITI-Studie zur Immuntoleranzinduktion (itistudy.com) zeigt, ist eine solche vergleichende Untersuchung machbar und ethisch vertretbar. Auch die für Deutschland festzustellende Konzentration der betroffenen Patienten auf wenige Behandlungszentren legt eine solche vergleichende Untersuchung zum Nutzen, zur Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der konkurrierenden Verfahren nahe.

19. Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) und Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

19.1. Hintergrund

Hintergrund, Epidemiologie und Diagnostik

Bei dem hämolytisch-urämischem-Syndrom (HUS) und der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) handelt es sich um intravasale Gerinnungsstörungen mit sekundären Organschäden.

Beide Erkrankungen sind gekennzeichnet durch das gleiche klinische Syndrom in Form einer Coombs-Test-negativen mikroangiopathischen hämolytischen Anämie, einer Thrombozytopenie und der Ausbildung thrombotischer Verschlüsse kleinerer Arteriolen und Kapillaren und werden oft unter dem Begriff thrombotische Mikroangiopathie (TMP) zusammengefasst.

Durch eine Endothelschädigung unterschiedlicher Art kommt es über Freisetzung von Mediatoren und Gerinnungsfaktoren zu einer intravasalen Mikrothrombenbildung. Aus diesem Thrombozytenverbrauch resultiert eine Thrombozytopenie. Die Mikrothrombosen in den kleineren Arteriolen und Kapillaren wirken als Hindernis und führen zu einer mechanischen Hämolyse. Charakteristischerweise zeigen sich im peripheren Blutausschlag Schistozysten. Die Mikrothromben bewirken dann Organschädigungen, bevorzugt im Bereich der Niere und des ZNS.

Eine allgemein anerkannte Klassifikation der TMP existiert bisher nicht. Die Einteilung in HUS und TTP orientierte sich lange Zeit an dem klinischen Bild. Zwischenzeitlich konnten verschiedene realistische Hypothesen zur Pathophysiologie entwickelt werden, die auch eine Unterscheidung nach aetiologischen Gesichtspunkten erlauben. Dabei werden postinfektiöse, familiäre, therapie-assoziierte, sekundär-assoziierte und idiopathische Formen unterschieden.

Bei dem HUS konnte die Wirkung von Bakterientoxin dargestellt werden, bei familiären Formen der HUS scheint eine Dysfunktion des komplementregulierenden Proteins H durch Mutation aetiologisch bedeutsam zu sein. Bei der TTP könnte eine genetisch bedingte Minderaktivität der Metalloprotease, welche von Willebrand-Faktor spaltet, ursächlich sein. Zusätzlich wurde in vielen Fällen eine Antikörperbildung gegen Metalloprotease nachgewiesen.

Zur Inzidenz der Erkrankung liegen nur ungenügende Angaben vor, die erheblich differieren. Für Kinder unter 15 Jahren in Mitteleuropa wird eine Inzidenz von 1 bis 1,5 pro Hunderttausend angegeben, für die Inzidenz der verschiedenen TTP-Formen werden keine exakten Zahlen genannt. Unbehandelt beträgt die Mortalität des D+HUS 30 bis 40%, der TTP ca. 90%.

Die Rezidivquote für diese Erkrankung wird mit ca. 30% angegeben, in etwa gleichem Umfang kommt es zu bleibenden Folgeschäden wie Einschränkung der Nierenleistung, Hypertonus und neurologischen Störungen.

Die Diagnose einer TMP wird durch die typische Laborkonstellation und aufgrund anamnestischer Angaben gestellt.

Therapieansätze

Durch symptomatisch/supportive Maßnahmen, insbesondere in Form intensivmedizinischer Behandlung mit Dialyse konnte die Mortalität der Erkrankung deutlich gesenkt werden.

Zusätzlich hat sich die Plasmasubstitution mit FFP (fresh frozen plasma), kryopräzipitatzfreiem Plasma und/oder SDP (solvent detergent plasma) sowie die Anwendung von Plasmaaustausch (PE) etabliert.

Da in vielen Fällen die Nierenfunktion erheblich eingeschränkt ist, bietet erst der PE die Möglichkeit, größere Plasmamengen zu substituieren. Ein weiterer Wirkungsmechanismus des PE wird darin gesehen, Antikörper gegen Metalloprotease zu entfernen und gleichzeitig Metalloprotease bzw. Protein H zuzuführen.

Andere Behandlungsversuche bestehen in dem Einsatz von Steroiden und Thrombozytenaggregationshemmern. Neuere Therapieansätze verwenden die Immunadsorption und immunsuppressive Substanzen wie Vincristin und Cyclosporin.

Unter Einsatz der etablierten Behandlungsmethoden, wobei kein Konsens darin besteht, welches Therapieregime am effektivsten ist, konnte die Mortalität des D+ HUS auf 2 bis 5% und der HUS/TTP auf 10 bis 30% gesenkt werden. Bei bestimmten Formen der TTP und bei der D- HUS wird dem Plasmaaustausch eine wesentliche Bedeutung beigemessen.

Literaturstellen zum einleitenden Text:

- K.M. Koch, "Klin. Nephrologie"
Urban & Fischer-Verlag, 566 - 573
- L.B. Zimmerhackl u.a., "Das hämolytisch-urämische Syndrom"
Deutsches Ärzteblatt Jg. '99, Heft 4, 25.01.2002, 196 - 203
- H. von Baeyer, "Plasmapheresis in Thrombotic Microangiopathy-Associated Syndromes:
Review of Outcome Data Derived from Clinical Trials and Open Studies"
Therapeutic Apheresis, 6 (4): 320 - 328, 2002
- Th. Bosch u. Th. Wendler, "Extracorporeal Plasma Treatment in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome: A Review"
Therapeutic Apheresis 5 (3): 182 - 185, 2001
- E. Elliott, G. Ridley u.a., "Interventions for established haemolytic uraemic syndrome/ thrombotic thrombocytopenic purpura"
The Cochrane Library, Issue 4, February 2002

Angewendete Aphereseverfahren

- Protein A Immunadsorption mit Immunosorba oder ProSORba.

Postulierter Wirkmechanismus der Apherese soll die Entfernung von Mediatoren und Antikörpern sein, welche die intravasale Gerinnung unterhalten bzw. begünstigen.

19.2. Bewertung der aktuellen wissenschaftlichen Unterlagen und Stellungnahmen

Stellungnahmen

Insgesamt äußert sich eine Stellungnahme zur thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura und dem hämolytisch-urämisches Syndrom.

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Med. Poliklinik, Prof. Dr. H. Vetter:

In eher chronischen Verläufen, die immer wieder zu Rezidiven neigen, liege die Vermutung eines Autoantikörper-induzierten Protease-Defektes nahe. Hier könne im Anschluss an die Plasmapherese versucht werden, langfristig durch das o.g. genannte Kombinations-Schema mittels der Immunadsorption Immuntoleranz zu induzieren.

Systematische Reviews

E. Elliott, G. Ridley, "Interventions for established haemolytic uraemic syndrome/ thrombotic thrombocytopenic purpura" The Cochrane Library, Issue 4, February 2002.

Fazit:

In dem Review kommen die Autoren zu dem Schluss, dass es keinen eindeutigen Konsens für ein optimales Therapiemanagement gibt. Die Behandlung mittels Plasmapherese scheint die Überlebensrate deutlich zu verbessern.

Selektive Immunapherese-Verfahren bzw. deren Stellenwert werden in diesem Review nicht erwähnt.

HTA-Berichte/ Leitlinien

Es konnten keine HTA-Berichte oder evidenzbasierten Leitlinien identifiziert werden, in denen selektive Hämapherese-Verfahren für die Indikation hämolytisch-urämisches Syndrom oder thrombotisch-thrombozytopenische Purpura evaluiert werden.

Status in anderen Gesundheitssystemen

Medicare: USA:

Selektive Apherese-Verfahren zur Behandlung der TMP werden vom Staatlichen Krankenversicherer Medicare nicht erstattet.

Auswahl Primärstudien

Auswahlkriterien für Primärstudien:

Es wurden 5 Studien, bei denen mindestens 5 Patienten mit HUS/TTP erfasst wur-

den und auch selektive Apherese-Verfahren zur Anwendung kamen, im Sinne der Best Evidence einzeln ausgewertet.

Ergebnisse der Studiauswertung

Es handelt sich im Wesentlichen um Fallserien mit geringer Patientenzahl. Eine Studie wurde aus der Bewertung ausgeschlossen, da sich herausstellte, dass sich die angegebene IA-Behandlung nicht dem Indikationsspektrum HUS/TTP zuordnen ließ. Alle Fallserien weisen erhebliche Mängel und Unklarheiten auf, die eine eindeutige Aussage zur Wirksamkeit der IA nicht erlauben.

Als beste Evidenz nach formalen Kriterien kann eine prospektive, multizentrische Fallserie angegeben werden, bei der zwei historische Vergleichsgruppen gebildet wurden [Snyder 1993]. Die Vergleichbarkeit der historischen Kontrollgruppe wird jedoch nicht ausreichend genau dargestellt. Es handelt sich fast ausschließlich um tumorassoziierte TMP mit entsprechender Beeinflussung der Prognose. Lediglich eine Studie (N = 10) beschäftigt sich mit der Wirksamkeit der IA bei Nichtansprechen auf PE, ohne jedoch genau ein Therapieversagen oder eine Remission definieren zu können.

Detaillierte Einzelauswertungen siehe Anhang 32.19

19.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Zur Behandlung des hämolytisch-urämischen-Syndrom (HUS) und der thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) bzw. der thrombotischen Mikroangiopathie (TMP) kommen die Dialyse, Transfusionen, die Plasmasubstitution, Plasmapherese, immunsuppressive Therapien, Thrombozytenaggregationshemmer und auch die Immunadsorption zur Anwendung.

Zu den hier beratenen selektiven Apherese-Verfahren (Immunadsorption) konnten nur 5 Fallserien mit ungenügender Aussagekraft gefunden werden. Ein Nutzen der Immunadsorption im Vergleich zu den etablierten Behandlungsverfahren muss auf Grund dieser methodisch unzureichenden Datenlage als derzeit nicht belegt gelten.

20. Immun-Thrombozytopenische Purpura (ITP)

20.1. Hintergrund

Krankheitsbild, Epidemiologie und Diagnostik

Bei der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura oder Immun-thrombozytopenischen Purpura (ITP) handelt es sich um eine autoimmunologisch bedingte Blutungsstörung mit Antikörpern gegen thrombozytäre Oberflächenantigene (Glykoprotein-Komplexe), die durch eine niedrige Thrombozytenzahl und Haut- und Schleimhautblutungen, teilweise auch gastrointestinale Blutungen, Menorrhagien, Hämaturie und intrakranielle Blutungen charakterisiert ist. Die Erkrankung kann primär (idiopathisch) oder sekundär, v.a. medikamenteninduziert oder infektionsassoziiert (wie beispielsweise die HIV-assoziierte immunologische Thrombozytopenie) auftreten. Von der akuten Form mit maximal 6monatiger Dauer wird die chronische Form abgegrenzt [Cines DB 2002].

Die im Erwachsenenalter beginnende unterscheidet sich grundlegend von der im Kindesalter beginnenden ITP. Während die kindliche Form zumeist bei zuvor gesunden Kindern mit plötzlich auftretenden Petechien oder einer Purpura einige Tage oder Wochen nach einer Infektionserkrankung beginnt und in der Regel unabhängig von spezifischen Therapien innerhalb von 6 Monaten abheilt, ist die ITP im Erwachsenenalter häufig chronisch und mit schleichendem Beginn. Frauen sind von der chronischen Form im Verhältnis von 2-3:1 häufiger als Männer betroffen [Doan CA 1960]. Insgesamt beträgt die geschätzte Inzidenz der Immun-thrombozytopenischen Purpura 100 Fälle auf 1 Mio. pro Jahr [Frederiksen H 1999, Lilleyman JS 1994]. Davon treten etwa 50% im Kindesalter auf, so dass die jährliche Inzidenz der chronischen ITP auf 5:100.000 geschätzt wird.

Die Diagnose der chronischen ITP ist eine Ausschlussdiagnose. Die Abklärung sekundärer Formen sollte den Systemischen Lupus Erythematodes, das Antiphospholipid-Syndrom, Immundefizienzen, lymphoproliferative Erkrankungen, HIV-Infektionen, das Hepatitis C-Virus und bestimmte Medikamenteneffekte umfassen. Die Dauer des Leitsymptoms Blutung oder Blutungsneigung gibt Hinweise auf die Abgrenzung akuter von chronischen Formen. Zumeist weisen die Patienten den thrombozytären Blutungstyp mit Petechien, Purpura, Konjunktivalblutungen oder andere Formen mukokutaner Blutungen auf. Eine Splenomegalie weist eher auf eine andere zugrundeliegende Erkrankung hin. Bei einer Thrombozytenzahl über 50.000/ μ l wird die Diagnose häufig zufällig gestellt, bei einer Plättchenzahl zwischen 30.000/ μ l und 50.000/ μ l haben die Patienten Blutungen bei geringen Traumen, und etwa unter 30.000/ μ l kann es zu Petechien oder Ekchymosen oder im Einzelfall inneren Blutungen kommen. Abgesehen von der Thrombozytopenie ist das Blutbild in der Regel normal. Zum Nachweis der thrombozytären Antikörper werden vor allem der MAIPA (*monoclonal antibody immobilisation of platelets antigens assay*) oder ähnliche Agglutinationstests verwendet.

Therapieansätze bei der Immun-thrombozytopenischen Purpura

Die Akuttherapie der ITP bei Erwachsenen besteht meist in der oralen Gabe von Steroiden, worauf 50-75% der Patienten ansprechen. Über die Dauer der Therapie be-

steht kein Konsens. Bei rhesus-positiven Patienten kann Anti-D-Immunglobulin infundiert werden. Die intravenöse Gabe von Immunglobulin wird vor allem bei geringer Plättchenzahl und zur Behandlung innerer Blutungen, bei unzureichendem Anstieg der Thrombozyten nach Steroidtherapie oder bei progressiver Purpura verwendet. Sie eignet sich nicht als Dauertherapie. Eine Entscheidung zur Splenektomie als therapeutischer Alternative wird häufig getroffen, wenn innerhalb einer 6monatigen Steroidtherapie keine Remission auftritt, oder wenn eine Steroiddosis von mindestens 10-20 mg zur Aufrechterhaltung einer Plättchenzahl über 30.000/ μ l benötigt wird. Die Splenektomie wird häufig bei Rezidiven verwendet und soll eine Erfolgsrate von über 60% innerhalb weniger Tage haben [McMillan R 1997].

Etwa 30-40% der Erwachsenen zeigen kein nachhaltiges Ansprechen auf eine Splenektomie. Das Blutungs- und Komplikationsrisiko steigt bei diesen Patienten mit dem Alter. Ziel der Therapie der chronischen ITP ist die Aufrechterhaltung einer Thrombozytenzahl über 20.000 bzw. 30.000/ μ l und die Induktion einer permanenten Remission. Eine länger dauernde Steroidtherapie ist häufig aufgrund der Nebenwirkungen nicht möglich. Auch wiederholte Immunglobulin-Infusionen, die oft lebensrettend sind, zeigen bei einem Teil der Patienten keinen dauerhaften Erfolg. Für diese Patienten wird versucht, beispielsweise durch Behandlungen mit Danazol, Immunsuppressiva wie Azathioprin, Cyclophosphamid, Vinca-Alkaloiden oder, bei schweren therapierefraktären Fällen, auch durch Behandlung mit monoklonalen Antikörpern oder auch der Immunadsorption mit Protein A einen therapeutischen Erfolg zu erzielen. Eine Plasmapherese bzw. eine Plasmaaustauschtherapie hat sich als nicht ausreichend wirksam erwiesen [Branda 1978, Marder 1981, Petterson 1987]. Bei HIV-assoziiierter Immunthrombopenie ist Zidovudin Therapie der ersten Wahl.

Angewendete Aphereseverfahren

- Protein A-Immunadsorption mit Immunosorba® oder ProSORba®

20.2. Auswertung der Unterlagen

Stellungnahmen

Insgesamt äußert sich 1 Stellungnahme zur therapeutischen Hämapherese bei der Immun-thrombozytopenischen Purpura. Sekundäre Formen der thrombozytopenischen Purpura werden nicht erwähnt.

Bundesverband Medizintechnologie e.V. BVMed

Bei der Immunadsorption zur Therapie der chronischen refraktären ITP handele es sich um eine rasch wirksame, symptomatische Maßnahme. Als Untersuchungen zur Anwendung der IA bei refraktären ITP-Patienten werden die Studie von Snyder 1992, Guthrie und Oral 1998 und Muroi et al. 1989 genannt.

HTA-Berichte/ systematische Reviews/ Meta-Analysen

In den Datenbanken der Institutionen INAHTA, ISTAHC, AMA, BCOHTA, CAHTA, AETS, BCBS, FINOHTA DIHTA konnten keine HTA-Berichte zur therapeutischen Hämapherese (mit Plasmadifferentialfiltration) bei der ITP identifiziert werden. Ein HTA-Bericht der AHCPR liegt vor:

(OHTA/ AHCP) Handelsman H. Protein A columns for the treatment of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and other indications. Health Technol Assess Rep 1990;(7):1-8.

Methoden: Systematische Aufarbeitung der zum Zeitpunkt 1990 verfügbaren wissenschaftlichen Literatur zur Protein A-Immunadsorption bei der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura und anderen Indikationen.

Ergebnisse: Es konnten keine prospektiven kontrollierten randomisierten Studien zur Sicherheit oder Wirksamkeit der Protein A-Säule bei der Indikation gefunden werden. Die in Studien untersuchten Patienten sind sehr variabel, die Studien beinhalten geringe Fallzahlen und sowohl unbehandelte Patienten als auch Patienten mit gescheiterten vorherigen Therapien. Außerdem sind die Outcome-Kriterien nicht eindeutig definiert.

Es gibt nur vorläufige Evidenz, dass der Plasmaaustausch bei den bewerteten Indikationen wirksam ist, außerdem existieren wenige Belege, dass die extrakorporale Immunadsorption dem Plasmaaustausch vergleichbare Ergebnisse bringt. Die Ergebnisse dieser Therapie bei der chronischen therapierefraktären ITP sind nicht zufriedenstellend. Da jedoch günstige Therapieergebnisse erzielt wurden, erscheinen weitere Studien sinnvoll. Die extrakorporale Immunadsorption wird als experimentelle Therapie bezeichnet.

Empfehlungen: Obgleich die Rolle der extrakorporalen Immunadsorption in der Therapie der ITP wenig klar ist, erscheint die Verwendung dieser Therapie in lebensbedrohlichen Situationen bei der ITP als auch bei der HUS vertretbar.

Leitlinien

Es konnten keine deutschen evidenzbasierten Leitlinien zur Therapie der chronischen ITP identifiziert werden.

Internationale Leitlinien:

Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology, 1996

(Autoren: James N. George, Steven H. Woolf, Gary E. Raskob, Jeffrey S. Wasser, Louis M. Aledort, Penny J. Ballem, Victor S. Blanchette, James B. Busse, Douglas B. Cines, John G. Kelton, Alan E. Lichtin, Robert McMillan, John A. Okerbloom, David H. Regan, and Indira Warrier)

In der evidenzbasierten Leitlinie der American Society of Hematology aus dem Jahr 1996 wird erwähnt, dass in einer Fallserie (Snyder 1992) mit Level V-Evidenz von 72 Patienten mit chronischer ITP 18 eine Plättchenzahl von über 100.000 erreichten, die bei 16 Patienten erhalten blieb. Es wird darauf hingewiesen, dass in früheren Publikationen Teile der Patientenpopulation der Snyder-Studie ausgewertet worden waren. Mögliche Nebenwirkungen der Protein A-Immunadsorption seien Fieber, Schüttelfrost, Schwindel, Erbrechen, und Urtikaria. Diese treten bei den meisten Patienten auf. Hypotension, Serumerkrankung und leukozytoklastische Vaskulitiden mit Thrombose seien ebenfalls berichtet worden.

Gutachten der MDK-Gemeinschaft

Grundsatz-Gutachten des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen MDK vom August 2002

Methode: Auf der Basis einer Literaturrecherche in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, DIMDI und einer Anfrage bei der Firma PlasmaSelect sollte der medizinische Wissensstand der extrakorporalen Immunadsorption bei der autoimmunthrombotischen Purpura (Morbus Werlhof) und der autoimmunhämolytischen Anämie dargestellt werden.

Ergebnisse: Das Grundsatzgutachten kommt zur Schlussfolgerung, dass die durchschnittliche Remissionsrate nach Immunapherese bei der autoimmunthrombotischen Purpura nach vorliegenden Studien bei 44,3% liege. Würde innerhalb der Studien, die abgehandelt seien, nach initialer Plättchenzahl vor IA unter 20.000/ μ l und über 20.000/ μ l unterschieden, so fände sich mit 52,6% eine signifikant höhere Remissionsrate ($p=0,006$) bei Studien mit Plättchenzahl über 20.000/ μ l vor IA gegenüber 32% der Gruppe unter 20.000/ μ l Plättchenzahl. Eine deutliche, wenn auch nicht signifikant höhere Remissionsrate sei auch bei IA ohne begleitende Therapie (51%) gegenüber Studien mit begleitender Therapie (39%) zu verzeichnen.

Die durchschnittliche Remissionsrate der ITP durch IA von 44% liege, abgesehen von Langzeitergebnissen, deutlich unter dem primären Therapieerfolg von Kortikoiden und Splenektomie, die IA werde jedoch meist bei Patienten angewendet, bei denen andere Therapien keinen Erfolg gehabt hätten. Publikationen über Langzeitremissionen lägen nicht vor.

Kritisch sei in allen Studienprotokollen zur IA bei ITP, dass Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsdauer therapiert wurden. Prospektive randomisierte Studien lägen nicht vor, müssten aber durchgeführt werden.

Empfehlung: Nach aktuellem Wissensstand spräche einiges dafür, dass bei Patienten mit ITP ohne Ansprechen auf Standardtherapien und weiterbestehender erheblich verminderter Plättchenzahl mit Blutungsgefahr die Möglichkeit einer Entfernung des Antikörpers durch eine befristete IA eine Erfolg versprechende Therapieoption sein könne. Der therapeutische Einsatz einer Immunadsorptionsbehandlung in bestimmten Ausnahmefällen wie akuter Blutungsgefahr stelle eine Behandlung im stationären Bereich dar.

Status in anderen Gesundheitssystemen

Medicare, USA:

Selektive Aphereseverfahren zur Behandlung der ITP werden vom staatlichen Krankenversicherer Medicare nicht erstattet.

Auswahl Primärstudien

Auswahlkriterien für Primärstudien:

Es wurden Studien mit einer Patientenzahl von mindestens 4 und der Verwendung eines selektiven Hämaphereseverfahrens bei der chronischen ITP im Sinne der *Best Evidence* einzeln ausgewertet. Studien zur Immunadsorption bei sekundären nicht immunologisch bedingten Thrombozytopenien wurden nicht berücksichtigt, da diese

Anwendungen weder direkt vom Hersteller, noch in den Stellungnahmen propagiert werden. Bei diesen sekundären Erkrankungsformen der thrombozytopenischen Purpura ist die Behandlung der Grunderkrankung bzw. die Beseitigung des auslösenden Agens die Therapie der Wahl.

Ergebnisse der Studien

Bei der Auswertung wurden zunächst Studien zu idiopathischen Form der ITP und in der Folge zur HIV-assoziierten Thrombopenischen Purpura berücksichtigt. In allen Studien kam die Protein A-Immunadsorption zur Anwendung.

Aus der Gruppe von Guthrie/Snyder/Balint liegen 3 Studien zur Immunadsorption bei der chronischen idiopathischen Form der ITP vor. Die Patienten aus den Veröffentlichungen von **Guthrie et al. 1989** und **Balint et al. 1991** wurden in der Veröffentlichung von Snyder et al. 1992 zusammenfassend ausgewertet. In dieser Studie von **Snyder 1992** sind die Ergebnisse der Protein A-Immunadsorption (in der Regel 6 Apherese-Behandlungen) bei 72 Patienten im Sinne einer Fallserie mit prospektiv festgelegten Outcome-Parametern dargestellt. Alle Patienten hatten eine chronische ITP, 4 davon HIV-assoziiert, eine Plättchenzahl unter 50.000/ μ l und waren therapieresistent gegenüber Steroiden und Splenektomie. Die Krankheitsdauer war jedoch deutlich unterschiedlich, bei einem Teil kam begleitend eine Steroidtherapie zur Anwendung. 21% (15/72) der Patienten hatten eine mäßige und 25% (18/72) eine deutliche Erhöhung der Plättchenzahl direkt nach Therapie. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit eines länger dauernden zumindest mäßigen Ansprechens auf die Immunadsorption war mit 36% (26 von 72 Patienten) geringer. Ohne Kontrollgruppe und ohne separate Auswertung der Begleittherapien ist eine valide Aussage zur Wirksamkeit der Immunadsorption nicht möglich. Wie auch die Autoren fordern, müssen diese Hinweise auf eine Verbesserung des klinischen Verlaufs durch die Immunadsorption bei Patienten mit chronischer ITP durch kontrollierte Studien nachgewiesen werden.

In der gemischten Fallserie von **Muroi et al. 1989** bei 10 Patienten, wovon nur 4 eine chronische ITP hatten, ergaben sich keine Hinweise auf eine nachhaltige Wirksamkeit dieser Therapie. Lediglich 1 Patient hatte eine vorübergehende Erhöhung der Plättchenzahl. Bei fehlenden Angaben zur Vortherapie und Begleitmedikation ist eine Aussage zum Nutzen der Protein A Immunadsorption nicht möglich.

In der einarmigen Studie von **Cahill et al. 1998** an 10 konsekutiven Patienten mit chronischer ITP, von denen jedoch nur 5 eine vollständige Serie Immunadsorption mit Protein A erhielten, trat, wie auch die Autoren betonen, keinerlei klinischer Nutzen dieser Therapie auf.

Bei der Fallserie von **Petersen et al. 1994**, der keine klare Charakterisierung des Patientenkollektivs von 10 Patienten mit chronischer ITP zu entnehmen ist, wird bei einem Teil der Patienten von einer gewissen Erhöhung der Thrombozytenzahl nach Protein A-Immunadsorption berichtet, eine eindeutige Tendenz ist jedoch nicht erkennbar. Längerfristige Erhöhungen der Plättchenzahlen traten nicht auf. Die Forderung nach kontrollierten Studien bleibt bei unklarer Wirksamkeit dieser Therapie unverändert bestehen.

Zur HIV-assoziierten Immunthrombozytopenie wurden 3 Studien aus der Gruppe um Snyder/Bertram/Mittelman einzeln ausgewertet. In der retrospektiven Fallserie von

Snyder et al. 1991 wurden die Ergebnisse der Protein A-Immunadsorption bei 37 HIV-seropositiven Männern mit Immunthrombozytopenie dargestellt. Bei 8 Patienten trat eine Erhöhung der Thrombozytenzahl nach Therapie auf. Das Patientenkollektiv ist jedoch nicht klar beschrieben. Ohne Kontrollgruppe und bei uneinheitlicher Komedikation kann keine kausale Beziehung zwischen der Entwicklung der Plättchenzahl und einer möglichen Wirkung der Immunadsorption abgeleitet werden.

Mit den dazugehörigen Fallserien von **Bertram et al. 1988** und **Mittelman A et al. 1989**, in denen die Ergebnisse der Anwendung der Protein A-Immunadsorption unter unkontrollierten Bedingungen bei Patienten mit HIV-assoziiertes Immunthrombozytopenie dargestellt sind, sind über eine Hypothesengenerierung hinaus keine validen Aussagen zum Nutzen dieser Therapie möglich.

Nebenwirkungen

In der Publikation von Snyder 1992 zur Immunadsorption bei ITP werden nur bei etwa 30% der Patienten leichte Nebenwirkungen berichtet (siehe Einzelauswertung). In mehreren Publikationen wurde jedoch z.T. auch auf schwere Nebenwirkungen der Protein A-Immunadsorption bei der Behandlung der chronischen ITP hingewiesen. So berichten **Käbisch et al. 1994**, dass von 5 behandelten Patienten 4 leichte bis schwere Nebenwirkungen zeigten, 2 davon schwere generalisierte Vaskulitiden, die nur mit hohen Kortikoid-Dosen zu therapieren waren.

Detaillierte Einzelauswertungen siehe Anhang 32.20

Ökonomische Evaluationen

Kunz K, Kuppermann M, Bowe T, Williamson A, Mazonson P. Protein A immunoadsorption column versus splenectomy in the treatment of steroid-resistant immune thrombocytopenic purpura. A cost-effectiveness analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; 12(3):436-449.

Ziel: Vergleich der Kosten-Effektivität der Standard-Therapie (Splenektomie) mit der Protein A-Immunadsorption (IA) bei ITP-Patienten mit Therapierefraktärität auf Steroide. Vergleich von 4 Behandlungsstrategien: (1) IA alleine, (2) Splenektomie alleine, (3) zuerst IA, dann Splenektomie, wenn indiziert, (4) zuerst Splenektomie, dann IA, wenn indiziert

Methode: Entscheidungs-Analyse und Markov-Modell eines hypothetischen 30-jährigen Patienten. Daten zur Effektivität der Therapien wurden Veröffentlichungen der Jahre 1958 – 1993 entnommen (2 Studien zur Effektivität der IA: Response-Rate von 36%, 4 Studien zur Effektivität der Splenektomie: Response-Rate von 64%).

Angaben zu Anwendungscharakteristika und Komplikationen basierten auf Expertenaussagen. Die Kostendaten (nur direkte Kosten) basierten auf Expertenangaben und Gewichtung mit Preisen aus Honorarstatistiken. Das Effektivitätsmaß QALY (qualitätsadjustierte Lebensjahre) wurde aus den Daten der Literatur und Lebensqualitätseinschätzung von Experten generiert. Die Robustheit der Ergebnisse wurde mit einer Sensitivitätsanalyse (singular) getestet.

Ergebnisse:

| Behandlung | Kosten (US\$) | Effektivität (QALYs) |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| <i>IA alleine</i> | 33.421 (Range 24.455-34.520) | 7.00 (Range 7.08-6.95) |
| <i>Splenektomie alleine</i> | 59.815 (Range 36.154-64.094) | 7.09 (Range 7.34-6.95) |
| <i>IA, dann Splenektomie</i> | 60.899 (Range 26.620-70.618) | 7.22 (Range 7.27-7.19) |
| <i>Splenektomie, dann IA</i> | 60.851 (Range 25.449-70.766) | 7.19 (Range 7.38-7.09) |

Als kosten-effektivste Therapie wird die Immunadsorption mit je nach Erfordernis anschließender Splenektomie angesehen. Diese Therapieoption hat nicht nur geringere Kosten und resultiert in höherer qualitätsadjustierter Lebenserwartung, sondern verschiebt auch bei Patienten, die auf eine IA ansprechen, die Splenektomie. Dies liegt vor allem daran, dass die IA -Säule billiger ist und die Immunfunktion intakt lässt.

Die Ergebnisse der Sensitivitäts-Analyse werden als robust eingeschätzt.

Bewertung: Details darüber, wie die Daten zu den QALYs generiert wurden, werden nicht berichtet. Die Angaben der QALYs geben eher Arzt- als Patientenpräferenzen wieder. Die Kriterien zur Auswahl der herangezogenen Studien aus der Literatur sind nicht dargestellt, die Remissionsraten sowohl der Splenektomie als auch der IA erscheinen nach Auswertung der Literatur zu hoch. Außerdem sind keine detaillierten Informationen zu den Kostendaten angegeben. Die Aussagekraft dieser Kosten-Nutzwert-Analyse aus den USA für die anders strukturierte Versorgung in Deutschland erscheint sehr eingeschränkt, der Ausschuss hält sie nicht für entscheidungsrelevant.

20.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Der medizinische Nutzen der Anwendung der Protein A-Immunadsorption ist derzeit bei der chronischen Immunthrombopenischen Purpura (ITP) nicht valide belegt, so dass eine Anerkennung für die vertragsärztliche Versorgung nicht ausgesprochen werden kann.

21. Glomerulonephritis

21.1. Hintergrund

Krankheitsbild, Epidemiologie und Diagnostik

Definition

Es handelt sich bei den Glomerulonephritiden um eine pathogenetisch wie auch klinisch heterogene Gruppe von Erkrankungen. Da sich oft bei der Glomerulonephritis keine Entzündungszeichen nachweisen lassen, werden die Glomerulonephritiden auch als Glomerulopathien bezeichnet. In Deutschland beträgt die Prävalenz der Glomerulopathien unter den dialysepflichtigen Patienten etwa 21% (15,2 Patienten pro 100.000 Einwohner). Die Inzidenz der Glomerulopathien als Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz betrug in Deutschland im Jahr 1999 14% (1 Patient pro 100.000 Einwohner und Jahr)¹.

Glomerulonephritiden sind entzündliche, meist immunpathogenetisch vermittelte, nicht eitrige, beide Nieren befallende Erkrankungen, die glomeruläre Strukturanteile, wie das Kapillarendothel, -epithel, Basalmembran, Mesangium und die Bowman-Kapsel in unterschiedlicher Form betreffen. Im Gefolge kommt es zu Veränderungen der nachgeschalteten Tubuli und des Interstitium, so dass es letztlich zur Erkrankung des gesamten Nephrons kommt. (Nephron= kleinste Funktionseinheit: Glomerulum; Tubuli=Sammelrohre). In unterschiedlicher Ausprägung finden sich eine glomeruläre Hämaturie (Austritt von Blutkörperchen), Proteinurie (vermehrte Eiweißausscheidung), renaler (nierenbedingter) Bluthochdruck und eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate.

Primäre Glomerulonephritiden spielen sich an den Glomeruli ab. Es finden sich keine Zeichen einer Grunderkrankung.

Sekundäre Glomerulonephritiden bezeichnen die renale Manifestation einer Systemerkrankung (z.B. bei Kollagenosen wie dem Lupus erythematodes, Vaskulitiden etc.).

Einteilung nach dem klinischen Verlauf²

- rapid-progressive Glomerulonephritis
- akute Glomerulonephritis
- Glomerulonephritis mit nephrotischem Syndrom
- oligosymptomatische Glomerulonephritis
- chronische Glomerulonephritis

Einteilung nach histologischen Kriterien²

- proliferative rapid-progressive Glomerulonephritis
- glomeruläre Minimalläsion
- fokal-segmentale Glomerulosklerose

¹ Risler T. et al. 1996: The german glomerulonephritis therapy study: 10 years of controlled randomized trials for the treatment of idiopathic glomerulonephritis. *Kidney and Blood Press Res*, 19: 196-200, zitiert nach einer Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie

² Scheler F et al. Glomerulonephritisformen. In: Siegenthaler W et al., eds. *Lehrbuch der Inneren Medizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1992, 412-440

- endokapilläre Glomerulonephritis
- membranöse Glomerulonephritis
- membranoproliferative Glomerulonephritis
- mesangioproliferative Glomerulonephritis

Therapie³

- nephrotisches Syndrom: je nach histologischem und klinischen Bild immunsuppressive Therapie, ACE-Hemmer, ggfs. Plasmapherese
- RPGN: beim Typ I (AntibasalmembranTyp) Plasmaseparation + Kortikoidpulstherapie + Cyclophosphamid
- fokal segmentale Glomerulosklerose: kein Ansprechen auf Kortikosteroide aber auf Cyclosporin A
- membranöse Glomerulonephritis: Kortikoidpulstherapie, evtl. Chlorambucil
- mesangioproliferative Glomerulonephritis: in schweren Fällen Kortikoidtherapie

Immunadsorptionsverfahren wurden bislang für folgende Krankheitsentitäten eingesetzt:

- Nephrotisches Syndrom
- rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN)
- idiopathische fokal-segmentale Glomerulosklerose
- membranöse Glomerulonephritis
- mesangioproliferative Glomerulonephritis

21.2. Auswertung der Unterlagen

Stellungnahmen

Stellungnahme der Deutschen AG für Klinische Nephrologie:

Als sinnvolle Indikation für die Immunadsorption wurden u. a. folgende Indikationen gesehen:

- Anti-GBM-Syndrom und Goodpasture-Syndrom zur Vermeidung von Substitutionslösungen und pulmo-renalem Syndrom.
- Therapieresistente Verläufe bei RPGN im Rahmen von Wegener'scher Granulomatose und im Rahmen eines systemischen Lupus erythematodes.

HTA-Berichte/ Leitlinien

HTA-Berichte oder evidenzbasierte Leitlinien, die die Anwendung der Immunapherese bei dieser Indikation belegen, konnten nicht gefunden werden.

³ Kindler J Glomerulonephritis. In Herold G Hrsg. Innere Medizin. Köln 2000.

Gutachten der MDK-Gemeinschaft

Es konnten keine Gutachten der MDK-Gemeinschaft zur Apherese bei der Glomerulonephritis identifiziert werden.

Zulassungsstatus in anderen Gesundheitssystemen

Medicare, USA:

Verfahren der selektiven Apherese werden vom staatlichen Krankenversicherer Medicare für die Indikation Glomerulonephritis nicht erstattet.

Auswahl Primärstudien

Bei den wissenschaftlichen Studien zur therapeutischen Hämapherese handelt es sich um Fallserien mit retrospektivem und in einem Fall prospektivem Studiendesign und um 2 Therapiestudien.

In der Therapiestudie von **Funauchi 1997** wurden die Immunadsorption mit Dextran-sulfat und die Membran-Doppelfiltration in zwei nicht-randomisierten Vergleichsgruppen evaluiert. Bei unvollständiger statistischer Auswertung, hochdosierter Kortikoidgabe und ähnlichen Auswirkungen der zwei Aphereseverfahren auf Laborparameter wie Antikörper, Komplement, Serum- und Harnweiss kann keine vergleichende Aussage zur klinischen Wertigkeit getroffen werden.

In der Therapiestudie von **Stegmayr 1999** wurde in zwei randomisierten Patientengruppen die Protein A-Immunadsorption mit der Plasmapherese unter Fortführung der immunsuppressiven Therapie verglichen. Es existierte keine Kontrollgruppe ohne Apherese. Wesentlicher Outcome-Parameter war die Verbesserung der Kreatinin-Clearance. Die Immunadsorption zeigte sich gegenüber dem Plasmaaustausch bezüglich der Kreatinin-Clearance und der Entwicklung des Serum-Kreatinin-Wertes nicht überlegen. Weitere Aussagen können mit dieser Studie nicht getroffen werden.

Zu den Einzelauswertungen siehe Anhang 32.21

21.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Nach eingehender Beratung der Unterlagen und ihrer Auswertung kommt der Ausschuss übereinstimmend zu der Überzeugung, dass der Nutzen dieser Therapie derzeit nicht valide belegt ist, so dass eine Aufnahme in die vertragsärztliche Versorgung abgelehnt wird.

22. HLA-Sensibilisierung bei Nierentransplantation

22.1. Hintergrund

Hintergrund, Epidemiologie und Diagnostik

Die häufigsten Erkrankungen, die zur Indikationsstellung für eine Nierentransplantation führen, sind der Diabetes mellitus, die hypertensive Nierenerkrankung (hypertensive Nephropathie) und glomeruläre Erkrankungen. Alle Erkrankungen können zu Nierenversagen führen und umfassen 75% der einer Nierentransplantation zugrunde liegenden Indikationen. In der Regel werden die Kandidaten für eine Nierentransplantation in der Zeit, in der sie sich auf der Transplantations-Warteliste befinden, chronisch dialysiert.

Von entscheidender Bedeutung für die Abklärung und den Erfolg der Nierentransplantation ist die Gewebetypisierung, d.h. insbesondere der „Cross-Match-Test“ vor Transplantation. Die Nierentransplantation ist in der Regel dann erfolgreich, wenn alle Klasse I und Klasse II-HLA-Antigene zwischen Spender und Empfänger identisch sind. Eine perfekte Entsprechung der vom Major Histocompatibility Complex (MHC) kodierten Antigene kann jedoch außer bei naher Verwandtschaft der Spender und Empfänger kaum erreicht werden. Von den verschiedenen Transplantationszentren wird daher eine Mindestzahl an gemeinsamen HLA-Antigenen gefordert.

Die Patienten in Europa werden in Zentren, die mit Eurotransplant assoziiert bzw. akkreditiert sind, bei einer geplanten Nierentransplantation serologisch bzw. molekulargenetisch HLA-typisiert [Rodriguez L 1995]. Die Leukozyten des potentiellen Spenders (Lebendspender oder Leiche) werden mit dem Serum des potentiellen Empfängers und Serumkomplement inkubiert. Dieser Cross-Match-Test ist dann positiv, wenn die Leukozytenmembranen des potentiellen Spenders durch das Serum des Empfängers zerstört werden. Diese Reaktion tritt ein, wenn im Serum des nierenkranken Empfängers zirkulierende Antikörper gegen HLA-Antigene vorhanden sind. Diese Sensibilisierung gegen HLA-Antikörper, die bei bis zu 50% der Patienten auf Nierentransplantat-Wartelisten auftreten, kann beispielsweise durch Bluttransfusionen, nach gescheiterten vorherigen Transplantationen oder nach Schwangerschaften entstehen.

Ein Patient gilt als HLA-sensibilisiert, wenn er anti-HLA-Antikörper gegen > 6% der für die mitteleuropäische Bevölkerung repräsentativen HLA-Typen, gemessen im anti-HLA-Panel-Reactive Antibody Test (PRA-Test) aufweist. Bei Nachweis von Antikörpern gegen mehr als 84% der repräsentativen HLA-Kombinationen wird der Patient als hochsensibilisiert bezeichnet.

Im Jahre 2000 waren 48 deutsche Patienten, die hochsensibilisiert waren, auf der Eurotransplant-Warteliste. Weitere 1286 Patienten in Deutschland mit der Indikation zur Nierentransplantation waren sensibilisiert gegen 6-84% der HLA-Typen [Angaben von Eurotransplant 2001].

Therapieansätze bei HLA-Sensibilisierung vor und nach Nierentransplantation

Je geringer ein Patient sensibilisiert ist, desto höher ist seine Chance, transplan-

tiert zu werden. Derzeit werden lediglich 15% der hochsensibilisierten Patienten innerhalb von 21 Monaten transplantiert [Eurotransplant Foundation. Annual report 2000. Eurotransplant International Foundation Leiden 2001]. Um für sensibilisierte Patienten eine überlange Wartezeit auf ein passendes Transplantat zu vermeiden, wurden Programme entwickelt, um bei einem akzeptablen Grad an Nichtübereinstimmung der HLA-Antigene dennoch eine Transplantation zu ermöglichen (Acceptable Mismatch Programme). Für hochsensibilisierte Patienten, die mit diesen Programmen nicht in angemessener Zeit ein Transplantat erhalten, wurde seit den 80er Jahren zur Erhöhung einer Transplantationschance mittels Plasmaaustausch, Plasmapherese oder selektiven Hämaphereseverfahren versucht, einen Teil der nachgewiesenen HLA-Antikörper vor Transplantation zu entfernen.

Ziel der Apherese bei sensibilisierten Patienten, die für eine Nierentransplantation gemeldet werden, ist die Verkürzung der Wartezeit durch Elimination der für den positiven Crossmatch verantwortlichen Antikörper und die Verringerung des Risikos für eine Transplantatabstoßung nach Transplantation. Zur Verhinderung einer HLA-Sensibilisierung wird auch versucht, die Zahl der Bluttransfusionen, auch mittels Erythropoietin-Gabe, zu reduzieren.

Bei Patienten, die nach Nierentransplantation eine Boosterung oder Neubildung eines gegen das Transplantat gerichteten Antikörpers aufweisen, steht die Beherrschung der Abstoßung und der langfristige Erhalt der Organfunktion durch die Elimination des HLA-Antikörpers im Vordergrund.

Wenn eine vaskuläre, humorale Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation auftritt, ist häufig der Verlust des Transplantats die Folge, eine hyperakute Abstoßung kann durch Toxinwirkung lebensgefährlich sein.

Der konventionelle Plasma-Austausch oder die nicht selektive Plasmapherese zur Reduktion der HLA-Antikörper [Taube DH 1984] vor Transplantation oder auch als Therapie bei stattgefundenener Abstoßungsreaktion gelten derzeit noch nicht als vollständig etabliert, die Behandlung erbachte stark variable Ergebnisse [Hillebrand G 1985]. Kontrollierte Studien zum Plasmaaustausch oder der Plasmapherese existieren nicht. Auch die Gabe von intravenösen Immunglobulinen, die in einigen Fällen als Behandlungsalternative zur Anwendung kommt, kann nicht als etabliert bezeichnet werden. Kontrollierte Studien fehlen bisher.

Als selektive Hämaphereseverfahren werden die Behandlung mit der Protein A Säule (regenerierbar: Immunosorba, nicht regenerierbar: ProSORBA), die Immunglobulin-Immunadsorption (Ig-Therasorb), die Tryptophan-Immunadsorption und Filtrationsverfahren (Membran-Doppelfiltration) erprobt.

22.2. Auswertung der Unterlagen

Stellungnahmen

Insgesamt äußern sich 2 Stellungnahmen befürwortend zur therapeutischen Hämapherese bei Nierentransplantation:

Bundesverband Medizintechnologie e.V. Berlin

Die bisherigen Fallstudien würden zeigen, dass durch intensive Immunadsorption der drohende Organverlust bei akuter Nierentransplantatabstoßung bei mehr als 80% der Fälle vermieden werden könnten.

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie e.V., Prof. Kühn

Die Immunadsorptionsbehandlung zur Elimination von anti-HLA-Antikörpern vor geplanter Nierentransplantation stelle eine Alternative zum Acceptable Mismatch-Programm von Eurotransplant oder einer Plasmapheresebehandlung dar.

Bei der Behandlung einer humoral vermittelten, vaskulären Rejektion nach Nierentransplantation stelle die Immunadsorption eine alternative Behandlungsmethode zur Plasmapherese oder hochdosierten intravenösen Immunglobulintherapie dar.

Für Patienten, die nach einer primär erfolgreichen Nierentransplantation eine humoral vermittelte Abstoßungsreaktion erlitten, konnte in verschiedenen Arbeitsgruppen die erfolgreiche Elimination der verursachenden anti-HLA-Antikörper mittels Immunadsorption gezeigt werden.

HTA-Berichte/ systematische Reviews/ Meta-Analysen

HTA-Berichte, in denen die therapeutische Hämapherese vor oder nach Nierentransplantation zur Prävention bzw. Therapie der akuten Transplantatabstoßung evaluiert wurde, konnten nicht identifiziert werden. In den deutschen Transplantationsprotokollen wird die Immunadsorption nicht erwähnt.

Leitlinien

Es konnten keine nationalen oder internationalen Leitlinien identifiziert werden, in denen selektive Hämaphereseverfahren zur Prävention oder Therapie der Nierentransplantatabstoßung bei HLA-Sensibilisierung erwähnt werden.

Auswahl Primärstudien

Es wurden alle Studien mit einer Fallzahl größer als 6, in denen selektive Hämaphereseverfahren zur Prävention oder Therapie der Transplantatabstoßung bei der Nierentransplantation untersucht wurden, für die Einzelauswertung ausgewählt. Doppelveröffentlichungen wurden nicht gesondert ausgewertet. Veröffentlichungen, die lediglich Hämaphereseverfahren bei anti-ABO-Antikörpern im Rahmen der Nierentransplantation untersuchten, wurden nicht berücksichtigt.

Immunadsorption zur Prävention der Transplantatabstoßung bei HLA-Sensibilisierung

In der bisher größten prospektiven Fallserie von **Gjorstrup 1991** wurden 22 HLA-sensibilisierte Patienten mit positivem Cross-Match-Test und 10 HLA-Sensibilisierte mit negativem Cross-Match-Test mit Immunadsorption behandelt. Die 1-Jahres-Transplantatüberlebensrate bei den Patienten mit positivem Cross-Match-Test betrug 60%, ein möglicher Einfluss der Immunadsorption konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Eine Korrelation der individuellen Transplantatergebnisse mit der Zahl der Immunadsorptionen war nicht möglich.

In der prospektiven Fallserie von **Higgins 1996** funktionierten nach ein- oder zweimaliger Immunadsorption direkt vor Nierentransplantation bei 13 HLA-sensibilisierten Patienten mit positivem Cross-Match-Test 6 der 13 Transplantate nicht, 3 davon wegen akuter Abstoßungsreaktion. 1 Patient verstarb mit einer akuten tubulären Nekrose. Es sind lediglich Vermutungen möglich, ob die Immunadsorption die sofortige Transplantatabstoßung bei den verbleibenden Patienten verhinderte.

In der Fallserie von **Hiesse 1992** resultierte bei 12 HLA-sensibilisierten Patienten nach Immunadsorption vor Nierentransplantation eine Transplantatüberlebensrate von 66% nach 3 Jahren insgesamt und von 40% bei denjenigen mit historisch positivem Cross-Match-Test. Prädiktive Faktoren für den Erfolg der Immunadsorption mit nachfolgender Transplantation konnten nicht gefunden werden.

Kriaa 1995 beschrieb in einer retrospektiven Fallserie eine 1-Jahres-Transplantatüberlebensrate von 43% nach Immunadsorption vor Nierentransplantation bei HLA-sensibilisierten Patienten. Nach 24 Monaten sank die Transplantatüberlebensrate auf 36%. Eine mögliche Wirkung der Immunadsorption kann nicht beurteilt werden.

In den Fallserien von **Alarabi 1995** und **Palmer 1989** mit 8 bzw. 7 HLA-sensibilisierten Patienten zeigte sich ein deutliches Wiederauftreten von HLA-Antikörpern (Rebound-Effekt) einige Wochen nach Immunadsorption und Transplantation. In keiner dieser Studien ist die Trennung eines möglichen Effektes der Immunadsorption von der Wirkung der starken Immunsuppression vor und nach Transplantation möglich.

In der Fallserie von **Reisataer 1995** kam der Plasmaaustausch bei 90 und die Immunadsorption bei 10 HLA-sensibilisierten Patienten zur Anwendung. Getrennt beurteilt wurden lediglich die Ergebnisse des Antikörper-Reaktions-Tests (Panel Reactive Test). Das Transplantatüberleben kann nicht für Patienten mit Plasmaaustausch bzw. mit IA getrennt dargestellt werden.

Immunadsorption zur Therapie der Transplantatabstoßung nach Nierentransplantation bei HLA-Sensibilisierung

In den Fallserien von **Prestagostini 1995** und **Mastrangelo 1995** mit 23 bzw. 16 Patienten, die teilweise dieselben Patientendaten ausgewertet haben, wurde jeweils gezeigt, dass die Immunadsorption bei aufgetretener Transplantatabstoßung Antikörper nach Nierentransplantation wirksam und zügig entfernen kann. Unklar bleibt jedoch, ob die Entfernung der HLA-Antikörper im Vergleich zur stets verabreichten Standard-Immunsuppression nach Transplantation überhaupt die Transplantatfunktion beeinflusst hat oder eine Abstoßung verhindern konnte.

Zu den Einzelauswertungen siehe Anhang 32.22

22.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

In ausführlicher Diskussion der Unterlagen stellt der Ausschuss übereinstimmend fest, dass der Nutzen dieser Therapie weder vor noch nach Transplantation ausreichend belegt ist. Eine Aufnahme in die vertragsärztliche Versorgung kann vor dem Hintergrund der unzureichenden Datenlage nicht empfohlen werden.

23. Idiopathische dilatative Kardiomyopathie

23.1. Hintergrund

Krankheitsbild, Epidemiologie, Diagnostik und Therapie

Bei der dilatativen Kardiomyopathie handelt es sich um eine myokardiale Erkrankung mit progressiver Verschlechterung der myokardialen Kontraktionsfunktion und ventrikulärer Dilatation. Neben der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie (IDC) werden auch familiär/genetische, viral und/oder autoimmune und alkoholtoxische Ursachen angenommen. Ebenso wird die DCM postinflammatorisch nach einer viralen Myocarditis beschrieben.

Folgende Messgrößen, die auch im Rahmen der Studien als „Outcomes“ herangezogen werden, werden für Diagnostik und Verlaufsbeobachtung verwendet: Die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA), direkte und indirekt berechnete Messgrößen aus Untersuchungen mittels Echokardiographie und Swan-Ganz-Thermodilution sowie laborchemische Untersuchungen.

Bei der NYHA-Klassifikation handelt es sich um eine funktionale und therapeutische Klassifikation zur Beschreibung der physikalischen Aktivität bei Herzpatienten, die eine Einteilung in vier Stadien vorsieht:

Stadium 1: Herzkrankheit ohne Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung

Stadium 2: Insuffizienz, Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung

Stadium 3: beginnende Ruheinsuffizienz, Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung, in Ruhe meist beschwerdefrei

Stadium 4: manifeste Ruheinsuffizienz, Beschwerden in Ruhe

Im Rahmen der Echokardiographie und Swan-Ganz-Thermodilution werden als aussagekräftige Messgrößen insbesondere der cardiac output (CO), der cardiac index (CI) sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und der linksventrikuläre Innendurchmesser der Diastole (LVIDd) herangezogen. Von besonderer Bedeutung im Rahmen der laborchemischen Untersuchung sind die Immunglobuline der Gruppe A, G und M sowie Antikörper gegen β_1 -Adrenorezeptoren (β_1 -AABs).

Therapieansätze bei Dilatativer Kardiomyopathie

Für die dilatative Kardiomyopathie stehen je nach Schweregrad der Erkrankung verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Bei der konservativen medikamentösen Standardtherapie werden ACE-Hemmer, Diuretika, Nitrate und β -Blocker eingesetzt. Als adjuvanter Therapieansatz wird die Immunadsorption mit und ohne IgG-Substitution diskutiert. Bei schwerer dilatativer Kardiomyopathie mit ausgeprägter Herzinsuffizienz werden Unterstützungssysteme wie z.B. die intraaortale Ballonpulsation und andere Unterstützungssysteme im Sinne eines „transplantation-bridgings“ eingesetzt. Als Ultima Ratio wird eine Herztransplantation durchgeführt.

Angewendete Aphereseverfahren

Einziges in Studien angewandtes Aphereseverfahren mit Plasmadifferentialtrennung:

- IgG-Therasorb (Baxter): Immunglobuline vom Schaf gegen menschliches IgG

23.2. Auswertung der Unterlagen

Bezüglich der Immunadsorption bei dilatativer Kardiomyopathie stellen sich vor allem die folgenden Fragen:

1. Welche Patienten profitieren am meisten von der Immunadsorption?
2. Wie ist die genaue Wirkungsweise der Immunadsorption?
3. Wie sieht das optimale Behandlungsregime der Immunadsorption bei DCM-Patienten aus?

Stellungnahmen

Insgesamt äußern sich 2 Stellungnahmen zur therapeutischen Hämapherese bei der Dilatativen Kardiomyopathie.

Prof. Vetter, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn

In einer unkontrollierten und randomisierten Studie sei der günstige Kurz- und Langzeiteffekt der Therapie belegt worden, die Immunadsorption sei der konventionellen Therapie deutlich überlegen gewesen. Die Immunadsorption sei bei diesem Patientengut komplikationslos durchführbar.

Bundesverband Medizintechnologie e.V. Berlin

Die therapeutische Apherese sei eine Alternative zur Implantation eines assist devices oder der Herztransplantation als ultima ratio. Die positiven therapeutischen Effekte seien im Rahmen von Studien mittels invasiver und nicht invasiver Messung der Hämodynamik sowie klinisch anhand der Verbesserung des Schweregrades der Herzinsuffizienz nachgewiesen worden.

Unter den Voraussetzungen einer harten Indikation mit infauster Prognose, fehlenden therapeutischen Alternativen, hochrangig publizierten klinischen Studien sowie erwiesener Wirtschaftlichkeit sollten Patienten von dem innovativen Therapieverfahren „Immunadsorption“ profitieren können.

HTA-Berichte/ systematische Reviews/ Meta-Analysen

In den recherchierten Datenbanken konnten keine relevanten HTA-Berichte, systematische Reviews oder Meta-Analysen identifiziert werden.

Leitlinien

Leitlinien der AWMF:

Keine Leitlinien der AWMF, in denen therapeutische Hämapheresen bei Kardiomyopathie berücksichtigt wurden.

National Guideline Clearinghouse NGC:

Keine internationalen Leitlinien, in denen therapeutische Hämapheresen bei Kardiomyopathie berücksichtigt wurden.

Gutachten der MDK-Gemeinschaft

Es liegt kein Gutachten der MDK zur therapeutischen Hämapherese bei Dilatativer Kardiomyopathie vor.

Ökonomische Gutachten

Dem Ausschuss wurde ein Zwischenbericht einer gesundheitsökonomischen Evaluation zur Verfügung gestellt, die vom Lehrstuhl Prof. Wasem, Greifswald, im Auftrag der Firma Plasmaselect durchgeführt wurde.

Hessel/Wegner/Wasem: Gesundheitsökonomische Analyse der Therapie von Patienten mit idiopathischer, dilatativer Kardiomyopathie

Methode: Es handelt sich um eine retrospektive Kostenanalyse (Durchsicht von Patientenakten und Ressourcenerfassung aus GKV- und gesamtgesellschaftlicher Perspektive) auf der Basis der Fallkontrollstudie von Müller et al. 2000.

Ergebnisse: Die jährlichen ambulanten und stationären Kosten (aus GKV-Perspektive) betragen bei Kardiomyopathie-Patienten ohne Apherese (n=17) 32.767 DM, bei Kardiomyopathie-Patienten mit Apherese (n=17) 50.713 DM. 2001 waren 3/17 Patienten in der Apheresegruppe und 9/17 in der Nicht-Apheresegruppe verstorben.

Schlussfolgerung der Autoren: Die Apherese führe zu Überlebensgewinnen, sei aber mit zusätzlichen Kosten insgesamt verbunden

Kommentar: Es handelt sich lediglich um einen Zwischenbericht, Aussagen zur Kosten-Effektivität sind nicht möglich, ebenso wurden keine Sensitivitäts-Analysen durchgeführt.

Status in anderen Gesundheitssystemen

Medicare, USA:

Die extrakorporale Immunadsorption unter Verwendung von Protein-A-Säulen wird bei der Dilatativen Kardiomyopathie vom amerikanischen staatlichen Krankenversicherer Medicare nicht erstattet.

Auswahl Primärstudien

Außerordentlich auffällig bei der Auswertung der Studien war, dass die überwiegende Zahl der Autoren einem kleinen Kreis von Institutionen aus dem Raum Berlin/Greifswald zuzuordnen ist und die identischen Personen immer wieder für die verschiedenen Studien in unterschiedlicher Reihenfolge als Autoren aufgeführt sind. Darüber hinaus wurden bei der inhaltlichen und fachlichen Einzelauswertung der Studien Zusammenhänge und Überschneidungen von Patientenkollektiven z.B. im Rahmen von Mehrfachpublikationen deutlich.

Ergebnisse der Primärstudien

In mehreren Fall-Kontrollstudien an kleinen Fallzahlen [Müller J 2000; Schimke I 2001; Felix SB 2002] wurden Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie, die eine Immunadsorption mit Immunglobulin-Substitution erhalten hatten, mit solchen unter konventioneller medikamentöser Therapie verglichen. Neben Laborparametern waren die Entwicklung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und die Entwicklung der Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation Outcome-Parameter. Aus diesen Studien ergaben sich Hinweise auf eine mögliche positive Wirkung der Immunadsorption auf ausgewählte klinische Parameter. Bei retrospektiver Auswertung und einem Studiendesign mit gematchten Kontrollgruppen kann ein deutlicher Selektionseffekt nicht aus-

geschlossen werden, einzelne signifikante Verbesserungen der kardialen Funktion können auf die Gabe von Beta-Blockern und unterschiedliche Intensitäten der Patientinnenbetreuung zurückgeführt werden.

In der Vergleichsstudie von **Felix 2000** ohne Angaben der Randomisierungsmethode und ohne Verblindung an 18 männlichen Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie zeigten sich Verbesserungen einzelner hämodynamischer Parameter in der Immunadsorptionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Klinische Endpunkte wurden jedoch nicht evaluiert. Ziel der Studie war primär die Untersuchung der Rolle des humoralen Immunsystems bei der Pathophysiologie der Dilatativen Kardiomyopathie. Bei kleiner Patientenzahl ist keine valide Aussage zum Nutzen der Immunadsorption möglich.

Die Veröffentlichung von **Staudt 2001** basiert im wesentlichen auf derselben Patientenpopulation wie in der Studie von **Felix 2000**. Auch hier stehen keine klinischen Outcomes, sondern experimentelle Fragestellungen im Mittelpunkt. Der Beobachtungszeitraum ist mit 3 Monaten äußerst kurz.

Es konnten zudem eine Reihe von Fallserien identifiziert werden, die jedoch keine weiteren Ergebnisse auf einer methodisch hochwertigeren Basis bereitstellen.

In der Gesamtschau der Veröffentlichungen sind valide Aussagen zum klinischen Nutzen der Immunadsorption im Vergleich zu anderen Therapieverfahren bei der Dilatativen Kardiomyopathie mit den vorliegenden Studien nicht möglich.

23.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Als Standard-Therapieoptionen für die Dilatative Kardiomyopathie stehen neben der symptomatischen Therapie die medikamentöse Therapie mit Vasodilatoren, Diuretika und Herzglykosiden zur Verfügung. In schweren Fällen ist Anwendung von Unterstützungssystemen möglich, die eine Herztransplantation als ultima ratio hinauszögern können.

Aufgrund der bisherigen Veröffentlichungen muss die Immunadsorption (IA) zu den experimentellen Therapien gezählt werden. Eine unspezifische hämodynamische Wirkung kann nicht ausgeschlossen werden. Zielgruppen von Patienten, die möglicherweise von einer IA profitieren, können noch nicht definiert werden.

Die bisherigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen dienen primär der Hypothesengenerierung und können die Wirksamkeit der IA bei der Dilatativen Kardiomyopathie nicht ausreichend valide belegen.

24. Tinnitus und Hörsturz

24.1. Hintergrund

Krankheitsbild, Epidemiologie, Diagnostik und Therapie

Hörsturz

Definition

Der Hörsturz ist eine ohne erkennbare Ursache plötzlich auftretende, meist einseitige Schallempfindungsschwerhörigkeit oder Ertaubung. Zusätzlich klagen die Patienten oftmals über begleitenden Tinnitus, periaurale Dysästhesie, Schwindelbeschwerden und Hyper- oder Diplakusis.

Epidemiologie

Nach den in der Literatur vorliegenden Daten liegt die Inzidenz in den Industrieländern zwischen 10 und 20 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner pro Jahr. Für Deutschland und Österreich muss von ca. 20 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner pro Jahr ausgegangen werden.

Männer und Frauen sind in etwa zu gleichen Teilen betroffen. Der Altersgipfel liegt um das 50. Lebensjahr. Erkrankungen im Kindesalter sind selten.

Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese des idiopathischen Hörsturzes sind unbekannt. Die Diagnose „idiopathischer Hörsturz“ ist eine Ausschlussdiagnose. Als Ursachen bzw. Pathomechanismen der akuten Hörminderung im Sinne des Hörsturzes werden diskutiert:

- Durchblutungsstörungen (z. B. Gefäßdysregulationen, thromboembolische Störungen, Endothelschwellungen oder sonstige rheologische Störungen)
- Dysbalance bzw. Dysfunktion von Neurotransmittern auf synaptischer Ebene
- Dysfunktion von Ionenkanälen auf zellulärer Ebene
- entzündliche Ursachen

Diagnostik und Differentialdiagnostik

Im Rahmen der Differentialdiagnostik müssen konkurrierende Ursachen eines plötzlichen Hörverlustes, die einer kausalen Therapie zugänglich sind, ausgeschlossen werden:

z. B.

- bakterielle oder virale Infekte (z. B. Borreliose, Lues, neurotrope Viren)
- Lärmtrauma
- Barotrauma
- Tumoren
- Fensterruptur mit Perilymphfistel

- Degenerative Erkrankungen des ZNS
- Autoimmunerkrankungen
- Hereditäre Ursachen
- Toxische Ursachen (Medikamente, Schwermetalle etc.)
- Psychogene Ursachen

Zu den notwendigen diagnostischen Maßnahmen zählen:

- Klinische Untersuchung im HNO-Bereich
- Tympanometrie
- Tonschwellenaudiometrie
- Otoakustische Emissionen
- Akustisch evozierte Potentiale
- Vestibularisprüfung
- Kleines klinisches Labor zum Ausschluss hämatologischer Ursachen der Hörminderung

Zusätzlich können in begründeten Einzelfällen sinnvoll sein:

- Sprachaudiogramm
- Stapediusreflexe
- Serologische Untersuchungen
- MRT oder CT
- Dopplersonographie der hirnzuführenden Gefäße
- HWS-Diagnostik
- Weiterführende laborchemische Untersuchungen (z. B. Lipiddifferenzierung, Fibrinogen, Rheumafaktoren etc.)

Therapie

Wenn eine Ursache der akuten Hörminderung im Rahmen der Diagnostik bzw. Differentialdiagnostik eruiert werden kann, handelt es sich nicht um einen „idiopathischen Hörsturz“. In derartigen Fällen lässt sich häufig eine kausale Therapie (z. B. Aciclovir bei viralbedingter Labyrinthitis durch Zoster-Viren) durchführen.

Beim idiopathischen Hörsturz ist bisher ein therapeutisches Regime auf dem Evidenz-Niveau I oder IIa - c nicht abgesichert. In Deutschland wird aufgrund von Expertenmeinungen häufig eine Kombinationstherapie mit Plasmaexpandern (Dextrane und Hydroxyethylstärke), mit Glukokortikoiden (antiödematöse Therapie bei einem vermuteten Endothelödem) oder als rheologische Therapie (z. B. mit Pentoxifyllin) durchgeführt.

Auch Novocain und Lidocain kommen unter der Vorstellung, dass eine membranstabilisierende Wirkung bzw. eine Wirkung auf die Ionenkanäle erzielt werden kann, zum Einsatz.

An einzelnen Kliniken erfreut sich auch die Therapie mit Glutamat und Glutamatan-
tagonisten einiger Beliebtheit.

Die Dehydratationstherapie nach Vollrath kommt ebenfalls gelegentlich zum Einsatz, wenn ein Glyceroltest positiv verlaufen ist.

Prognose

Nach den Angaben in der Fachliteratur kann beim idiopathischen Hörsturz von einer Spontanremissionsrate zwischen 50 und 70 % ausgegangen werden. Die Aussicht auf eine restitutio ad integrum sinkt mit dem Ausmaß der plötzlichen Hörminderung. Ein günstige Prognose haben insbesondere leicht- und mittelgradige isolierte Hörminderungen im Tiefton- und Mitteltonbereich. Der idiopathische Hörsturz ist ein relativ rezidivträchtiges Ereignis, wobei verlässliche Zahlen der Literatur nicht zu entnehmen sind.

Tinnitus

Definition

Grundsätzlich wird zwischen objektivem und subjektivem Tinnitus differenziert. Der objektive Tinnitus basiert auf der Wahrnehmung physikalischer Schwingungen von außen. Der subjektive Tinnitus ist nur durch den Betroffenen wahrnehmbar.

Beim subjektiven Tinnitus unterscheidet man zeitlich drei Phasen:

- die Akutphase (bis zum Ablauf von drei Monaten nach Auftreten des Tinnitus)
- die Subakutphase (vom vierten Monat bis zum sechsten Monat nach Auftreten des Tinnitus)
- die chronische Phase (nach Ablauf von sechs Monaten nach Auftreten des Tinnitus).

Nach einer aktuellen Studie der Tinnitus-Liga von 1999 liegt die Prävalenz bei 3,9 % der Gesamtbevölkerung. Nach dieser Erhebung muss man von einer Inzidenz für den chronischen Tinnitus von ca. 300 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr ausgehen.

Pathogenese

Da ca. 70 % aller Patienten mit idiopathischem Hörsturz auch von Tinnitus betroffen sind, kommen grundsätzlich alle Ursachen für die Tinnitus-Entstehung in Frage, die auch unter dem Kapitel Hörsturz bereits abgehandelt sind.

Der Tinnitus kann grundsätzlich bei allen Funktionsstörungen des Innenohres und der zentralen Hörbahn auftreten.

Diagnostik und Differentialdiagnostik

Grundsätzlich sind differentialdiagnostisch die gleichen Grunderkrankungen wie beim Hörsturz auszuschließen. Die diagnostischen Maßnahmen kommen ebenfalls entsprechend der Hörsturzdagnostik zum Einsatz. Zusätzlich ist aber auch ein sogenanntes Tinnitus-Matching mit Maskierungsversuch empfehlenswert.

Therapie

Die Therapie des akuten Tinnitus gleicht in wesentlichen Punkten der empfohlenen Therapie beim idiopathischen Hörsturz. Dabei stehen deutlich im Vordergrund die Therapie mit Plasmaexpandern, Glukokortikoiden, Rheologika und Novocain/Lidocain.

Prognose

Verlässliche Daten zur Spontanremission des isolierten akuten Tinnitus finden sich in der Literatur nicht. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass die Spontanremissionsquote in den ersten Wochen nach Auftreten des Tinnitus in ähnlichen Größenordnungen liegen dürfte, wie auch beim idiopathischen Hörsturz. Beim chronischen Tinnitus sind kurative Erfolge mit einer restitutio ad integrum relativ selten.

Daher richten sich die therapeutischen Maßnahmen beim chronisch dekompenzierten Tinnitus auch primär auf die Vermittlung von Bewältigungsstrategien unter Einsatz von apparativen und psychotherapeutischen Therapieverfahren.

24.2. Auswertung der Unterlagen

In den wissenschaftlichen Veröffentlichungen wird vorwiegend das H.E.L.P.-Verfahren im Sinne einer Rheopherese verwendet. Die Datenlage zur Anwendung der Rheopherese bei dieser Indikation ist äußerst begrenzt. Die in den Stellungnahmen zum Beleg der Anwendungsempfehlung hierzu benannte Literatur wurde in die Bewertung des Ausschusses einbezogen.

Stellungnahmen

Insgesamt äußern sich 5 Stellungnahmen bei Apherese Tinnitus/Hörsturz. Das Apherese-Forschungsinstitut, Köln, die Braun Melsungen AG sowie der BV Med, Berlin äußern sich befürwortend. Die Deutsche Gesellschaft für HNO Heilkunde sowie der Berufsverband der Hals-Nasen-Ohren Ärzte sehen diese Therapie nicht als evidenzbasiert an. Das Grundsatzgutachten des MDK Hamburg kommt zu der Schlussfolgerung, der für die GKV notwendige Wirksamkeitsnachweis sei noch nicht erbracht.

HTA-Berichte/ systematische Reviews/ Meta-Analysen

HTA-Berichte, systematische Reviews oder Meta-Analysen, in denen die therapeutische Hämapherese beim Tinnitus oder beim Hörsturz evaluiert wurde, konnten nicht identifiziert werden.

Leitlinien

Es konnten keine nationalen oder internationalen Leitlinien identifiziert werden, in denen selektive Hämaphereseverfahren zur Therapie des Tinnitus oder Hörsturz erwähnt oder evaluiert werden.

Auswahl Primärstudien

Bei den wissenschaftlichen Veröffentlichungen handelt es sich vor allem um die der Arbeitsgruppe **Suckfüll et al.**, aus denen jedoch kein valider Nachweis des Nutzens geführt werden konnte.

Ausführliche Einzelauswertungen siehe Anhang 32.24

24.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Nach detaillierter Beratung der Unterlagen und ihrer Auswertung kommt der Ausschuss zu der einvernehmlichen Auffassung, dass der Nutzen der Apherese (hier synonym Rheopherese) bei dieser Indikation vor dem Hintergrund der ungenügenden Datenlage nicht als belegt gelten kann. Eine Aufnahme in die vertragsärztliche Versorgung wird abgelehnt.

25. Diabetischer Fuß

25.1. Hintergrund

Krankheitsbild, Epidemiologie und Diagnostik

Definition

Der diabetische Fuß ist eine verbreitete und die Grundkrankheit prognostisch erheblich verschlechternde Komplikation des Diabetes mellitus. Er ist definiert durch diabetische Folgeschäden, die das Risiko für Verletzungen, Infektionen und Gangrän speziell an den Füßen erhöhen. Das DFS ist mit einer hohen Rate an Komplikationen behaftet. Aufgrund der Pathogenese werden 2 bzw 3 Formen unterschieden (die 3. Form ist eine Mischform aus den beiden anderen):

- Der diabetische Fuß mit Neuropathie und Infektion
- Der diabetische Fuß mit arterieller Verschlusskrankheit
- Der neuropathisch-makroangiopathische Fuß.

Bei allen 3 Varianten finden sich zusätzlich Störungen der Mikrozirkulation.

WHO-Definition: Auftreten einer Infektion, die mit einer Ulceration und/oder einer Destruktion von Gewebe, die mit neurologischen Störungen und verschiedenen Graden einer AVK an der unteren Extremität beim Diabetiker assoziiert ist.

Epidemiologie

In den westlichen Industrieländern gibt es nur wenige Berichte über die Inzidenz von diabetischen Fußulcera bei Diabetikern, die Angaben liegen bei etwa 7,2% für Erstulcera.

Wesentlich eindeutiger sind die Daten für die Amputationen: Von etwa 30000 Amputationen in Deutschland werden nach Schätzungen von Sachverständigen etwa 22300 bei Diabetikern vorgenommen. In der Leverkusen-Studie betrug die Inzidenz der Amputationen bei Diabetikern 466/100000, bei Nichtdiabetikern 9/100000.

Pathogenese

In etwa 90% der Fälle von DFS ist eine Polyneuropathie beteiligt, in ca. 70% der Fälle ist sie klinisch vorherrschend. Wesentlich ist die verminderte Schmerzsensibilität. Traumata bzw. Überlastungen werden daher nicht reflexartig unterbrochen. Die Auswirkung auf das autonome Nervensystem bewirkt av-Shunts, meist ist die Mikrozirkulation sogar erhöht, reagiert aber nicht auf normale Stimuli. Umgekehrt ist die periphere arterielle Verschlusskrankheit auch zu 50% beteiligt, ihre Symptome werden durch die Polyneuropathie verschleiert. Auslösend wird in dieser Situation ein initiales Trauma (Druck akut, Druck repetierend, thermische Einwirkung, Weichteilverletzung.) Die Mikrozirkulationsstörung wird derzeit nicht als besonders wesentlich definiert.

Diagnostik

Aus der Inspektion des Fußes mit typischen Veränderungen beim Diabetiker ergibt sich der erste Hinweis.

- Anamnese (bes. in Richtung Polyneuropathe und AVK)
- Inspektion
- Palpation
- Testung des Vibrationsempfindens
- Spitz/stumpf-Diskrimination
- Temperaturempfindung
- Erweiterte neurologische Untersuchung bei Bedarf
- Angiologische Untersuchung

Therapie

Die Therapie der wesentlichen Neuropathie ist bis heute nur gesichert durch Optimierung des diabetischen Stoffwechsels und durch die Vermeidung von Noxen wie Alkohol und Nikotin möglich. Bei subjektiven Beschwerden durch die Polyneuropathie steht eine Reihe von systemischen und lokalen Maßnahmen zur Verfügung.

Die AVK wird ebenso wie bei Nichtdiabetikern behandelt

Immer ist die Druckentlastung und das exakte chirurgische Debridement wesentlich.

Bei Vorliegen einer diabetischen ischämischen oder neuro-ischämischen Gangrän:

- Infektionsbehandlung
- Revaskularisation
- Amputation
- Schuh-/Prothesenversorgung

Tertiär-Prävention:

Durch geeignete Vorsorgemaßnahmen gelingt es, die Entstehung der Komplikationen Ulcus/Gangrän/Charcot-Fuß bei Diabetikern zu vermeiden. Hierzu dienen Früh-erkenntnisprogramme und Betreuungsprogramme.

Prognose

Die Sterblichkeitsrate der über 60-jährigen Diabetes-Patienten mit Fuß-Läsionen ist doppelt so hoch wie diejenige der gleichaltrigen Durchschnittsbevölkerung. Äußerst ungünstig sind parallele Dialysepflichtigkeit oder Immunsuppression. Prognostisch verbessernd wirkt die fußerhaltende Behandlung. Zusammen mit einer sinnvollen Tertiärprophylaxe sind Verbesserungen der Prognose zu erreichen.

25.2. Auswertung der Unterlagen

In den wissenschaftlichen Veröffentlichungen wird vorwiegend das Rheosorb®- oder das H.E.L.P.-Verfahren im Sinne einer Rheopherese verwendet. Die Datenlage bei dieser Indikation ist äußerst begrenzt.

HTA-Berichte/ systematische Reviews/ Meta-Analysen/ Leitlinien

HTA-Berichte, systematische Reviews, Meta-Analysen oder Leitlinien, in denen die therapeutische Hämapherese beim diabetischen Fuß evaluiert wurde, konnten nicht identifiziert werden.

Grundsatzgutachten des MDK Baden-Württemberg

In einem Grundsatzgutachten des MDK-Baden-Württemberg vom März 2001 „Immunabsorption zur Therapie des Diabetischen Fusses“ wird nach Auswertung der wissenschaftlichen Literatur die Schlussfolgerung gezogen, dass es sich um ein experimentelles Verfahren handelt, das aufgrund der bisherig vorliegenden klinischen Studien nicht belegt ist.

Stellungnahmen

In der Stellungnahme des Bundesverbands der Medizintechnologie (BVMed) wird von einer Beratung abgeraten, da die medizinisch-wissenschaftliche Studienlage unzureichend sei.

Auswahl Primärstudien

Bei den Primärstudien handelt es sich um Erfahrungsberichte und einzelne Fallbeschreibungen, mit denen keine validen Aussagen zum Nutzen der Rheopherese oder anderer Hämaphereseverfahren möglich sind.

Ausführliche Einzelauswertungen siehe Anhang 32.25.

25.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Nach detaillierter Beratung anhand der Unterlagen und deren Auswertung kommt der Ausschuss zu der einvernehmlichen Auffassung, dass der Nutzen der Rheopherese bei dieser Indikation vor dem Hintergrund der ungenügenden Datenlage nicht als belegt gelten kann. Eine Aufnahme in die vertragsärztliche Versorgung wird abgelehnt.

26. Bullöses Pemphigoid/Pemphigus Vulgaris

26.1. Hintergrund

Krankheitsbild, Epidemiologie, Diagnostik und Therapie

Unter den Bezeichnungen „Pemphigoid“ und „Pemphigus vulgaris“ werden Immunerkrankungen unterschiedlicher Pathogenese differenziert, die mit einer intraepithelialen Blasenbildung einhergehen („bullöse Autoimmundermatosen“).

Es handelt sich um seltene, potentiell lebensbedrohliche Erkrankungen mit Häufung in unterschiedlichen Altersgruppen, bei denen es zu einer Zerstörung von Haut und Schleimhäuten kommt. Die Titer zirkulierende Autoantikörper korrelieren mit dem Krankheitsverlauf. Die Differentialdiagnostik erfolgt klinisch und durch den spezifischen Nachweis der Antikörper.

Therapieansätze

Standardtherapie: medikamentöse Immunsuppression; Immunglobuline i.v.

In den USA bei klinisch progredienten Verläufen auch Plasmapherese (laut Angaben der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, DGTI)

26.2. Auswertung der Unterlagen

In den eingereichten Stellungnahmen fand sich keine mit Nutznachweis belegte Empfehlung zur Anwendung der selektiven (Immunapheresen) bei diesen Erkrankungen.

Die Indikation wurde dennoch auf Bitten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen kurzfristig in die Beratungen einbezogen. Der MDS verwies hierzu auf die sozialgerichtliche Verhandlung eines Einzelfalles und legte die in Anhang 32.26 aufgelistete Literatur vor. Die Unterlagen bestehen aus Artikeln zur Pathophysiologie, Übersichtsartikeln und einem Bericht über eine Fallserie von 5 Patienten. Die Verfasser dieser Publikation halten selbst eine kontrollierte Studie für erforderlich, um die *effektivness* der Therapie zu belegen.

Der Ausschuss sieht die Unterlagen insgesamt als völlig unzureichend an, um den therapeutischen Nutzen der hier beratenen selektiven Immunapheresen bei dieser Indikation zu bestätigen.

26.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Nach Beratung der Unterlagen und ihrer Auswertung kommt der Ausschuss zu der einvernehmlichen Auffassung, dass der Nutzen der hier beratenen selektiven Verfahren der therapeutischen Apherese bei dieser Indikation vor dem Hintergrund der ungenügenden Datenlage nicht als belegt gelten kann. Eine Aufnahme in die vertragsärztliche Versorgung wird abgelehnt.

27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien

Vorbemerkung:

Der Ausschuss hatte zunächst die Beratung der LDL-Apherese in folgende 4 Teilindikationen gegliedert:

1. Schwere familiäre Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung (Typ IIa) und andere schwere therapierefraktäre Hypercholesterinämien
2. Schwere isolierte Lipoprotein(a)-Erhöhung
3. Sekundärprävention der Koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung
4. Verringerung des Risikos für Graft-Vessel-Disease bzw. für die Koronare Herzerkrankung nach Herzoperation (Transplantatvaskulopathie)

In diesem Kapitel 27 sind die Indikationen 1 und 3 abgehandelt.

27.1. Hintergrund: Zur LDL-Apherese allgemein

Angewendete LDL-Aphereseverfahren, deren Charakteristika und Indikationsbereiche

In Deutschland werden gegenwärtig fünf verschiedenen Verfahren der LDL-Apherese zur Senkung des LDL-Spiegels im Blut mit folgenden Charakteristika durchgeführt. Alle Verfahren sind nach dem Medizinprodukte-Gesetz zugelassen:

- 1. Adsorption an Dextransulfat (Liposorber[®], Kanegafuchi, Osaka, Japan, Vertrieb Fa. Gambro)**

Bei der Adsorption an Dextransulfat binden die positiv geladenen Apolipoprotein B-Anteile von Lipoproteinen niedriger (LDL) und sehr niedriger Dichte (VLDL) und von Lipoprotein(a) an die negativ geladenen Moleküle des auf einer Säule an Zellulose gebundenen Dextransulfats. Hierdurch werden vorwiegend die genannten Lipoproteine und zu einem geringeren Anteil auch andere positiv geladene Moleküle wie Fibrinogen, IgG, IgM und Albumin aus dem Blut entfernt. Die Dextransulfat-Säulen sind nach Regeneration mehrfach verwendbar.

- 2. Lipidfiltration/ Membran-Differential-Filtration (MDF)/ Doppelmembranfiltration/ Doppelfiltrations-Plasmapherese/ Kaskadenfiltration (ASAI, Japan, Vertrieb Diamed, Köln)**

Bei der in Japan entwickelten Membran-Differential-Filtration (MDF), die auch als Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP) bezeichnet wird, werden hochmolekulare Plasmabestandteile mit einem Durchmesser von etwa 25 bis 40 nm an einem Lipidfilter zurückgehalten, während andere Proteine und Substanzen ungehindert durchtreten können. Nach Trennung der humoralen und zellulären Bestandteile des Blutes (Primärseparation) werden die Letzteren dem Patienten unmittelbar wieder zuge-

führt. Das Plasma wird nach Durchtritt durch den Lipidfilter dem Patienten gereinigt wieder zurückgegeben. Die eingesetzten Lipidfilter im Hinblick auf eine Verbesserung der Trenncharakteristik weiterentwickelt. Ziel dieser Weiterentwicklung war insbesondere die Verringerung der Entfernung von HDL und Immunglobulinen. Bei der sogenannten Lipidfiltration handelt es sich um eine technische Weiterentwicklung der Membran-Differential-Filtration.

3. Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation H.E.L.P.[®]-Verfahren (B. Braun, Melsungen)

Bei der Heparin-induzierten extrakorporalen LDL-Präzipitation nach dem H.E.L.P.[®]-Verfahren wird die Tatsache ausgenutzt, dass bei einer Erniedrigung des pH-Wertes die positive Ladung der Apolipoprotein B-Anteile von Lipoproteinen zunimmt und bei Zugabe von negativ geladenem Heparin große LDL-Heparin-Fibrinogen-Komplexe entstehen, die präzipitieren und mit einem Polycarbonatfilter zurückgehalten werden können. Nach Entfernung des Heparins und anderer zugegebener Reagenzien und Ausgleich des physiologischen pH-Wertes wird das vom LDL gereinigte Plasma zusammen mit den im Rahmen der Plasma-Primärseparation entfernten zellulären Blutbestandteilen dem Patienten wieder zurückgegeben. Mit dem H.E.L.P.[®]-Verfahren werden vor allem LDL, Fibrinogen, CRP und Lp(a) entfernt, der Anteil der entfernten anderen Proteine ist deutlich geringer.

4. Immunadsorption (z.B. LDL-Therasorb[®], Fa. PlasmaSelect, Teterow)

Bei der Immunadsorption wird die Entfernung des LDL und anderer Lipoproteine durch kovalent an Sepharose gebundene Antikörper gegen Apolipoprotein B erreicht, die aus dem Plasma immunisierter Schafe gewonnen werden. Die verwendeten Säulen sind regenerierbar.

5. Direkte Adsorption von Lipiden aus Vollblut (DALI[®]) (Fa. Fresenius: HemoCare Adsorber Technology GmbH, Oberursel)

Bei der DALI[®] wird das Blut nach der venösen Entnahme antikoaguliert und direkt über einen selektiven Adsorber geleitet. Das Adsorber-Material besteht aus kleinen Polyacrylamid-Kügelchen mit definiertem Durchmesser, die an Polyacrylsäure gebunden ist. Das positiv geladene Apo B 100 der Lipoproteine wird nach Diffusion in die Hohlräume in Gegenwart eines Polyanions elektrostatisch an das Adsorbermaterial gebunden. Durch die geringe Größe der Poren der Trägermatrix wird erreicht, dass lediglich Blutplasma eindringen kann und zelluläre Bestandteile ungehindert vorbeifließen. Die hohe Gesamtoberfläche, die in den Hohlräumen für die Adsorption zur Verfügung steht, schafft ausreichend Kontaktmöglichkeiten für Apolipoprotein B-haltige Moleküle.

Die mittleren Protein-Eliminationsraten der LDL-Aphereseverfahren (d.h. in der Literatur angegebene prozentuale Absenkung der Ausgangswerte direkt nach der LDL-Apherese bei der Behandlung des einfachen Plasmavolumens) sind in der folgenden Übersicht dargestellt:

| | Verfahren | MDF | (Lipidfiltration) | HELP | DALI | DSA = Dextran-sulfat | IA= Immunadsorption |
|--|------------|--|-------------------|---|-------------------------|------------------------------|---|
| Referenz | | Donner 1996, Godehart 1993, Hummelsheim 1993 | Julius 2001 | Eisenhauer 1986, Park 1998, Richter 1999, Schumann 1996 | Bosch 1997, Jansen 2000 | Richter 1999, Schulzeck 1992 | Banyai 1998, Hummelsheim 1993, Richter 1999, Schaumann 1996 |
| Mittlere Absenkungsrate vor/nach Apherese | LDL-Chol. | 56-61 % | 61 % | 55-60 % | 45-67 % | 65-72 % | 62-69 % |
| | HDL-Chol. | 26-43 % | 6 % | 5-17 % | bis 6 % | 5-17 % | 9-15 % |
| | Lp(a) | 58-66 % | 61 % | 46-68 % | 28-59 % | bis 49 % | 51-70 % |
| | Fibrinogen | 52-55 % | 42 % | 51-58 % | bis 13 % | bis 36 % | bis 15 % |
| | IgG | 14-32 % | 14 % | bis 16 % | bis 15 % | bis 11 % | bis 25 % |
| | IgM | bis 47 % | ? | bis 20 % | bis 16 % | bis 17 % | bis 32 % |
| | Albumin | 17-25 % | ? | 11-14 % | bis 6 % | bis 6 % | bis 15 % |

Die Behandlung der Familiären Hypercholesterinämie mittels Plasmapherese [Thompson GR 1975 und Thompson GR 1985] hatte eine unspezifische Verringerung von Plasmaproteinen einschließlich des HDL zur Folge und wird heute nicht mehr angewandt, da selektive LDL-Apheresen zur Verfügung stehen.

Die LDL-Apherese wird bei Hyperlipoproteinämien mit eindeutigem biochemischen Defekt wie der Familiären Hypercholesterinämie, bei anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien mit oder ohne bestehende koronare Herzerkrankung oder andere atherosklerotische Erkrankung, bei der gleichzeitig zur Hypercholesterinämie bestehenden oder isolierten Erhöhung des Lipoprotein(a), bei Erhöhung bestimmter Blutparameter wie Fibrinogen und zur Prävention und Therapie atherosklerotischer Prozesse im transplantierten Organ (Transplantatvaskulopathie) diskutiert.

Im Einzelnen werden in Stellungnahmen, von Herstellern und in klinischen Studien folgende Indikationen für den Einsatz von LDL-Aphereseverfahren angegeben:

1. Schwere Familiäre Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und andere schwere therapierefraktäre Hypercholesterinämien (*Anmerkung: wird in diesem Kapitel dargestellt*)
2. Schwere isolierte Lipoprotein(a)-Erhöhung (Hyper-Lp(a)ämie) (*Anmerkung: wird in Kapitel 28 dargestellt*)
3. Sekundärprävention der Koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung (*Anmerkung: wird ebenfalls in diesem Kapitel dargestellt*)

4. Prävention und Therapie der Transplantatvaskulopathie (*Anmerkung: wird in Kapitel 30 dargestellt*)

27.2. Hintergrund: Zur Familiären Hypercholesterinämie und anderen Formen der Hypercholesterinämie

Fettstoffwechselstörungen

Bedeutung der Fettstoffwechselstörungen

Cholesterin und Triglyzeride bilden zusammen die Gruppe der Lipide. Die wichtigsten Lipide im Blut liegen an Proteine gebunden vor. Man unterscheidet 4 Lipoproteintypen [Beers MH 2000; MSD-Manual]:

- Chylomikronen
- Lipoproteine sehr geringer Dichte (VLDL; prä- β -Lipoproteine)
- Lipoproteine geringer Dichte (LDL; β -Lipoproteine)
- Lipoproteine hoher Dichte (HDL; α -Lipoproteine)

Hyperlipidämien (Hyperlipoproteinämien Typ I bis Typ V) werden als Fettstoffwechselstörungen international nach Fredrickson eingeteilt [Fredrickson DS 1993]. Diese Einteilung basiert auf dem Phänotyp, d.h. dem Muster der verschiedenen Lipoproteine in der Elektrophorese und berücksichtigt nicht die Ätiologie oder Genetik:

| Typen-Muster | I | Ila | Ilb | III | IV | V | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|--|--|
| Synonyma | Fettinduzierte Hypertriglyceridämie | Hypercholesterinämie | gemischte Hyperlipidämie | broad-B-disease | endogene Hypertriglyceridämie | endogen-exogene Hypertriglyceridämie | |
| Aspekt Nüchternserum | aufrahmend, darunter klar | klar | leicht trüb | trüb | trüb | trüb (aufrahmend) | |
| Cholesterin | normal | erhöht | erhöht | erhöht | normal oder erhöht | normal oder erhöht | |
| Triglyceride | erhöht | normal | erhöht | erhöht | erhöht | erhöht | |
| LDL-Cholesterin | erniedrigt | erhöht | erhöht | normal bis erhöht | normal | normal bis erniedrigt | |
| HDL-Cholesterin | erniedrigt | oft erniedrigt | oft erniedrigt | oft erniedrigt | oft erniedrigt | oft erniedrigt | |
| Lipoprotein-Elektrophorese | + α praeβ β Chylo - | | | | | | |
| Biochemischer Defekt | Lipoprotein-Lipase-Mangel | u.a. LDL-Rezeptor-Mangel | ? | Apo E2-Homozygotie + HLP | ? | Abbau VLDL - LDL ? lipolytische Enzyme ? | |
| Vorkommen | sehr selten | etwa 10 % | etwa 15 % | < 5 % | etwa 70 % | < 5 % | |
| Xanthome | eruptiv | tendinös, tuberös | tendinös, tuberös | plan, tuberoeruptiv | tuberoeruptiv | tuberoeruptiv | |
| Arteriosklerose | - | +++ | +++ | +++ | ++ | + | |

Ursachen der Hypercholesterinämie können sein:

- Überproduktion von VLDL (Sekretion der Leber) bei Fettsucht, Alkoholgenuss, nephrotischem Syndrom, Diabetes mellitus, genetisch bedingt
- Vermehrter Abbau von VLDL zu LDL
- Gestörte LDL-Clearance (Leber- und andere Zelloberflächen): Strukturelle Defekte von ApoB, erniedrigte Anzahl oder abnorme Funktion der LDL-Rezeptoren aus genetischen oder diätetischen Gründen

Hyperlipidämien können das Ergebnis einer direkten Synthese- oder Abbaustörung von Lipoproteinen sein (*primäre* Hyperlipoproteinämien) und somit einen klaren biochemischen Defekt aufweisen. Andererseits können Hyperlipidämien *sekundär*, bei zugrundeliegender Erkrankung im metabolischen System oder bestimmten Hormonerkrankungen auftreten.

Die klinische Bedeutung der Hyperlipoproteinämien zeigt sich darin, dass die Erhöhung von bestimmten Lipoproteinen einen wichtigen Risikofaktor für einerseits die Atherosklerose und andererseits die Pankreatitis darstellt. Über die Begründung ei-

nes Zusammenhangs zwischen einer Erhöhung des Serum-LDL-Cholesterins und dem Atherosklerose- und KHK-Risiko hinaus konnte Mitte der 90er Jahre in großen Studien gezeigt werden, dass die medikamentöse Therapie mit bestimmten Statinen bei Patienten mit Hypercholesterinämie und KHK auch die Gesamtmortalität signifikant senkt [Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994]. Ergebnisse der Heart Protection Study [HPS Collaborative Group 2002] belegen jedoch, dass der Nutzen einer Statin-Therapie bei Patienten mit KHK, anderen arteriellen Verschlusskrankungen oder Diabetes vom individuellen Risikoprofil und nicht von den einzelnen Lipidwerten im Blut alleine abhängt.

Therapiemöglichkeiten allgemein bei Fettstoffwechselstörungen

Die Behandlung von Lipoprotein-Erhöhungen jeglicher Genese zielt primär auf eine Senkung der LDL-Cholesterinspiegel. In den meisten Fällen wird therapeutisch zunächst eine diätetische Therapie versucht. Die Reduktion der Aufnahme von Cholesterin und von gesättigten Nahrungsfetten und ein hoher Anteil von mehrfach ungesättigten pflanzlichen Ölen stehen im Vordergrund, da Cholesterin und gesättigte Nahrungsfette zu einer Suppression der hepatischen LDL-Rezeptoraktivität führen. Ebenso wichtig ist die Elimination anderer Risikofaktoren für die Atherosklerose wie Übergewicht, Rauchen, Bluthochdruck, Bewegungsmangel und Blutglucoseerhöhung.

Für die medikamentöse Behandlung ist eine Reihe von lipidsenkenden Substanzen verfügbar, die entweder Gallensäuren im Darm binden und den enterohepatischen Kreislauf unterbrechen, die Produktion der Lipoproteine verringern oder deren Entfernung aus dem Plasma beschleunigen.

Colestyramin und **Colestipol** senken als Gallensäurebinder vor allem in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen die Anzahl der KHK-Ereignisse bei erhöhten Cholesterin-Werten. Die LDL-Werte werden durchschnittlich um ca. 15-30% gesenkt. **HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)** senken den LDL-Spiegel durch kompetitive Hemmung der Cholesterinsynthese und eine erhöhte LDL-Rezeptoraktivität, haben jedoch auch eine Reihe anderer (wie beispielsweise immunmodulativer, antioxidativer oder Makrophagen-modulierender) Wirkungen. **Niacin** hemmt die Triglyzeridbildung in der Leber und die Lipolyse in Adipozyten und erniedrigt die Synthese der VLDL. Die **Fibrinsäurederivate** steigern die Lipoproteinlipase und erhöhen den Katabolismus der VLDL und vermutlich auch die HDL-Synthese.

Im November 2002 wurden auch in Deutschland sogenannte Cholesterinabsorptionshemmer zugelassen, die die Aufnahme von Cholesterinen selektiver behindern und vor allem für bisher therapierefraktäre Patienten mit Hypercholesterinämie indiziert sind.

Eine gute Übersicht zum gegenwärtigen Stand der Therapie bietet folgende deutschsprachige, evidenzbasierte Veröffentlichung mit Leitliniencharakter:

Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Juli 1999

Zielwerte für LDL-Konzentrationen

Große epidemiologische Beobachtungsstudien haben eine kurvilineare Beziehung zwischen dem Plasma-Cholesterin-Spiegel und dem Risiko für eine KHK gefunden [Gotto AM 1999]. Klinische Studien (4S, CARE, LIPID, WOSCOP) haben außerdem nahegelegt, dass die Behandlung mit Statinen, die zu einer Verringerung der LDL-Spiegel führt, das Risiko für die koronare Herzerkrankung senkt. Aus diesen klinischen Studien wurden Gesamt-Cholesterin- und LDL-Zielwerte erarbeitet, die sich bei Patienten ohne und mit KHK unterscheiden. Dies bedeutet, dass bei LDL-Zielwerten u.a. folgende Faktoren berücksichtigt werden müssen:

- Gesamt-Cholesterin-Wert und HDL-Cholesterin
- Weitere klinische Risikofaktoren wie Vorliegen einer KHK und Vorliegen einer pAVK oder eines Diabetes mellitus, Bluthochdruck
- Geschlecht, Alter, familiäre Belastung, Raucherstatus etc.

Folgende Richtlinien zu LDL-Zielwerten sind derzeit von Bedeutung:

Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention 1998:

Bei Patienten mit bestehender KHK und Personen mit hohem KHK-Risiko (definiert als > 20% über 10 Jahre) Gesamtcholesterin von 190 mg/dl (5 mmol/l) und LDL von 115 mg/dl (3 mmol/l)

[Wood D <http://www.hbuk.co.uk/wbs/ehj/mainmenu.htm1998>].

United States National Cholesterol Education Program 2001:

LDL-Zielwert bei KHK von maximal 100 mg/dl, Beginn der medikamentösen cholesterinsenkenden Therapie, wenn LDL trotz maximaler diätetischer Therapie nicht unter 130 mg/dl gesenkt werden kann. [National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001]

Zum Krankheitsbild der Familiären Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung (Typ IIa) und anderer schwerer Hypercholesterinämien

Der Familiären Hypercholesterinämie (FH) liegen Mutationen im Gen für den LDL-Rezeptor oder für das Apolipoprotein B zugrunde [Goldstein JL et al. 2001], was zu hohen Plasma-Cholesterin-Spiegeln und im Zusammenspiel mit relevanten Risikofaktoren zu gehäuftem Auftreten von Xanthelasma, Xanthomen und Arcus juvenilis, von kardialen atherosklerotischen Erkrankungen wie Angina pectoris und Herzinfarkt, zerebrovaskulären Erkrankungen wie Schlaganfall und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit führt [Goldstein JL et al. 1995]. Das kardiovaskuläre Risiko muß jedoch immer im Kontext zu anderen Risikofaktoren betrachtet werden.

Pathogenetisch führt das nahezu vollständige (homozygote Form) oder teilweise Fehlen von LDL-Rezeptoren auf den Zellen zu einem gestörten LDL-Abbau und aufgrund fehlender Rückkopplungsschleifen auch zu erhöhter Produktion von LDL. Das

erhöhte LDL dringt verstärkt durch kleine Endothelläsionen und akkumuliert, nach Aufnahme in sogenannte Scavenger-Zellen in Gefäßwänden und im ganzen Körper. Zusammen mit einer gesteigerten Thrombozytenaggregation wird so das Wachstum atherosklerotischer Plaques begünstigt [Harrison's 2001].

Bei der **homozygoten** Form der Familiären Hypercholesterinämie mit einer Prävalenz von 1:1 000 000 [Richter WO 1995a], also ca. 80 Betroffenen in Deutschland, führt die Ablagerung von Lipiden im frühen Alter zu generalisierter Atherosklerose, da keine ausreichende LDL-Rezeptorfunktion vorliegt. Die Serum-Gesamtcholesterinwerte liegen unbehandelt bei 500-1200 mg/dl. Die Patienten versterben im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter meist am Myokardinfarkt oder Schlaganfall.

Bei der **heterozygoten** Form der FH mit einer Prävalenz von 1:500 [Richter WO 1995a] und ca. 160 000 Betroffenen in Deutschland trägt ebenfalls vor allem eine frühe und beschleunigte Atherosklerose der Koronargefäße zur Morbidität und Mortalität bei.

Die **Diagnose** der heterozygoten FH wird bei isolierter Erhöhung des Gesamt- oder LDL-Colesterins bei normalem Triglyzeridspiegel gestellt, durch das klinische Bild, die Familienanamnese, den molekulargenetischen Nachweise des LDL-Rezeptordefektes, KHK-Nachweis mittels bildgebender Verfahren und das Ansprechen auf Diät und medikamentöse Lipidsenkung gestellt. Bedeutsam ist die Abgrenzung anderer zum phänotypischen Bild der Typ IIa-Hyperlipoproteinämien führenden Fettstoffwechselstörungen und Erkrankungen: [Harrison's 2001].

Bei der FH ist der Serum-Cholesterinspiegel meist höher und tritt im Gegensatz zur häufigeren polygenen Hypercholesterinämie schon im Kindesalter auf. Bei einem Spiegel über 350 mg/dl ist eine FH wahrscheinlich. Unterhalb von 350 mg/dl weisen Sehnenxanthome auf ein FH hin, da diese bei anderen Formen der Hyperlipidämie selten sind.

Die meisten Träger der FH werden nicht oder erst nach dem ersten kardialen Ereignis diagnostiziert. In einem neueren HTA-Bericht des NHS in Großbritannien wird die aktive FH-Fallfindung auf klinischer und genetischer Basis bei Menschen ab 16 mit Familienmitgliedern, die FH-Träger sind, durch Screening als kosteneffektiv erachtet [Marks D et al. 2002].

Therapieansätze bei Familiärer Hypercholesterinämie und anderen schweren Hypercholesterinämien

Bei der homozygoten und heterozygoten Form der FH steht die Verzögerung bzw. Regression der Atherosklerose und die Vermeidung vorzeitig auftretender klinischer Endpunkte wie Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall und pAVK durch eine LDL-Senkung im Vordergrund. Der Zusammenhang zwischen LDL-Erhöhung und Atherosklerose ist epidemiologisch ausreichend belegt, ebenfalls die günstige Beeinflussung der Überlebenszeit durch medikamentöse Therapien, insbesondere Statine bei Patienten mit KHK [4 große Statinstudien 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994, WOSCOPS: Shepherd J et al. 1995, LIPID: The Lipid Study Group 1995 und HPS: Collins R 2002].

Für die Existenz einer (kurvi-)linearen Beziehung zwischen dem LDL-Spiegel und der kardiovaskulären Ereignisrate gibt es deutliche Hinweise aus Kohortenstudien [Stamler J et al. 1986], wobei das Koronarrisiko stärker durch eine gleichartige LDL-Senkung

im hohen Bereich (Ausgangswert 200 mg/dl) als im niedrigen Bereich (Ausgangswert 130 mg/dl) gesenkt wird [Cullen P et al. 1997].

Aus diesen Kohortenstudien alleine konnte jedoch nicht abgeleitet werden, dass das *Ausmaß* der LDL-Senkung mit Statinen oder LDL-Apherese in gleicher Art das Risiko für kardiale Endpunkte senkt. Mögliche Confounder können lediglich in randomisierten und kontrollierten Interventionsstudien mit klinischen Endpunkten ausgeschlossen werden.

Die Behandlungsoptionen und Standardtherapien bei der Familiären Hypercholesterinämie sind Statine, Resine und diätetische Maßnahmen. Die Zahl der medikamentös therapierefraktären heterozygoten FH-Patienten wird auf 1600 bis 3200 (1-2% aller heterozygoten FH-Patienten) geschätzt [Cremer P 1992].

Zur Validität der Outcomeparameter bei der LDL-Apherese

Zur Beurteilung der wissenschaftlichen Literatur zur LDL-Apherese ist es von zentraler Bedeutung zu entscheiden, welche Outcome-Parameter in klinischen Studien zur Beurteilung des Nutzens der LDL-Apherese sinnvoll sind.

Nach neueren Veröffentlichungen, z.B. der Heart Protection Study (Heart Protection Study [HPS Collaborative Group 2002]), können die von der *Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention* und vom *United States National Cholesterol Education Program* geforderten LDL-Zielwerte nicht ohne weiteres auf eine LDL-Senkung mittels LDL-Apherese übertragen werden können, da sie aus epidemiologischen Studien und den großen Statin-Studien generiert wurden. Bevor keine eindeutige Korrelation von mittels LDL-Apherese gesenkten LDL-Werten mit definierten klinischen Endpunkten bei den jeweiligen Indikationen vorliegt, kann von der Evidenz der Risikoreduktion durch statinvermittelte LDL-Senkung nicht ohne weiteres auf eine gleichartige Risikoreduktion durch LDL-Senkung mittels Apherese geschlossen werden. Das Vorliegen von LDL-Richtwerten entbindet die LDL-Apherese nicht von der Erfordernis vergleichender klinischer Studien zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit.

In vielen Studien werden Auswirkungen lipidsenkender Therapien auf einzelne Lipoproteinfraktionen untersucht. Wichtige und für die Therapie möglicherweise bedeutsame Auswirkungen auf das Zusammenspiel aller Lipoproteinfraktionen und anderer Blutbestandteile werden nicht erfasst.

Die direkte Darstellung der Atherosklerose mittels Koronarangiographie ist als Outcome-Parameter in Studien nicht ausreichend valide, da sie nicht eindeutig mit den klinischen Endpunkten korreliert. Auch die Validität der quantitativen Angiographie (QCA) zur Identifikation früher Stadien, aber auch einer fortgeschrittenen Erkrankung der Gefäßwände, ist bei fehlender Obstruktion des Lumens beschränkt [Crouse JR, Thompson CJ. 1993; Azen SP]. Insbesondere kann die Angiographie nicht die für Herzinfarkte bedeutsamen instabilen Plaques darstellen. Auch traten Koronarereignisse oft an jenen Stellen der Koronargefäße auf, die keine höhergradigen Stenosen zeigten. Daher ist der angiographische Schweregrad kein valider Prädiktor für das Risiko von

Koronarereignissen. Die klinische Relevanz einer quantitativen Darstellung der Gefäßwanddicke mittels B-mode-Ultraschall ist bisher ebenso wenig nachgewiesen. Eine Reihe von großen Interventionsstudien liegt vor, in denen die Verringerung klinischer Ereignisse durch medikamentöse lipidsenkende Therapie gezeigt wurde: In der 4S-Studie konnte die Wirksamkeit der medikamentösen lipidsenkenden Therapie mit Simvastatin zur Verhinderung akuter koronarer Syndrome bei Patienten mit bestehender KHK gezeigt werden. Bei 35- bis 70jährigen Männern und Frauen mit einer Vorgeschichte von Angina pectoris oder Herzinfarkt und einem durchschnittlichen Gesamt-Cholesterin von 261 mg/dl bzw. LDL-Cholesterin von 188 mg/dl wurde durch Simvastatin das LDL um 35% auf durchschnittlich 120 mg/dl und die Triglyzeride um 10% gesenkt und das HDL-Cholesterin um 8% erhöht. Es konnte eine Reduktion der Gesamtmortalität um 30% gezeigt werden [Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) 1994].

In der LIPID-Studie wurde bei einer LDL-Senkung mittels Pravastatin um 24% eine Reduktion kardialer Ereignisse um 25% bis 30% erreicht und die Gesamtmortalität um 23% gesenkt [LIPID Study Group 1998].

In der West of Scotland Coronary Prevention Study Group wurden eine Senkung der LDL-Werte um 26% und Erhöhung der HDL-Werte um 5% erreicht, das Auftreten nichttödlicher Herzinfarkte und koronarbedingte Todesfälle konnten um 31% gesenkt werden [The WOSCOPS Study Group 1997 und Sheperd J 1995].

Es ist davon auszugehen, dass für die Wirkung der Statin-Therapie auf kardiale Endpunkte noch andere Faktoren neben der LDL-Senkung verantwortlich sind, da eine eindeutige Korrelation der Höhe der Reduktion der LDL-Werte mit den kardialen Endpunkten nicht nachgewiesen werden konnte (Heart Protection Study [HPS Collaborative Group 2002]).

Da sich diese Hinweise auf klinische Auswirkungen der Statine, die über eine reine LDL-Senkung hinausgehen, erhärtet haben, und die positiven Auswirkungen der Statinabgabe nicht mit der LDL-Senkungsrate korrelieren, kann die positive Statinwirkung nicht alleine mit einer LDL-Reduktion gleichgesetzt werden.

Um die Wirksamkeit der LDL-Apherese bei den entsprechenden Indikationen nachzuweisen, sind in der Regel Studien mit klinischen Endpunkten bei den entsprechenden Indikationen erforderlich. Wenn Studien mit Surrogatparametern (wie die Höhe der LDL-Senkung oder angiographische und funktionelle Untersuchungen) vorliegen, müsste eine eindeutige und valide kausale Beziehung zwischen dem Surrogatparameter und dem klinischen Endpunkt bestehen. Außerdem muss sichergestellt sein, dass keine bedeutenden Auswirkungen der Intervention auf das Outcome auftreten, die nicht vom Surrogatparameter vermittelt werden [Guyatt, User's Guide to the Medical Literature 2001, S. 396].

Obleich eine Vergleichbarkeit von Statinen, die ähnliche Cholesterin-senkende Eigenschaften besitzen, aufgrund großer Untersuchungen, die sowohl Surrogatparameter als auch klinische Endpunkte benutzten, vorliegt, der patienten-relevante Outcome bei verschiedenen Statinen mit gleicher LDL-senkender Wirkung als annähernd gleich angenommen werden kann, können die Ergebnisse nicht auf andere lipidsenkende Medikamente übertragen werden, da diese zwar die Inzidenz der Myokardinfarkte senken, das Mortalitätsrisiko aufgrund anderer Ursachen jedoch erhö-

hen können [Bucher HC et al. 1999, Muldoon MF et al. 1990, Smith GD et al. 1993]. Daher kann insbesondere für die invasive und eine Reihe von Organsystemen beeinflussende LDL-Apherese keine direkte Übertragbarkeit der Ergebnisse der Statin-Studien angenommen werden. Für den Wirksamkeitsnachweis reicht der LDL-senkende Effekt der LDL-Apherese nicht aus. Auch Studien zu Surrogatparametern müssen durch klinische Endpunkt-Studien ergänzt werden. Dies zeigen auch die Ergebnisse der großen klinischen Endpunkt-Studien, die darauf hinweisen, dass der angiographische Schweregrad kein ausreichend guter Prädiktor für das Risiko von Koronarerignissen ist.

Insbesondere die Koronarangiographie hat nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

Zur Validität der quantitativen Koronarangiographie (QCA) liegt folgende wichtige Studie vor:

Azen SP et al. 1996 Circulation

Hintergrund :

Zugrunde liegt die Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study. 162 Patienten mit vorherigem Koronararterien-Bypass wurden in 2 Behandlungsgruppen randomisiert (Colestipol/Niacin plus Diät versus Placebo plus Diät).

Outcome-Parameter war die Veränderung der Atherosklerose 2 Jahre nach Therapiebeginn und im jährlichen Abstand (durchschnittlich 7 Jahre lang). Die Beurteilung erfolgte im Konsens (maskiert) mittels der Surrogatparameter Durchschnittliche Veränderung des prozentualen Stenosedurchmessers und minimaler Lumendurchmesser in der quantitativen koronarangiographischen (QCA) Beurteilung.

Eine Korrelation dieser Ergebnisse mit klinischen Endpunkten: Erfordernis einer Revascularisation, nicht-tödlicher akuter Myokardinfarkt, kardial bedingter Tod wurde unternommen.

Ergebnis:

Das Risiko eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts oder eines kardial bedingten Todes korrelierte nicht signifikant mit mittels QCA erhobenen Befunden neuer Läsionen nativer Arterien, neuer Läsionen in Bypass-Grafts, neuer totaler Verschlüsse oder einer Progression von milden/moderaten Läsionen (< 50%ige Stenosen).

Das Risiko jeglichen kardialen Endpunktes korrelierte lediglich signifikant mit mittels QCA erhobenen Befunden neuer Läsionen ($p < 0,01$) und neuer Läsionen in Bypass-Grafts ($p < 0,02$). Alle anderen mittels QCA erhobenen Befunde, d.h. auch die Progression von Läsionen/ Stenosen korrelierte nicht signifikant mit kardialen Endpunkten.

Kommentar:

Es waren lediglich Patienten mit Zustand nach Bypass-Operation Teilnehmer. Entgegen der Schlussfolgerung der Autoren konnte nicht nachgewiesen werden, dass Patienten mit stärkerer Progression koronarer Stenosen ein signifikant höheres Risiko für zukünftige kardiale Ereignisse haben. Die mittels QCA ermittelte Progression von Stenosen als wesentlichen Outcome-Parameter zu verwenden, erscheint nicht gerechtfertigt.

Zusammenfassung zu Outcome-Parametern in der Evaluatiuon der LDL-Apherese

Hieraus ergibt sich folgende aufsteigende **Hierarchie der Outcome-Parameter**:

- LDL-Senkung und –Spiegel
- Morphologische (Angiographie) und funktionelle (Belastungs-EKG) Surrogat-Parameter
- Klinische Endpunkte (Morbidität: Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, pAVK und Mortalität) und Lebensqualität

Ein bestimmter Schwellenwert, auf den das LDL gesenkt werden sollte, bis zu dem eine relevante Verbesserung klinischer Outcomes zu erreichen ist, ist nicht wissenschaftlich belegt.

Aus Veränderungen der Morphologie atherosklerotischer Befunde kann nicht zuverlässig auf eine relevante Verbesserung klinischer Outcomes geschlossen werden.

Daraus ergibt sich, dass zur validen Beurteilung der Auswirkungen einer LDL-Apherese Studien mit klinischen Endpunkten als Outcome-Parameter notwendig sind.

27.3. Auswertung der Unterlagen

Stellungnahmen zur LDL-Apherese bei Fettstoffwechselstörungen und atherosklerotischen Erkrankungen

Insgesamt äußern sich primär 9 Stellungnahmen zur LDL-Apherese.

Frau Prof. Steinhagen-Thiessen, Berlin

Es lägen eine Reihe gut dokumentierter Kasuistiken zum klinischen Nutzen der Lp(a)-Elimination bei KHK vor. Kontrollierte, randomisierte, prospektive klinische Studien würden praktisch vollständig fehlen. Sie seien aufgrund der geringen Zahl der betroffenen Patienten schwierig zu realisieren. Eine extrakorporale Lp(a)-Elimination sollte bei Patienten mit ausgeprägter Koronarerkrankung, isolierter Lp(a)-Erhöhung und Fehlen anderer modifizierbarer Risikofaktoren und bei Patienten mit Progression der KHK und ausgeprägter Plasma-Lp(a)-Erhöhung zusätzlich zu anderen Risikofaktoren durchgeführt werden.

Deutsches Hämapherese-Zentrum, Prof. Borberg, Köln

Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie und in seltenen Fällen solche mit Familiärem Apolipoprotein B 100, die nicht ausreichend medikamentös und diätetisch behandelt werden können, bedürfen der LDL-Absenkung durch extrakorporale Verfahren.

Prof. Seidel, München

Eine LDL-Apherese sei indiziert bei Patienten mit wissenschaftlich und klinisch begründeten Risikofaktoren der Atherosklerose (LDL, Lp(a), Fibrinogen, C-reaktives

Protein) ausschließlich bei Therapieversagen unter diätetischer und medikamentöser Therapie. Eine Notwendigkeit für eine H.E.L.P.-LDL-Apherese sei in ca. 5% aller KHK-Patienten zu sehen.

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie, Prof. Kühn

Die frühzeitige und regelmäßig einsetzende LDL-Apherese sei zurzeit die einzige therapeutische Möglichkeit, bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie homozygoter Ausprägung das LDL-Cholesterin effektiv zu senken und die Prognose im Sinne einer Primärprävention zu verbessern. Bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie heterozygoter Ausprägung stellt die LDL-Apherese nach Ausschöpfung aller konservativen lipidsenkenden Therapien eine additiv einzusetzende Behandlungsmethode dar.

Dr. Gittinger, Duisburg

Die Durchführung einer multizentrischen klinischen Studie zur LDL-Elimination durch Apherese plus Statine gegen Statin alleine sei vordringlich, sofern es sich um nicht-homozygote, stabile Patient/innen handelt, da es keine Studie gebe, die den Vorteil der LDL-Elimination durch Apherese belege, seitdem die Statine eingeführt seien.

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga e.v.), Prof. Schwandt

Eine Indikation zur LDL-Apheresebehandlung bestehe

- bei Patienten mit homozygoter FH ohne Einschränkungen,
- bei Patienten mit einer klinisch und in einem etablierten bildgebenden Verfahren gesicherten KHK, bei denen die LDL-Konzentration durch eine dokumentierte und allgemein anerkannte diätetische sowie maximal medikamentöse Therapie in mindestens 3 Monaten nicht unter 130 mg/dl gesenkt werden könne und
- bei Patienten mit progredientem Verlauf einer klinisch und in einem etablierten bildgebenden Verfahren gesicherten KHK und mehrfach nachgewiesener Serum-Lp(a)-Konzentration > 60 mg/dl auch wenn die LDL-Konzentrationen unter 130 mg/dl liegen.

Herzzentrum Duisburg, Dr. Braun

Eine Senkung des LDL-Cholesterins sei eindeutig mit einer Verbesserung der Prognose der Graftvaskulopathie verbunden. In Fällen, in denen eine Statin-Therapie nicht adäquat durchführbar ist, kann die LDL-Absenkung durch eine LDL-Apherese erzielt werden.

Apherese Forschungs-Institut, PD Dr. R. Klingel, Köln

Im Rahmen der Primärprävention sei die LDL-Apherese für die homozygote Form der FH die einzige lebensverlängernde Maßnahme. Zur Sekundärprävention sei die Lipid-Apherese speziell für Patienten mit FH und hohem Atheroskleroserisiko geeignet.

Bundesverband Medizintechnologie e.V. (u.a. für die Fa. Fresenius)

Indikationen für die LDL-Apherese seien homozygote FH mit den für diese Patienten typischen LDL-Werten > 500 mg/dl, heterozygote FH und die pathologische Erhöhung des Lp(a) > 60 mg/dl. Außer bei der homozygoten FH seien eine manifeste atherosklerotische Gefäßveränderung bzw. eine schwere KHK Voraussetzung. Die Lipidapherese diene hier ausschließlich der Sekundärprävention nach Diät und ma-

ximaler medikamentöser Therapie. Studien zum Nutzen der LDL-Apherese sind der Evidenzklasse B zuzuordnen.

(Die Fa. Fresenius hat mit Datum 5.3.2003 nochmals eine separate Stellungnahme nachgereicht, in der die Befürwortung der LDL-Apherese wiederholt wird.)

Übersichtsarbeiten/ Meta-Analysen

Zu Cholesterinwerten und Cholesterinsenkung sind folgende Übersichtsarbeiten zu erwähnen:

Gotto AM, Jr., Grundy SM. Lowering LDL cholesterol: questions from recent meta-analyses and subset analyses of clinical trial data. *Issues from the Interdisciplinary Council on Reducing the Risk for Coronary Heart Disease, ninth Council meeting. Circulation* 1999; 99(8):E1-E7.

National Cholesterol Education Program (NCEP). Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001; 285(19):2486-2497.

Waters DD. Are we aggressive enough in lowering cholesterol? *Am J Cardiol* 2001; 88(4 Suppl):10F-15F.

Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention [see comments]. *Atherosclerosis* 1998; 140(2):199-270.

Übersichtsarbeiten zur therapeutischen Wirksamkeit der LDL-Apherese

Lane DM, Bricker LA, Schuff-Werner P. The role of LDL Apheresis in lipid lowering therapy for hyperlipidemic patients: *Current Opinion in Cardiovascular, Pulmonary and Renal Investigational Drugs.* 2000; 2(3):216-218.

Vella A, Pineda AA, O'Brien T. Low-density lipoprotein apheresis for the treatment of refractory hyperlipidemia. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(10):1039-1046.

Ziel und Methode: Nicht systematisches Review zur Rolle der LDL-Apherese in der Behandlung von Lipiderkrankungen und der verfügbaren Evidenz, die deren Einsatz in der klinischen Praxis unterstützt. Darstellung des Krankheitsbilds der Familiären Hypercholesterinämie, der Therapieoptionen, der LDL-Apherese-Systeme, der Therapierationale und der Evidenzlage.

Ergebnisse: Darstellung der Ergebnisse der deutschen HELP-LDL-Apherese-Studie, der LDL apheresis regression study, der deutschen multizentrischen LDL Apherese-Studie, der FH regression study, der LDL apheresis atherosclerosis regression study und einzelner Primärstudien.

Es besteht Unklarheit, ob die LDL-Apherese tatsächlich den Outcome von Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie (hetero- oder homozygot) verbessert. Der Mangel an Outcome-Daten sei den logistischen Schwierigkeiten bei der Durchführung von Studien mit ausreichender statistischer Power zuzuschreiben. Eine Verblindung

sei aufgrund der Natur der Intervention nicht möglich. Die Ergebnisse der vorliegenden Studien seien aber beeindruckend verglichen mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung mit schwerer unbehandelter Hypercholesterinämie. Die Verhinderung eines Fortschreitens selbst sei ein positives Outcome und nicht nur die Regression atherosklerotischer Läsionen.

Bei medikamentös therapieresistenten FH-Patienten wird die LDL-Apherese als zusätzliche Therapie empfohlen. Die Reviewer berufen sich auf die Richtlinien zur Senkung von LDL-Spiegeln unter 100 mg/dl bei Vorliegen von Risikofaktoren zur Sekundärprävention.

Bewertung: Zum Nachweis der präventiven stenoseverhindernden oder – stabilisierenden Wirksamkeit der LDL-Apherese führen die Reviewer Studien an, die sie selbst als mit schweren methodischen Mängeln behaftet betrachten. Der Nutzen der LDL-Apherese wird daher insbesondere an der LDL-senkenden Wirkung festgemacht, ohne auf wissenschaftlich solide Nachweise positiver patientenrelevanter Outcomes, die keine Surrogatparameter darstellen, bei Anwendung dieser Methode selbst verweisen zu können.

HTA-Berichte

NHS: *Screening for hypercholesterolaemia versus case finding for familial hypercholesterolaemia. A systematic review and cost-effectiveness analysis. 2001*

In diesem Review wurde der therapeutische Nutzen der LDL-Apherese nicht evaluiert.

Blue Cross Blue Shield Technology Evaluation Center, TEC Evaluation. "Lipid apheresis in the treatment of severe, refractory hypercholesterolemia." *May 1999; 14(3): 1-25.*

Ziel und Methode: Systematisches Review der verfügbaren Literatur zur Wirksamkeit der LDL-Apherese

Ergebnisse:

1. Es gibt keine direkten Nachweise der Wirksamkeit der LDL-Apherese bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse
2. Die LDL-Apherese senkt bei Patienten mit therapierefraktärer Hypercholesterinämie nachgewiesenermaßen (3 RCTs) den Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel stärker als Medikamente alleine
3. Es gibt keine konsistenten Nachweise, dass die LDL-Apherese morphologische Veränderungen der Gefäße reduziert oder den Blutfluss in erkrankten Gefäßen verbessert
4. Die LDL-Senkungsrate ist bei den nicht-randomisierten Studien ähnlich wie bei den RCTs
5. In unkontrollierten Studien schien die Cholesterinreduktion mit einer Nicht-Progression der Atherosklerose assoziiert
6. Vor dem Hintergrund der etablierten Assoziation zwischen dem LDL-Cholesterin und kardialen Ereignissen ist es wahrscheinlich, dass die LDL-Apherese bei Patienten mit therapierefraktärer FH die kardiovaskulären Ereignisse senkt
7. Die klinische Bedeutung der Senkung anderer Faktoren als LDL bleibt unklar

8. Es wird empfohlen, die LDL-Apherese bei LDL>300 mg/dl ohne bzw. LDL>200 mg/dl mit KHK trotz maximaler 6-wöchiger medikamentöser Therapie zu erstatten
9. Vor LDL-Apherese bei nicht-homozygoter Hypercholesterinämie muss eine maximale medizinische Therapie ausgeschöpft sein

Leitlinien

Evidenzbasierte Veröffentlichung mit Leitliniencharakter:

Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Juli 1999

Darüber hinaus konnten keine evidenzbasierten Leitlinien zur Therapie der FH oder der schweren Hypercholesterinämie identifiziert werden, in denen die LDL-Apherese erwähnt wird.

Gutachten der MDK-Gemeinschaft

MDK-Gutachten liegen für diese Methode und diese Indikation nicht vor.

Zulassungs- und Erstattungsstatus in anderen Gesundheitssystemen

In den USA besteht seitens der FDA für die HELP-Apherese und Liposorber LA-15 (Dextransulfat) die Zulassung mit der Indikation Hypercholesterinämie.

Medicare, USA:

Auf der Basis der FDA-Zulassung für Liposorber LA-15 (Kaneka) und HELP wird die LDL-Apherese bei folgenden Indikationen erstattet:

- Schwere, therapierefraktäre Hypercholesterinämie mit Familiärer Hypercholesterinämie *und*
 - Therapieversagen nach 6monatiger kontinuierlicher Behandlung mit maximal tolerierter medikamentöser Therapie (mindestens 2 Arzneimittelklassen lipidsenkender Medikamente: Gallensäuren, Statine, Fibrate, Niacinsäuren und diätetischer Therapie *und*
 - Heterozygote oder homozygote Familiäre Hypercholesterinämie mit LDL > 300 mg/dl oder
 - Heterozygote oder homozygote Familiäre Hypercholesterinämie mit LDL > 200 mg/dl und dokumentierte KHK (Myokardinfarkt, Bypass, PTCA, andere Revaskularisationen, progressive Angina pectoris im Stress-Test)

Alle anderen Indikationen werden als nicht medizinisch notwendig erachtet.

Die Erstattung unterliegt der Genehmigungspflicht, die nur bei Vorliegen der Indikationen und Angabe der Cholesterin-Werte des Patienten bis 1 Jahr vor der LDL-Apherese erteilt wird.

Schweiz:

- Die LDL-Apherese wird für die homozygote Familiäre Hypercholesterinämie, nicht jedoch für die heterozygote Familiäre Hypercholesterinämie erstattet.

Auswahl Primärstudien

Kriterien zur Auswahl der Primärstudien

Es wurden solche Primärstudien mit mindestens 10 Studienteilnehmern einzeln berücksichtigt, bei denen die LDL-Apherese möglichst prospektiv im Vergleich zu Standardtherapien unter kontrollierten Bedingungen untersucht wurde. Im wesentlichen wurden Studien mit klinischen Endpunkten einzeln ausgewertet, Studien, die relevante Surrogatparameter untersuchten, wurden ebenfalls berücksichtigt.

Die Auswertung zur Indikation Familiäre Hypercholesterinämie und andere Formen schwerer therapierefraktärer Hypercholesterinämien wurde zunächst nach Kriterien der *Best Evidence* unabhängig vom jeweiligen LDL-Apherese-Verfahren vorgenommen. Darüber hinaus erfolgte auch für jedes der 5 zugelassenen LDL-Apherese-Verfahren eine spezifische Durchsicht und Auswertung der Literatur.

Verfahrens-unabhängige Auswertung nach den Kriterien der Best Evidence

Die Studien, die einzeln ausgewertet wurden, sind in der folgenden Übersicht in ihrer Methodik und ihren Ergebnissen dargestellt.

Die ausführlichen Einzelauswertungen befinden sich im Anhang 32.27. Die folgende querformatige Tabelle gibt hierzu eine verkürzte, zusammenfassende Übersicht.

Übersicht der ausgewerteten Studien zur LDL-Apherese bei Familiärer Hypercholesterinämie und anderen schweren Hypercholesterinämien

| Autor(en) | Jahr | Studientyp/ n / Indikation | Drop out / follow-up | Verumgruppe | Vergleichsgruppe | Ergebnisparameter | Outcome / Signifikanz | Bemerkung |
|-------------------|--------------|--|---|--|--------------------------|---|--|---|
| Tatami, R. | 1992 LARS | Retrospektive Auswertung von Fallserien aus verschiedenen Zentren/ n=37, davon n=32 mit FH (7 homozygot, 25 heterozygot) | Entfällt/ zwischen 13 und 108 Monate | <i>Dextransulfat</i> (Liposorber LA -15) | Keine | Anderung der prozentualen Stenose im Vergleich zu Baseline um mindestens die dreifache Standardabweichung aller prozentualen Stenosen (11,2%) in Computer-Analyse (Koronarangiographie) oder mindestens 2 Standardabweichungen in der visuellen Analyse | Homozygote FH: Regression der Koronarstenosen 4/7, keine Veränderung 3/7 Heterozygote FH und andere: Regression der Koronarstenosen 10/30, keine Veränderung 15/30, Progression 5/30 | Retrospektive Auswertung, keine Kontrollgruppe. Die Studie kann lediglich zur Hypothesengenerierung dienen |
| Gordon, B.R. | 1992 | Multizentrisch, 4:1-randomisiert, einfach verblindet/ n=54 mit heterozygoter FH, n= 10 mit homozygoter FH | 10 Drop-outs, davon 9 FH/ Follow up 28 Wochen, davon 4 Wochen nach Therapieende | N=45 mit heterozygoter FH, n=10 mit homozygoter FH <i>Dextransulfat</i> (Liposorber LA -15) | N=9 mit heterozygoter FH | Verblindete Auswertung der Laborparameter Ergebnisparameter: Nur Rate der LDL- und Lp(a)-Senkung | Heterozygoten FH: Bei 40 heterozygoten FH-Patienten LDL-Senkung um 41%. In Kontrollgruppe (n=9) Erhöhung der durchschnittlichen zeitgewichteten LDL-Spiegel um 13%. Dieser Unterschied war signifikant Homozygote: Senkung des LDL um 42% | Studie zeigt gutes LDL-Eliminationsprofil des Liposorber-Systems (Surrogatparameter). Keine Aussage zu klinischen Outcomes möglich, da keine Endpunkte oder klinische Surrogatparameter beurteilt. |
| Waidner, T. | 1994 | Multizentrische prospektive, unkontrollierte Studie/ n=32 mit therapieresistenter FH, davon n=25, die die Studie beendet haben | 7 drop outs/ Follow up 3 Jahre | <i>Immunspezifische LDL-Apherese</i> (Anti-Apolipoprotein B-Antikörper auf Sepharosesäulen, Medicap) | Keine | Angiogramme: Regression, keine Veränderung, Progression von Stenosen auf der Basis von Konsensusentscheidungen | Keine signifikante Veränderung der Arbeitskapazität, hämodynamischer Parameter und der Stenosen, Regression bei 8, Progression bei 11 Stenosen | Deutliche methodische Mängel, Vergleich und Anwendung von Statinen fehlt, mehr Patienten zeigten eine Progression als eine Regression |
| Schuff-Werner, P. | 1994 | Offene prospektive unkontrollierte Studie/ n=51 mit KHK und LDL > 200 mg/dl | 18/ Follow up 2 Jahre | 2 Jahre lang <i>HELP</i> (Braun, Melsungen) | Keine | Stenosedurchmesser (quantitative Koronarangiogramme): Regression/ Progression bei </> 8%ige Veränderung der Stenose | Bei 16 Patienten Regression, bei 9 Pat. keine Veränderung, bei 9 Pat. Progression. Keine signifikante Veränderung des durchschnittlichen Ausmaßes der Stenosen aller Segmente pro Patient. | Keine Kontrollgruppe, das Kriterium für eine Verringerung der Stenose ist im Ergebnisteil anders (2%ige Verringerung) als in der Outcome-Definition (8%). Statine wurden nicht angewendet. Keine valide Wirksamkeitsbeurteilung möglich |

| Autor(en) | Jahr | Studientyp/ n / Indikation | Drop out / follow-up | Verumgruppe | Vergleichsgruppe | Ergebnisparameter | Outcome / Signifikanz | Bemerkung |
|--------------------------|--|---|--|---|--|--|--|---|
| Thompson, G. | 1995 | RCT ohne sham-Apherese/ n=39 mit Serumcholesterin > 8 mmol/l (309 mg/dl) und Abnormalitäten in Koronarsegmenten | 7 (davon 4 in Apherese-Gruppe) / 2 Jahre Follow-up | (n=20) <i>Dextransulfat</i> (Liposorber LA-15) 14 tägig plus 40 mg Simvastatin | (n=19) 40 mg Simvastatin plus 20 mg Colestipol | Progression definiert als mindestens 15%ige Verringerung des Stenosedurchmessers | Keine signifikanten Unterschiede in der prozentualen Veränderung des Stenosedurchmessers zwischen Apherese- und Kontrollgruppe, auf der Basis des einzelnen Patienten als auch auf der Basis der einzelnen Läsionen | Methodisch gute Studie, keine Beschränkung auf medikamentös Therapierefraktäre, Schlussfolgerung: zusätzliche Lp(a)-Senkung durch LDL-Apherese bringt keinen Gewinn |
| Kroon,A.A. | 1996 (Circulation) LAARS | RCT ohne sham-Apherese/ n=42/ Schwere Hypercholesterinemie < 8 mmol/l und Koronarsklerose | 1 (Apherese-Gruppe) / 2 Jahre | (n=21) <i>Dextransulfat</i> (Liposorber LA-15) plus 40 mg Simvastatin | (n=21) 40 mg Simvastatin | Kardiale Ereignisse , Stenoseveranderung | Keine signifikanten Unterschiede in den kardialen Ereignisraten, keine sign. Unterschiede in der Stenoseveranderung | Die LDL-Apherese hat nach dieser Studie gegenüber konventioneller Lipidsenkung keine zusätzliche Wirkung auf angiographische Endpunkte. |
| Kroon,A.A. | 1996 LAARS (Annals of Internal Medicine) | <i>Gleiche Studienpopulation wie Kroon 1996 Circulation</i> RCT ohne sham-Apherese/ n=42/ Schwere Hypercholesterinemie und Koronarsklerose | <i>Siehe Kroon 1996 Circulation</i> | <i>Dextransulfat</i> (Liposorber LA-15) | <i>Siehe Kroon 1996 Circulation</i> | Sekundäre Outcomes der LAARS-Studie: Zahl der Pat. mit hämodynamisch relevanter Stenose im Aortoiliakal- und Femorotibialtrakt, Intima media-Dicke der A. carotis (B mode ultraschall) | Bei 18/20 Patienten in der Apherese-Gruppe und 8/21 Pat. in der Kontrollgruppe zeigte sich nach 2 Jahren eine Reduktion oder aber keine Zunahme der Anzahl der hämodynamisch relevanten Stenosen des gesamten aortotibialen Traktes (p=0,002 für den Zwischen-Gruppen-Vergleich im χ^2 -Test) | Bei Patienten mit erhöheten Cholesterin-Spiegeln und ausgeprägter Koronarsklerose entwickelten sich in der LDL-Apherese-Gruppe weniger hämodynamisch relevante Stenosen im Aortotibialtrakt als in der Kontrollgruppe. Diese Befunde an Surrogatparametern wurden nicht durch die Evaluation klinischer Endpunkte erhärtet. |
| Aengevaeren, W.R. | 1996 LAARS (ACC) | <i>Gleiche Studienpopulation wie Kroon 1996 Circulation</i> RCT ohne sham-Apherese/ n=42/ Schwere Hypercholesterinemie und Koronarsklerose | <i>Siehe Kroon 1996 Circulation</i> | <i>Dextransulfat</i> (Liposorber LA-15) | <i>Siehe Kroon 1996 Circulation</i> | Hyperämische Passagezeit in li. und re. Koronararterie und Circumflexa (Regionale Myokardperfusion mittels Digitaler Subtraktionsangiographie und Videodensitometrie) | Durchschnittliche Hyperämische Passagezeit in li. und re. Koronararterie nach Region in Interventions-Gruppe signifikant besser als in Kontrolle. Der Unterschied war in der patientenbezogenen Berechnung (alle 3 Gefaregionen) nicht signifikant | Die regionale Myokardperfusion kann bei einem Teil der Pat. bei additiver Anwendung der LDL-Apherese verbessert werden. Keine Korrelation dieses Surrogatparameters mit klinischen Endpunkten. |

| Autor(en) | Jahr | Studientyp/ n / Indikation | Drop out / follow-up | Verumgruppe | Vergleichsgruppe | Ergebnisparameter | Outcome / Signifikanz | Bemerkung |
|----------------------|--|--|--|---|--|--|---|---|
| Donner, M.G. | 1997 | Prospektiv angelegte Fallserie/ n=34 mit schwerer KHK und heterozygoter FH und Vorbehandlung mit lipidsenkenden Medikamenten | Keine angegeben (Fallserie)/ individuelle unterschiedliches Follow-up | 3 LDL-Apherese-Systeme: LDL-Theasorb, HELP, Dextransulfat | Keine ohne LDL-Apherese | Neben Cholesterinwerten koronarangiographische Beurteilung der prozentualen Stenosen | Koronarangiogramme bei 23 Pat.: Progression der Stenosen bei 3 Pat., keine Veränderung bei 20 Pat., 3 Todesfälle (kardial) | Bei fehlender Vergleichsgruppe und unstrukturierter medikamentöser Therapie keine valide vergleichende Beurteilung der Auswirkung der Apherese auf die Stenoseentwicklung |
| Gordon, B.R. | 1998 | Retrospektive Auswertung, Follow-up der RCT von Gordon 1992 (nur LDL-Apheresegruppe)/ 49 von 45 Pat. im Follow-up | 10 Drop-outs/ Follow up: 5 Jahre vor Therapiebeginn und individuelle variierend bis 4 Jahre nach Beginn der LDL-Apherese | <i>Dextransulfat</i> (Liposorber LA -15) | <i>Siehe Gordon 1992</i> | Zeitlicher Vergleich der kardialen Ereignisse vor und während LDL-Apherese | Kardiale Ereignisrate 6,3/1000 Follow-up-Monate in 5 Jahren vor LDL-Apherese im Vergleich zu 3,5/1000 während und 2 Monate nach LDL-Apherese (nicht signifikant, p=0,17) | Geringe Patientenzahlen, Auswertung war nicht Teil des ursprünglichen Studiendesigns. Keine signifikanten Unterschiede in den kardialen Ereignisraten |
| Mabuchi, H. | 1998 Hokuriku-FH-LDL-Apherese Study Group | Offene Fall-Kontroll-Studie/ n=130 mit heterozygoter FH und mind. 75%iger Stenose | Keine beschrieben/ Follow-up unterschiedlich, durchschnittlich 6 Jahre | (n=43) <i>Dextransulfat</i> (Liposorber LA -15) plus Diät plus lipidsenkende Medikamente | (n=87) Diät plus lipidsenkende Medikamente ohne Apherese | Gesamtmortalität, Koronarereignisse wie Herztod, Myokardinfarkt, Bypass oder PTCA | Anteil der Patienten ohne Koronarereignisse in der Therapiegruppe 90%, in der Kontrollgruppe 64% (t p=0,0088). Unterschiede in den einzelnen Ereignisraten und im Überleben waren nicht signifikant. | Nicht randomisiert, kaum Angaben zur Vorbehandlung, möglicher Selektionsbias. Obgleich die Überlebensraten nicht unterschiedlich waren, weist die Studie auf eine mögliche Verringerung kardialer Ereignisse bei FH und bestehender KHK hin. |
| Nishimura, S. | 1999 L-CAPS | Prospektive Vergleichsstudie, nicht randomisiert/ n=36 mit heterozygoter FH und KHK | 5 in Interventions- und 1 in Kontrollgruppe/ 28 Monate Follow up | (n=25) <i>Dextransulfat</i> (Liposorber LA -15) plus Lipidsenker in unterschiedlicher Kombination | (n=11) Lipidsenker in unterschiedlicher Kombination | Anteil der Patienten mit Progression, Regression und fehlender Veränderung von Koronarstenosen | Unterschiede in der durchschnittlichen prozentualen Veränderung des Lumendurchmessers (alle Stenosen) zwischen den Gruppen nicht signifikant. Anteil an <i>Patienten</i> mit Progression in Apheresegruppe 8%, in Kontrollgruppe 64%, Regression in Apheresegruppe 16%, in der Kontrollgruppe 0% (signifikant im Fisher's Test). Keine Korrelation zu LDL-Reduktionsraten | Keine Zuordnungskriterien zu Therapiegruppen, keine Angaben zur Strukturgleichheit. Wahrscheinlicher Selektionsbias. Deutliche, aber nicht abschließend valide Hinweise auf die Wirksamkeit der LDL-Apherese bezüglich der Verzögerung der Stenoseprogression |

Verfahrensspezifische Aufarbeitung der Unterlagen

1. Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation, H.E.L.P.[®]-Verfahren (B. Braun, Melsungen)

Zur HELP-Apherese konnten insgesamt 8 Veröffentlichungen (mit einer Patientenzahl > 1) und eine im Rahmen einer Stellungnahme zugegangene nicht veröffentlichte Auswertung [Schuff-Werner P et al. Behandlung von 628 Patienten mit schwerer homo- und heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie durch regelmäßige HELP-Apherese] identifiziert werden, in denen das HELP-Verfahren mittels klinischer Outcome-Parameter (bildgebende oder andere technische Verfahren oder klinische Endpunkte) evaluiert wurde. 3 dieser Veröffentlichungen (Richter WO, Donner MG, Schwandt P. 1996, Richter WO, Donner MG, Hofling B, Schwandt P 1998 und Richter WO, Donner MG, Schwandt P) sind Doppelveröffentlichungen der gleichen Ergebnisse einer anderen Studie (Donner MG, Richter WO, Schwandt P. 1997) und können nicht als eigene Studie gewertet werden.

Hennerici M et al. 1991 konnten in einer prospektiv angelegten Fallserie bei 7 Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie mittels quantitativer dreidimensionaler Ultraschall-Untersuchung der Karotiden eine Regression von Plaques feststellen. Der Outcome Progression bzw. Regression wurde nicht operationalisiert. Es handelt sich um eine unstrukturierte Fallserie.

Die Studie von **Schuff-Werner et al. 1994** (siehe Einzelauswertung) ist eine offene prospektive unkontrollierte Studie (n=33 von ursprünglich 51 Patienten mit KHK und einer LDL-Erhöhung über 200 mg/dl, bei denen Outcome-Daten vorlagen). Nach 2 Jahren wöchentlicher HELP-Therapie zeigte sich mittels quantitativer Koronarangiographie bei 16 Patienten eine Regression (2%ige Verringerung der Stenose), bei 8 Patienten keine Veränderung und bei 9 Patienten eine Progression. In dieser Studie gab es 18 drop outs (35%). Es trat keine signifikante Veränderung des durchschnittlichen Ausmaßes der Stenosen aller Segmente pro Patient auf. Bei fehlender Kontrollgruppe und Nicht-Anwendung von Statinen als Therapie vor Beginn der HELP-Apherese ist mit dieser Studie keine valide vergleichende Wirksamkeitsbeurteilung möglich, da nicht beurteilbar ist, ob es sich um therapierefraktäre Patienten handelte.

Bei der Studie von **Donner 1997** (siehe Einzelauswertung) handelt es sich um eine prospektiv angelegte Fallserie (n=34 Patienten mit schwerer KHK und heterozygoter FH und Vorbehandlung mit lipidsenkenden Medikamenten). Es kamen 3 LDL-Apherese-Systeme (LDL-Therasorb-Immunsorption, HELP, Dextransulfat) ohne echte Kontrollgruppe zur Anwendung. Koronarangiographisch zeigte sich nach etwa 2 Jahren bei 23 von 34 auswertbaren Patienten eine Progression der Stenosen, bei 3 eine Regression und keine Veränderung bei 20 Patienten. Es traten 3 Todesfälle (kardial bedingt) auf. Eine Zuordnung dieser Outcomes zu den einzelnen LDL-Aphereseverfahren ist nicht möglich. Bei fehlender Vergleichsgruppe und unstrukturierter medikamentöser Therapie ist keine valide vergleichende Beurteilung der Auswirkung der HELP-Apherese auf die Stenoseentwicklung möglich.

Mellwig KP et al. 1998 untersuchten mittels PET-Messungen die funktionelle Koronarreserve vor und unmittelbar nach HELP-Apherese bei Patienten mit Hypercholesterinämie und dokumentierter KHK (Fallserie mit n=9). Nach einer einzigen HELP-Apherese zeigten sich eine leichte Verringerung der Plasmaviskosität und eine etwa 30%ige Verbesserung der koronaren Vasodilatationskapazität. Die Bedeutung dieses

Befundes für den Patienten bleibt unklar, ebenso kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich überwiegend um einen Effekt der Heparinisierung handelt.

Park JW et al. 1998 (siehe Einzelauswertung) untersuchten in einer unkontrollierten Fallserie 44 Patienten mit schwerer (jedoch nicht homozygoter) Hypercholesterinämie und Koronarer Herzerkrankung. Bei allen Patienten bestanden Kontraindikationen gegen eine invasive Therapie. Die HELP-Therapie kam wöchentlich zur Anwendung. Es zeigten sich nach etwa 1-2 Jahren bei 73% der Patienten eine Verbesserung des klinischen Status, bei 11% keine Veränderung und bei 16% eine Verschlechterung. Vier Patienten verstarben aus kardialer Ursache. Lediglich bei 25 von 44 wurden Koronarangiographien unternommen. Bei 10 Patienten (40%) zeigte sich eine Progression der Stenosen, bei 2 (8%) eine Regression.

Bei dieser Studie ist mit einem deutlichen work-up-Bias zu rechnen, ein bedeutender Teil der Patienten wurde nicht angiographiert. Bei unkontrolliertem und nicht prospektiv festgelegtem Studiendesign ist keine valide Wirksamkeitsaussage möglich.

Im Rahmen einer Stellungnahme wurde dem Bundesausschuss eine nicht-veröffentlichte Auswertung zugesendet **Schuff-Werner P et al.** [Behandlung von 628 Patienten mit schwerer homo- und heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie durch regelmäßige HELP-Apherese. Klinische Erfahrungen im Rahmen einer 5jährigen Anwendungsbeobachtung]. Es handelt sich um eine deskriptive Analyse von Daten im Sinn einer unstrukturierten Fallserie. Bei 243 Patienten mit homo- oder heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie kam es zum vorzeitigen Therapieabbruch. Es wird die Zahl der Patienten mit Angina pectoris-Beschwerden und neu aufgetretenen kardialen Ereignissen wie Tod, Infarkt, Angioplastie oder Bypass berichtet, ohne dass aufgrund der unvollständigen Dokumentation und der jeweils unterschiedlichen ausgewerteten Fallzahlen eine korrekte anteilmäßige Darstellung möglich wäre. Wie die Verfasser konzedieren ist es aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe sowie rein deskriptiver Analyse der Daten „nicht möglich, eindeutige Zahlen bezüglich einer Absenkung eines kardialen Risikos bezogen auf einen LDL-Ausgangswert durch die HELP-Behandlung vorzulegen“. Ob die HELP-Apherese kardiale Ereignisraten bei Familiärer Hypercholesterinämie absenkt, kann mit dieser Auswertung nicht beurteilt werden.

In allen anderen Studien zur HELP-Apherese werden entweder Fallbeispiele lediglich cursorisch im Rahmen von Übersichtsarbeiten genannt oder lediglich die Reduktionsrate an bestimmten Lipoproteinen und anderen Laborparametern untersucht.

2. Adsorption an Dextransulfat (Liposorber[®], Kanegafuchi, Osaka, Japan, Vertrieb Fa. Gambro)

Zur Adsorption an Dextransulfat konnten insgesamt 11 Veröffentlichungen (mit einer Patientenzahl > 1) identifiziert werden, in denen die Adsorption an Dextransulfat mittels klinischer Outcome-Parameter (bildgebende Verfahren oder klinische Endpunkte) evaluiert wurde (siehe folgende Übersicht).

Zusätzlich zu den in der vorangehenden Übersicht dargestellten Studien sind beispielsweise folgende Veröffentlichungen erwähnenswert: **Knisel 1994** (siehe Einzelauswertung) untersuchte die Wirksamkeit der Immunadsorption und der Dextransulfat-Adsorption an 8 Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie. Es wird berichtet, dass 2 Patienten innerhalb der 2-3jährigen LDL-Apheresetherapie an kardiovaskulä-

ren Erkrankungen verstarben, und bei 5 mit LDL-Immunadsorption behandelten Patienten nach 3 Jahren keine Veränderung der atherosklerotischen Läsionen (eine fragliche Regression, eine fragliche Progression) auftraten. Bei allen 6 verbleibenden Patienten wird von einer symptomatischen klinischen Besserung der KHK berichtet. Bei den Studien von **Tatami 1992** und **Donner 1997** (siehe Einzelauswertung) handelt es sich um Fallserien, bei denen in unterschiedlichem Maße nach LDL-Apherese mittels Dextransulfat-Säulen angiographisch erhobene Veränderungen von Stenosen auftraten. Die Studie von **Gordon 1998** (siehe Einzelauswertung) ist eine Follow-up-Studie, bei der eine nicht statistisch signifikante Reduktion kardialer Ereignisse während und 2 Monate nach 28wöchiger LDL-Apherese im Vergleich zur kardialen Ereignisrate 5 Jahre vor LDL-Apherese bei 45 Patienten beschrieben ist.

In der Studie von **Gordon 1992** (siehe Einzelauswertung) wurden keine klinischen Surrogatparameter beurteilt, sondern lediglich die Rate der LDL- und Lp(a)-Senkung. In den Studien von **Kroon 1996** (Circulation), **Kroon 1996** (Annals of Internal Medicine) und **Aengvaeren 1996** (siehe Einzelauswertung), die sich alle aus einer randomisierten klinischen Studie bei einer Studienpopulation (n=42) ergaben, zeigte sich, dass bei Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie

- (a.) die LDL-Apherese zusätzlich zur medikamentösen Lipidsenkung gegenüber der konventionellen Lipidsenkung mit Statinen ohne Apherese keine zusätzliche Wirkung auf angiographische Endpunkte hat,
- (b.) möglicherweise die Größe früher peripherer atherosklerotischer Läsionen reduziert und die Progression fortgeschrittener Läsionen aufgehalten werden kann, und
- (c.) möglicherweise die mittels Digitaler Subtraktionsangiographie gemessene regionale Myokardperfusion bei additiver Anwendung der LDL-Apherese verbessert werden kann.

Die in (b.) und (c.) genannten Ergebnisse sind jedoch sekundäre Endpunkte der RCT und lediglich Trend-Ergebnisse bzw. basieren nicht auf einer Intent-to-treat-Analyse. Die Studie von **Mabuchi 1998** (siehe Einzelauswertung) ist eine offene Fall-Kontrollstudie, bei der die LDL-Apherese zusätzlich zu konventioneller Therapie gegenüber der konventionellen Therapie ohne LDL-Apherese bei Patienten mit heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie verglichen wurde (n=130, Follow up durchschnittlich 6 Jahre). In der LDL-Apheresegruppe traten insgesamt signifikant weniger kardiale Ereignisse auf, obgleich die Überlebensraten in beiden Gruppen gleich waren. Vor dem Hintergrund eines möglichen Selektionsbias erscheint eine Verringerung nicht-tödlicher kardialer Ereignisse durch zusätzliche LDL-Apherese bei Patienten mit heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie wahrscheinlich.

Die Studie von **Nishimura 1999** (siehe Einzelauswertung) ist eine prospektive nicht randomisierte Vergleichsstudie (n=36 Patienten mit heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie und KHK), die deutliche Qualitätsmängel wie fehlende Zuordnungskriterien zu den beiden Therapiearmen und fehlende Angaben zur Verteilung prognostisch relevanter Parameter aufweist. Es trat in der LDL-Apheresegruppe eine deutlich geringere Rate an Progression von Koronarstenosen auf als in der Gruppe mit konventioneller Therapie, die durchschnittliche prozentuale Veränderung des Lumendurchmessers aller Stenosen war zwischen den Gruppen jedoch nicht signifikant unterschiedlich. Es ergab sich keine Korrelation der Ergebnisse mit den LDL-Eliminationsraten.

Die LDL-Apherese mittels Dextransulfat-Adsorption ist damit die am besten untersuchte LDL-Apheresetechnik. Die Studienergebnisse dienen daher anderen LDL-Apheresemethoden als Referenz-Ergebnisse. Insgesamt konnte in verschiedenen randomisierten Vergleichsstudien zur Dextransulfat-Apherese bei Familiärer Hypercholesterinämie eine signifikant größere Verringerung des LDL-Cholesterins durch LDL-Apherese im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie bei der therapierefraktären Hypercholesterinämie belegt werden. Es gibt Hinweise auf eine angiographisch erkennbare Verzögerung des Stenosierungsprozesses durch die LDL-Apherese bei Patienten mit hohen LDL-Werten [Aengvaeren WR 1996, Kroon AA 1996 *Annals of Internal Medicine*, Thompson GR 1995, Nishimura 1999, Schuff-Werner P 1994]. Dass für den Patienten positive morphologische Veränderungen der Gefäße als Auswirkung der LDL-Apherese auftreten, konnte in den vorliegenden Studien bisher nicht konsistent gezeigt werden.

3. Lipidfiltration/ Doppelmembranfiltration/ Doppelfiltrations-Plasmapherese/ Membran-Differential-Filtration (MDF)/ Kaskadenfiltration (ASAI, Japan, Vertrieb Diamed, Köln)

Die Lipidfiltration wurde von Agishi in den 70er Jahren entwickelt. Eine Reihe von Studien zeigte in konsistenter Weise, dass durch die Lipidfiltration LDL-Werte wirksam gesenkt werden können. Die einzige Studie (n>1) mit anderen als lediglich Laborwerten als Outcome-Parameter ist die Fallserie von Hombach et al. 1986 (n=10), in der nach MDF-Therapie bei 56 von insgesamt 79 Stenosen bei generalisierter Arteriosklerose angiographisch keine Veränderung, bei 2 eine Progression und bei 21 eine Regression auftrat.

4. Immunadsorption (z.B. LDL-Therasorb[®], Fa. PlasmaSelect, Teterow)

Zur LDL-Immunadsorption mittels polyklonalem IgG konnten 3 Studien identifiziert werden, in denen klinische Outcome-Parameter (bildgebende Verfahren oder klinische Endpunkte) zur Anwendung kamen (Donner et al. 1997, Knisel et al. 1994, Richter et al. 1993). Die Veröffentlichungen von Richter WO, Donner MG, Schwandt P. 1996, Richter WO, Donner MG, Hofling B, Schwandt P 1998 und Richter WO, Donner MG, Schwandt P sind Doppelpublikationen der gleichen Ergebnisse der Studie von Donner MG, Richter WO, Schwandt P. 1997 und können nicht als eigene Studie gewertet werden.

Donner et al. 1997 (siehe Einzelauswertung) untersuchten in einer prospektiv angelegten Fallserie 34 Patienten mit schwerer KHK und heterozygoter FH und Vorbehandlung mit lipidsenkenden Medikamenten. Neben der Dextransulfat-Säule und der HELP-Theapie kam die LDL-Immunadsorption zur Anwendung. Koronarangiographisch zeigte sich nach etwa 2 Jahren unter 23 von 34 auswertbaren Patienten eine Progression der Stenosen, bei 3 eine Regression und keine Veränderung bei 20 Patienten. Es traten 3 Todesfälle (kardial bedingt) auf. Bei fehlender Vergleichsgruppe und unstrukturierter medikamentöser Therapie ist keine valide vergleichende Beurteilung der Auswirkung der LDL-Immunadsorption auf die Stenoseentwicklung möglich. Eine Aufschlüsselung der koronarangiographischen Befunde je nach LDL-Aphereseverfahren wurde von den Autoren nicht vorgenommen.

Knisel et al. 1994 (siehe Einzelauswertung) untersuchten in einer vergleichenden Fallserie die Wirksamkeit der Immunadsorption und der Dextransulfat-Adsorption an 8 Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie. Sie berichten, dass 2 Patienten in-

nerhalb der 2-3jährigen LDL-Apheresetherapie an kardiovaskulären Erkrankungen verstarben, und bei 5 mit LDL-Immunadsorption behandelten Patienten nach 3 Jahren keine Veränderung der atherosklerotischen Läsionen (eine fragliche Regression, eine fragliche Progression) auftraten. Bei allen 6 verbleibenden Patienten wird von einer symptomatischen klinischen Besserung der KHK berichtet.

In einer Fallserie bei 8 Patienten mit heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie und schwerer KHK untersuchten **Richter et al. 1993** den Einfluss der LDL-Immunapherese ohne medikamentöse Lipidsenkung auf Lipidwerte, andere hämatologische und Gerinnungsparameter, pektanginöse Beschwerden und EKG-Veränderungen unter Belastung. Die Patienten waren mit verschiedenen medikamentösen Lipidsenkern vorbehandelt. Nach 3jähriger Therapie wird eine Verminderung der Häufigkeit pektanginöser Beschwerden von durchschnittlich 0,9/Woche auf 0,5/Woche und eine Verringerung des Anteils an Patienten mit relevanter ST-Senkung im EKG beschrieben. Kein neuer Myokardinfarkt trat im 3-Jahres-Zeitraum auf, Koronarbyässe waren nicht notwendig.

5. Direkte Adsorption von Lipiden aus Vollblut (DALI®) (Fa. Fresenius: HemoCare Adsorber Technology GmbH, Oberursel)

Zur DALI konnten keine Studien identifiziert werden, die andere Zielparameter als Laborwerte (LDL, Lp(a) oder HDL-Cholesterin oder andere) als Outcome-Parameter verwendeten. Es liegt keine einzige Veröffentlichung vor, bei der klinische Outcomes beurteilt werden.

Ergebnis

Zusammenfassend ergab sich folgende Best Evidence für die jeweiligen LDL-Aphereseverfahren:

HELP

- 1 offene prospektive einarmige Studie (n=33), 2 prospektive Fallserien (Koronarangiographie), 1 Anwendungsbeobachtung (5 Jahre), keine Studie mit Kontrollgruppe

Dextransulfat

- 2 RCTs: Keine zusätzliche Wirksamkeit der LDL-Apherese im Vergleich zu Statinen bei heterozygoter oder anderer schwerer FH bezüglich angiographischer Outcomes
- 2 Fall-Kontroll-Studien, mehrere retrospektive Auswertungen: Hinweise auf Wirksamkeit der LDL-Aphrese zusätzlich zur medikamentösen Lipidsenkung in Bezug auf Verzögerung der Stenoseprogression

Membran-Doppelfiltration

- 1 retrospektive Fallserie (n=10) ohne Aussage, wie viele Patienten angiographische Veränderungen zeigten

LDL-Immunadsorption

- 3 Fallserien, davon 1 prospektiv (n=34, n=8, n=8) mit divergierenden Ergebnissen

DALI

- Keine Studien mit anderen Outcome-Parametern als Lipidwerten

Gesundheitsökonomische Untersuchungen

Kutsumi Y, Tada H, Iwamuro A, Kabuto H. *Is low density lipoprotein apheresis effective for coronary artery disease?* ASAIO J 1998; 44(5):M666-M669.

Studientyp: Kontrollierte Studie (n=44) und Kosten-Effektivitäts-Analyse nach Angaben der Verfasser

Ziel der Studie: Vergleich der Wirksamkeit und der Kostenwirkungen der LDL Apherese in der Behandlung der Koronaren Herzerkrankung im Vergleich mit Koronararterien-Bypass (CABG) und Perkutaner Transluminaler Koronarangioplastie (PTCA).

Design: 44 Patienten mit Zwei-Gefäß-Erkrankung (Plasma-Cholesterin-Spiegel über 250 mg/dl) mit einem durchschnittlichen Alter von 56-62 wurden in 3 Behandlungsgruppen randomisiert: 5 Pat. in die LDL-Gruppe (Liposorber, 14tägig bzw. monatlich), 7 Patienten in die CABG-Gruppe und 32 Pat. in die PTCA-Gruppe. Alle Patienten erhielten zusätzlich eine medikamentöse lipidsenkende Therapie. Die Methode der Randomisierung und eine Verblindung der Auswerter sind nicht beschrieben.

Outcome-Parameter: Nach 2 Jahren Follow-up Messung von Plasma-Lipiden, Veränderungen im minimalen Gefäßdurchmesser in der quantitativen Koronarangiographie, subjektiven Symptomen, Inzidenz kardialer Ereignisse und der Behandlungsausgaben je nach Therapieregime. Keine statistische Auswertung angegeben.

Kostenerfassung: Es wurde keine Kostenperspektive angegeben. Die Preis- und Mengenkosten wurden nicht separat dargestellt. Die Basis der jährlichen Kostenschätzung ist nicht dargestellt. Es wurde keine Sensitivitäts-Analyse unternommen.

Ergebnis der Kostenschätzung: Die gesamten monatlichen medizinischen Ausgaben der Behandlungsstrategien wurden für die LDL-Apherese-Gruppe mit 203.000 Yen, für die CABG-Gruppe mit 143.000 Yen und für die PTCA-Gruppe mit 103.000 Yen angegeben. Der Umrechnungskurs betrug nach Angaben der Studie 1 US\$=130 Yen. Die Autoren schlussfolgerten, dass die LDL-Apherese eine gute Strategie für die KHK sei, wenn die Kosten verbessert werden könnten

Kommentar: Die interne Validität dieser Studie kann nicht beurteilt werden, da keine Informationen zur Repräsentativität der Studienpopulation, zur notwendigen Gruppengröße in Bezug auf die Erkennung statistisch relevanter Unterschiede zwischen den Interventionen, zur Randomisierung, zur Verblindung und zur Patienten-Auswahl verfügbar sind. Außerdem werden keine detaillierten Informationen zur Kostenerfassung gegeben. Diese Studie ist keine Kosten-Effektivitäts-Analyse, da kein Effektivitätsmaß abgeleitet wurde. Die Information dieser Studie ist im Sinne einer Kostenschätzung der LDL-Apherese im japanischen Gesundheitssystem zu werten.

27.4. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Schwere familiäre Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung (Typ IIa) und andere schwere therapierefraktäre Hypercholesterinämien (einschließlich der Indikation Sekundärprävention der Koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung)

- Die Indikationen schwere familiäre Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung (Typ IIa) und andere schwere therapierefraktäre Hypercholesterinämien zur LDL-Apherese sind seit 1990 in den Richtlinien des Bundesausschusses vorgesehen
- Die aktuelle Recherche zeigte, dass es keine validen Studien gibt, welche die LDL-Apherese in Bezug auf relevante klinische Outcome-Parameter (Morbidität wie Angina pectoris, Myokard-infarkt, Schlaganfall, pAVK und Mortalität) evaluieren
- Ein bestimmter Schwellenwert, auf den das LDL gesenkt werden sollte, bis zu dem eine relevante Verbesserung klinischer Outcomes zu erreichen ist, ist nicht wissenschaftlich belegt
- Es konnten keine Studien gefunden werden, in denen sich eines der 5 derzeit in Deutschland nach dem MPG zugelassenen Verfahren zur LDL-Apherese in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte als überlegen erwiesen hat
- Für bestimmte schwere, therapierefraktäre Krankheitsverläufe sind derzeit keine therapeutischen Alternativen gesichert. Die derzeit geltenden Regelungen des Bundesausschusses zur LDL-Apherese sollten unter der Auflage beibehalten werden, dass die LDL-Apherese nur bei konventionell "austherapierten" Patienten als ultima ratio in Frage kommen kann. Ein unzureichender Behandlungserfolg nach Statintherapie und/oder Therapie mit Cholesterin-Absorptionshemmern, ggf. auch in Kombination mit Statinen oder eine Unverträglichkeit müssen nachgewiesen sein

28. LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein(a)-Erhöhung (Hyper-Lp(a)ämie)

28.1. Hintergrund

Einordnung in die aktuelle Diskussion

In den gültigen Richtlinien des Bundesausschusses zur LDL-Apherese ist Lp(a) als einer derjenigen Faktoren angegeben, die bei der Gesamtbeurteilung des Risikoprofils der Patienten Berücksichtigung finden sollen. Wird nach den Richtlinien eine LDL-Apherese genehmigt und durchgeführt, so wird durch die Apherese gleichzeitig mit dem LDL auch Lp(a) gesenkt. Die richtlinienkonforme LDL-Apherese bezieht sich jedoch primär auf eine Senkung der Hypercholesterinämie. Eine isolierte Lp(a)-Erhöhung ist nach den derzeit gültigen Richtlinien keine hinreichende Voraussetzung für eine LDL-Apherese.

Demgegenüber wird seit einigen Jahren von einigen Apheresezentren die Auffassung vertreten, eine Lp(a)-Erhöhung sei ein eigenständiger Risikofaktor und daher müsse auch die isolierte Lp(a)-Erhöhung als Indikation für eine Apherese anerkannt werden.

Da die Rolle des Lp(a) als Kofaktor im Risikoprofil eines Patienten mit Hypercholesterinämie in den gegenwärtigen Bundesausschuss-Richtlinien bereits berücksichtigt wird, bezieht sich die aktuelle Beratung des Ausschusses gezielt auf die schwere isolierte Erhöhung des Lipoprotein(a) ohne Vorliegen anderer gesicherter Risikofaktoren für atherosklerotische Erkrankungen, insbesondere ohne LDL-Erhöhung.

Hintergrund, Epidemiologie und Diagnostik

Das Lipoprotein(a) wurde 1963 von K. Berg identifiziert und in epidemiologischen Fall-Kontroll- und Kohortenstudien mit einem erhöhten Risiko für die koronare Herzerkrankung in Verbindung gebracht.

Lipoprotein(a) ist ein Lipoprotein-Partikel, das aus einem Apoprotein(a)-Anteil besteht, der über eine Disulfid-Brücke an das Apolipoprotein-B-Ende eines LDL-Partikels gebunden ist. Es ist ein sogenanntes Prä-Beta-1-Lipoprotein, dessen physiologische Funktion bis heute unklar ist. Die Höhe des individuellen Lipoprotein(a)-Spiegels ist über Apoprotein(a)-Genvarianten genetisch determiniert, Lipoprotein(a) ist jedoch auch akut bei entzündlichen Prozessen auf das ca. Zweifache des Normalwertes erhöht.

Der mittlere Lp(a)-Spiegel in der weißen Bevölkerung betrug in einer größeren prospektiven Studie 8,8 mg/dl [Kronenberg F 1999]. Ein Wert unter 30 mg/dl gilt als nicht erhöht. Der Referenzwert von > 30 mg/dl für die Erhöhung des Lp(a) basiert nicht auf dem ursächlichen Nachweis pathologischer Effekte, sondern auf Konsensusempfehlungen. In den US-amerikanischen Empfehlungen des National Cholesterol Education Programme (NCEP) wird das Lp(a) lediglich als möglicher Risikofaktor für KHK genannt [NCEP 2001]. Der Grenzwert für eine Lp(a)-Erhöhung von 30 mg/dl in den Empfehlungen der International Task Force für Prevention of Coronary Heart Disease

se [www.chd-taskforce.com] basiert auf Studien, die ein erhöhtes KHK-Risiko bei Menschen mit einem Lp(a) > 30 mg/dl konstatierten, ohne die Kausalität nachzuweisen.

Die Lipoprotein(a)-Spiegel werden laborchemisch mit unterschiedlichen Methoden gemessen. Die Messung ist nicht standardisiert.

Die deutliche Erhöhung des Lipoprotein(a) wird auch als Familiäre Lipoprotein(a)-Hyperlipoproteinämie bezeichnet und kann neben genetischen in seltenen Fällen auch umweltbedingte Ursachen haben. Eine wichtige genetische Ursache ist der Plasma-Cholesterolester-Transferprotein-Mangel (CETP).

Über die Prävalenz der Lipoprotein(a)-Erhöhung gibt es keine Studien oder andere verlässliche Angaben, schwere Lipoprotein(a)-Erhöhungen sind jedoch äußerst selten.

Es existieren eine Reihe von epidemiologischen Studien zur Assoziation zwischen Lp(a)-Spiegeln und dem Risiko einer koronaren Herzerkrankung (KHK). In 18 bevölkerungsbezogenen Kohortenstudien ergab sich für diejenigen Probanden, deren Lp(a)-Spiegel im oberen Drittel der jeweiligen Bevölkerungswerte lag, im Vergleich zum untersten Drittel innerhalb einer Beobachtungszeit von 10 Jahren ein durchschnittlich 1,7-fach erhöhtes Risiko einer KHK [Danesh J 2000]. Es gibt jedoch keine strenge Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren. Eine kausale Verbindung zwischen Lp(a)-Spiegeln und KHK erscheint aufgrund der epidemiologischen Hinweise möglich, ist jedoch noch nicht valide nachgewiesen.

Eine Reihe von Studien konnte keinerlei Auswirkungen der Höhe des Lp(a)-Spiegels auf das KHK-Risiko [Ariyo A 1998, Linden T 1998, Maher VM 1995], auf die Progression einer KHK [Marburger C 1994] oder das Risiko einer Restenose [Eritslund J 1994] feststellen. Andere Studien kommen zu dem Ergebnis, dass der Lp(a)-Spiegel mit dem KHK-Risiko oder dem Risiko einer peripheren Atherosklerose unabhängig von anderen Faktoren assoziiert ist [Berg K 1997, Sutton-Tyrrell 1996, Bostom AG 1996, Willeit J 1995, Schaefer EJ 1994] oder einen zusätzlichen Risikofaktor neben LDL-Erhöhung darstellt [Cremer P 1994].

In größeren Kohortenstudien und Auswertungen kontrollierter Therapiestudien zeigte sich, dass nach einer Reduktion von erhöhten LDL-Konzentrationen keine Assoziation zwischen Lp(a) und KHK nachzuweisen ist [Maher VM 1995], so dass eine atherogene Wirkung von Lp(a) lediglich bei erhöhtem LDL möglich erscheint. Zwischen dem LDL-Rezeptorstatus und dem Lp(a)-Spiegel bei Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie bzw. dem Lp(a)-Spiegel konnte in einer Fall-Kontroll-Studie keine Assoziation festgestellt werden [Real JT 1999].

Therapie

Es konnte bisher nicht nachgewiesen werden, dass der Lp(a)-Spiegel mittels Ernährungsumstellung oder Veränderung des Lebensstils signifikant beeinflusst wird. Auch die medikamentöse Therapie mit Statinen oder Cholestyramin beeinflusst den Lp(a)-Spiegel nicht oder wenig [Goudevenos JA 2001, Pazzucconi F 1996, Dobs AS 1995, Haffner S

1995, Slunga L 1992]. Die Lp(a)-senkende Wirkung von Niacin wurde in einigen Studien nachgewiesen [Kashyap ML 2002, Jacobson TA 1994].

Der Lp(a)-Spiegel wird direkt nach Therapie durch die einzelnen LDL-Apherese-Verfahren zwischen 28-59% (DALI) und 51-70% (LDL-Immunadsorption) gesenkt.

28.2. Auswertung der Unterlagen

Die Stellungnahmen zur isolierten Lp(a)-Erhöhung sind im Kapitel LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien zu finden.

HTA-Berichte

Es konnten keine HTA-Berichte zur therapeutischen Wirksamkeit einer Lp(a)-Senkung gefunden werden.

Leitlinien

Evidenzbasierte Veröffentlichung mit Leitliniencharakter:

Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Juli 1999

Eine Anwendung der Apherese bei isolierter LP(a)-Erhöhung wird in diesen Leitlinien nicht empfohlen.

Darüber hinaus konnten weder national noch international evidenzbasierte Leitlinien gefunden werden, die die Anwendung der Apherese bei dieser Indikation befürworten.

Systematische Übersichtsarbeiten / Meta-Analysen

Zur Assoziation des Lp(a)-Spiegels mit dem Risiko der Koronaren Herzerkrankung:

Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. Clin Chem 1998; 44(11):2301-2306.

Methodik und Zielsetzung: Systematische Meta-Analyse der veröffentlichten prospektiven Studien (1991 bis August 1997) zur Assoziation zwischen Lp(a)-Spiegeln und dem Risiko für eine ischämische Herzerkrankung und zum Nutzen einer Lp(a)-Messung in der klinischen Praxis. Studien mit Teilnehmern, die bereits eine KHK hatten, wurden ausgeschlossen. 12 Studien mit insgesamt 1617 Fällen und 10035 Kontrollen wurden eingeschlossen. Es wurde als Zielparameter das Lp(a)-Fall-Kontroll-Verhältnis als Verhältnis der Lp(a)-Spiegel bei Patienten mit KHK zu den Lp(a)-Spiegel bei Kontrollen ohne KHK verwendet und eine Korrelation des KHK-Risikos mit der Höhe des Lp(a) versucht.

Ergebnis: Durchschnittliches Lp(a)-Fall-Kontroll-Verhältnis 1,40 (95%-Intervall 1,22-1,57) bei starker Heterogenität, d.h. Menschen, die eine spätere KHK entwickelten, hatten eine 1,4fach höhere Wahrscheinlichkeit einer vorherigen Lp(a)-Erhöhung. Von

12 Studien zeigten 9 eine Assoziation zwischen Lp(a)-Spiegel und KHK-Risiko, davon 6 linear und 3 ohne Linearität, bei einer Studie blieb das Ergebnis unklar und bei 2 Studien wurde keine Korrelation gefunden.

Schlussfolgerungen der Autoren: Lp(a) kann nicht als Screening-Test für KHK verwendet werden, könnte aber in der Beurteilung risikosenkender Interventionen bei manifester KHK oder hohem KHK-Risiko nützlich sein. Lp(a) könnte der Identifikation von KHK-Patienten dienen, die Kandidaten für eine aggressive LDL-Reduktions-Therapie sind.

Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102(10):1082-1085.

Methodik und Zielsetzung: Systematische Meta-Analyse der veröffentlichten prospektiven Studien mit mindestens einem Jahr Follow-up (bis 2000) zur Korrelation zwischen Lp(a)-Spiegeln und KHK-Todesfällen oder nicht-tödlichen Myokardinfarkten 27 Studien mit insgesamt 5436 Fällen wurden eingeschlossen, davon 18 bevölkerungsbezogene Kohortenstudien und 9 Studien mit bereits symptomatischen KHK-Patienten.

Ergebnis: Im Durchschnitt wurde eine Follow-up-Zeit von 10 Jahren erreicht. Bei den Kohortenstudien ergab sich ein kombiniertes KHK-Risiko bei Probanden im oberen Drittel der Lp(a)-Spiegel von 1,7 (95%-Intervall 1,4-1,9, $2p < 0,00001$) im Vergleich zu den Probanden im unteren Drittel der Lp(a)-Spiegel. Bei den 9 Studien mit bereits symptomatischen KHK-Patienten ergab sich ein kombiniertes Risiko von 1,3 (95%-Intervall 1,1-1,6, $2p < 0,01$) für Probanden im oberen Drittel der Lp(a)-Werte im Vergleich zu Probanden im untersten Drittel.

Schlussfolgerungen der Autoren: In der Allgemein-Bevölkerung (Personen ohne eindeutige vorbestehende KHK) haben Menschen mit einem Lp(a)-Spiegel im oberen Drittel des Referenzwertes ein um etwa 70% erhöhtes KHK-Risiko. Unter den Patienten mit vorbestehender KHK haben diejenigen mit einem Lp(a)-Spiegel im oberen Drittel ein um etwa 30% erhöhtes KHK-Risiko. Diese Assoziation ist unabhängig von anderen klassischen vaskulären Risikofaktoren. Eine kausale Beziehung (über die Assoziation hinaus) zwischen Lp(a) und KHK ist bisher nicht nachgewiesen.

Kommentar: Kein Nachweise einer kausalen Beziehung zwischen Lp(a) und dem KHK-Risiko. Confounding wurde nicht untersucht.

Zu den therapeutischen Effekten einer Lp(a)-Senkung mittels Apherese konnten keine Meta-Analysen oder Reviews gefunden werden.

Leitlinien

Es konnten keine Leitlinien zur Therapie einer Lp(a)-Erhöhung identifiziert werden.

Primärstudien

Einschlusskriterien:

Es wurden Primärstudien bei Patienten mit erhöhten Lipoprotein(a)-Spiegeln ausgewertet, die keine Familiäre Hypercholesterinämie (heterozygot oder homozygot) und keine schwere Hypercholesterinämie hatten, und bei denen die Senkung des Lipoprotein(a)-Spiegels mittels LDL-Apherese mit dem Ziel der Verbesserung klinischer Outcomes durchgeführt wurde. Die Studien sollten nicht primär die Untersuchung der Lp(a)-Eliminationscharakteristika der jeweiligen LDL-Apherese-Verfahren

oder die Wirksamkeit einer LDL-Senkung durch die LDL-Apherese, sondern die Beeinflussung des klinischen Verlaufs durch eine Lp(a)-Senkung unabhängig von der LDL-Senkung oder der Beeinflussung anderer Blutparameter durch die LDL-Apherese zum Ziel haben.

Zum therapeutischen Nutzen der LDL-Apherese bei Patienten mit erhöhtem Lp(a) ohne weitere modifizierbare Risikofaktoren und einem LDL-Wert unter 130 mg/dl liegen lediglich Fallberichte vor.

Straube R et al. 1998 untersuchte die Wirksamkeit der LDL-Apherese mittels polyklonaler Schafs-Antikörper gegen humanes Lp(a) auf Sepharose über 2 Jahre bei einem 40jährigen Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung (ohne Gesamt- bzw. LDL-Cholesterinerhöhung bzw. Erhöhung anderer Lipide) und nach PTCA-Behandlung eines Herzinfarktes. Der Lp(a)-Spiegel fiel von 180 mg/dl auf 110 mg/dl im Steady-State. Koronarangiographisch wurde nach 2 Jahren keine Erhöhung der Zahl an Plaques und eine Reduktion einer Stenose des Ramus Circumflexus von 56% auf 36% beschrieben. Aus diesem Fallbericht kann nicht auf die Wirksamkeit der spezifischen Lp(a)-Apherese geschlossen werden. Angaben über Komedikation fehlen.

Ullrich H et al. 1997 untersuchten die angiographischen Outcomes von 3 Patienten mit erhöhtem Lp(a) und früher und rasch fortschreitender Arteriosklerose. Hierbei kam ebenfalls eine spezielle Säule zum Einsatz, bei der die Entfernung von Lp(a) mittels einer Sepharose-Säule, an die anti-Lp(a)-Antikörper gebunden sind, erfolgte. Es wird bei Patient 1 nach 3 Jahren eine minimale Verbesserung einer Stenose bei unveränderter Auswurfraction, bei Patient 2 nach 3 Jahren eine Steigerung des Wohlbefindens und bei Patient 3 nach 1 Jahr keine Progression von Stenosen im Angiogramm beschrieben.

In keiner dieser beiden Arbeiten [Straube 1998; Ullrich 1997] wurden klinische Endpunkte oder angiographische Surrogatparameter valide evaluiert. Über die therapeutische Wirksamkeit der LDL- bzw. Lp(a)-Apherese bei Patienten mit nicht erhöhtem LDL-Cholesterin kann daher keine valide Aussage gemacht werden.

Aus den Studien zum therapeutischen Nutzen der LDL-Apherese ergibt sich dass bei Patienten mit Hypercholesterinämie die Lp(a)-Senkung über die Senkung des LDL-Cholesterin hinaus keinen therapeutischen Zugewinn bringt (**Thompson G 1995**).

Zulassungs- und Erstattungsstatus in anderen Gesundheitssystemen

Medicare, USA:

Die LDL-Apherese wird zur Therapie erhöhter Lp(a)-Werte ohne LDL-Erhöhung bzw. ohne Vorliegen anderer Risikofaktoren nicht als medizinisch notwendig erachtet und daher nicht erstattet.

Schweiz

Keine Erstattung

Zu den Einzelauswertungen der Primärstudien siehe Anhang 32.28.

Gesundheitsökonomische Untersuchungen

Es konnten keine gesundheitsökonomischen Untersuchungen zur Therapie der Lipoprotein(a)-Erhöhung gefunden werden.

28.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Die Unterlagen zur therapeutischen Hämapherese bei der Indikation schwere isolierte Erhöhung des Lipoprotein(a) wurden im Ausschuss ausgiebig diskutiert. Zunächst wurde festgestellt, dass die physiologische Rolle des Lp(a) weiterhin unklar ist, und dass die Referenzwerte für Lp(a) auf Konsensusempfehlungen und nicht auf wissenschaftlichen Grundlagen basieren. Der Stellenwert des Lp(a) als möglicher Risikofaktor für atherosklerotische Erkrankungen ist nicht geklärt, die wissenschaftlichen Studien, die hierzu an großen Populationen durchgeführt wurden zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Auch die beiden recherchierten Meta-Analysen [Craig 1998, Danesh 2000] großer prospektiver epidemiologischer Studien konnten keine kausale Beziehung zwischen erhöhtem Lp(a) und KHK oder anderen atherosklerotischen Erkrankungen belegen.

Die Erkenntnislage aus Studien zum therapeutischen Nutzen der LDL-Apherese bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung ist äußerst dürftig und kann einen therapeutischen Nutzen bisher nicht valide belegen.

Von einigen universitären Anwendern oder Stellungnehmenden wird in den letzten Jahren die Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung befürwortet. In Sozialgerichtsausschüssen wird hierauf gestützt behauptet, es handele sich um eine überlebensnotwendige Indikation. Alle diese Behauptungen sind bisher nicht ausreichend wissenschaftlich belegt. Es handelt sich hier um experimentelle Anwendungen, die entsprechend der international akzeptierten Deklaration von Helsinki zum Schutz der Patienten ausschließlich in kontrollierten klinischen Studien durchgeführt werden sollten, um Nutzen und Risiken der Anwendung wissenschaftlich zu evaluieren.

Abschließendes Fazit

Derzeit ist nicht zuverlässig belegt, dass eine kausale Beziehung zwischen der Lp(a)-Erhöhung und der Koronaren Herzkrankheit besteht und dass Lp(a) einen unabhängigen Risikofaktor darstellt.

Die therapeutische Hämapherese muss als experimentelle Therapie bei einer schweren isolierten Lp(a)-Erhöhung betrachtet werden.

Die bisherigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen können die klinische Wirksamkeit der therapeutischen Hämapherese bei der schweren isolierten Lp(a)-Erhöhung nicht valide belegen.

29. LDL-Apherese zur Sekundärprävention der Koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung

Dieser Anwendungsbereich wurde in Stellungnahmen benannt.

Kardiovaskuläre Erkrankungen tragen in hohem Maße zur Krankheitslast in Deutschland bei. In mehreren beobachtenden, Fall-Kontroll-, prospektiven Kohorten- und experimentellen Studien wurden Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen erforscht. Neben nicht modifizierbaren Risikofaktoren wie Geschlecht, Alter und Familienanamnese sind 3 große Risikofaktoren nachgewiesen und eine Reihe von anderen in der Diskussion [Criqui 1998; McGovern 1996]:

Das Zigarettenrauchen hat sich als eindeutiger Risikofaktor für KHK, Schlaganfall und pAVK herausgestellt. Dyslipidämien, insbesondere die Gesamt-Cholesterin- und LDL-Erhöhung und die HDL-Erniedrigung sind als potente Risikofaktoren ebenso etabliert wie der Bluthochdruck.

Darüber hinaus erhöhen physische Inaktivität, Diabetes mellitus, Übergewicht, Alkoholkonsum in bestimmten Mengen und thrombotische, endokrine und psychosoziale Faktoren das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Vor diesem Hintergrund wird die LDL-Apherese auch zur Sekundärprävention der KHK und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen ohne Vorliegen einer schweren Hypercholesterinämie, d.h. insbesondere ohne Vorliegen einer primären Fettstoffwechselstörung, propagiert.

Der Begriff Sekundärprävention bezieht sich auf Maßnahmen zur Entdeckung und Frühbehandlung symptomloser Krankheitsstadien, d.h. zur Verhinderung oder Abschwächung des Eintretens von klinischen Manifestationen bei stattgehabter biologischer Veränderung. Sekundärprävention bei kardiovaskulären Erkrankungen bedeutet die Verhinderung des Auftretens klinischer Manifestationen atherosklerotischer Erkrankungen bei vorhandener Atherosklerose.

Da die LDL-Apherese (mit Ausnahme der Indikationen Lp(a)-Senkung, Fibrinogensenkung und Prävention der Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation) bei schweren Hypercholesterinämien zur Anwendung kommt, wurde die LDL-Apherese zur Sekundärprävention der KHK unter der Indikation „Familiäre Hypercholesterinämie und andere schwere Hypercholesterinämien“ (siehe Kap. 27) evaluiert. Die Ergebnisse der Auswertungen zur Indikation Sekundärprävention der KHK ohne primäre Fettstoffwechselstörung werden daher in diesem Kapitel nicht separat dargestellt.

30. LDL-Apherese zur Prävention und Therapie der Transplantatvaskulopathie

30.1. Hintergrund

Transplantatvaskulopathie: Krankheitsbild, Epidemiologie und Diagnostik

Zu den häufigsten Erkrankungen, die einer Herztransplantation in Deutschland zugrunde liegen, gehören die Koronare Herzerkrankung und die idiopathische dilatative Kardiomyopathie. Bei der Entscheidung zur Indikation für eine Herztransplantation spielen die Grunderkrankung, therapeutische Alternativen, komorbide Faktoren, die das Überleben nach Transplantation beeinflussen und die Entscheidung des aufgeklärten Patienten eine Rolle [Bourge RC 1997].

Unmittelbar nach erfolgter Herztransplantation ist der höchste Anteil der Mortalität auf die Transplantatabstoßung und auf Infektionen zurückzuführen. Im Rahmen der Routinebehandlung werden daher bei allen Patienten eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin, Cyclosporin und Corticosteroiden und eine prophylaktische antibakterielle und antivirale Therapie verabreicht.

Nach dem ersten Jahr postoperativ ist jedoch die Transplantatvaskulopathie die häufigste Todesursache. Die Transplantatvaskulopathie (cardiac allograft vasculopathy) betrifft in der Regel alle Gefäße des transplantierten Herzens und führt zur Gefäßobliteration. Je nach Diagnostik werden Inzidenzraten von 10-50% im ersten Jahr nach Transplantation und zwischen 50-90% nach 5 Jahren angegeben.

Pathogenetisch liegt der Transplantatvaskulopathie eine Intimaproliferation mit Einwanderung mononukleärer Leukozyten und lipidhaltige Makrophagen zugrunde. Es soll sich um einen multifaktoriellen Prozess handeln, der möglicherweise immunvermittelt bzw. infektionsinduziert ist und zur Verletzung des vaskulären Endothels führt. Der genaue Mechanismus ist jedoch unklar.

Verschiedene Studien zeigten, dass eine längerdauernde Steroidtherapie, zusammen mit einer Cyclosporin A-bedingten 26-Hydroxylase-Hemmung, das Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesteroll erhöhen und möglicherweise zu einer Transplantatvaskulopathie beitragen kann. In Fall-Kontroll-Studien ergaben sich starke Hinweise, dass Dyslipidämien, insbesondere die LDL-Erhöhung das Risiko für eine Transplantatvaskulopathie erhöhen [Barbir M 1992]. Therapeutische Optionen bei eingetretener Transplantatvaskulopathie sind die Koronarangioplastie, intrakoronare Stents und die Retransplantation.

Ansätze zur Prävention der Transplantat-Vaskulopathie

In prospektiven vergleichenden Studien konnte eine Erhöhung der Überlebensrate durch Statingabe und Diät nach Herz-Transplantation im Vergleich zur Diät alleine gezeigt werden [Wenke K 1997; Kobashigawa JA 1995]. Die Statineffekte wurden hierbei insbesondere auf immunologische Mechanismen wie die Verminderung antikörpervermittelter zellulärer Zytotoxizität oder die Hemmung natürlicher Killerzellen zurückgeführt [Meiser BM 1993]. Eine niedrig dosierte Statingabe zur Prävention der Transplantatvaskulopathie ist daher in vielen Protokollen nach Herztransplantation vorgesehen. Auch eine LDL-Apherese wird als präventive Maßnahme diskutiert.

30.2. Auswertung der Unterlagen

Stellungnahmen

Die Anwendung der Apherese bei dieser Indikation wird in den Stellungnahmen des Herzzentrums Duisburg und in der Stellungnahme von Prof. Seidel, Uniklinik München, befürwortet.

HTA-Berichte/ systematische Reviews/ Meta-Analysen

Es konnten keine HTA-Berichte, systematische Reviews oder Meta-Analysen zur Prävention oder Therapie der Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation gefunden werden.

Leitlinien

Evidenzbasierte Veröffentlichung mit Leitliniencharakter:

Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Juli 1999

Eine Anwendung der Apherese zur Verhinderung oder Behandlung einer Transplantatvaskulopathie wird in diesen Leitlinien nicht empfohlen.

Darüber hinaus konnten weder national noch international evidenzbasierte Leitlinien gefunden werden, die die Anwendung der Apherese bei dieser Indikation befürworten.

Ökonomische Evaluationen

Es konnten keine gesundheitsökonomischen Evaluationen zur therapeutischen Apherese bei Transplantatvaskulopathie gefunden werden.

Status in anderen Gesundheitssystemen

USA:

Die therapeutische Apherese zur Prävention oder Therapie der Transplantatvaskulopathie wird vom staatlichen Krankenversicherer Medicare in den USA nicht erstattet.

Schweiz

Die therapeutische Apherese zur Prävention oder Therapie der Transplantatvaskulopathie wird von den gesetzlichen Krankenversicherungen nicht erstattet.

Primärstudien

Es konnten 3 Primärstudien und ein Konferenzbeitrag identifiziert werden.

Bei der Veröffentlichung von **Reichart 1995** handelt es sich um eine prospektive Fallserie zur HELP-Apherese nach Herztransplantation, in der nach unzureichender LDL-Senkung durch Simvastatin bei zusätzlicher HELP-Apherese nach 3 Jahren in 2 von 10 Herztransplantierten angiographische Veränderungen im Sinne einer Transplantatvaskulopathie auftraten. Bei fehlender Vergleichsgruppe ist eine Einordnung dieser Befunde nicht möglich. Die Bedeutung der angiographischen Verände-

rungen bleiben unklar. Die Ergebnisse dieser Studie werden auch in den Veröffentlichungen von **Wenke 1993**, **Wenke 1992** und **Meiser 1995** berichtet.

In der Langzeit-Beobachtungsstudie von **Jaeger 1997** ohne randomisierte Zuweisung zu den zwei Behandlungsgruppen zeigten sich bei 10 Herztransplantierten, die mit HELP-Apherese zusätzlich zu Statin-Behandlung therapiert wurden, im Vergleich zu den 10 Patienten in der Statingruppe weniger angiographische Veränderungen. Bei einem Follow-up von durchschnittlich 3,6 Jahren wurden keine klinischen Outcomes berichtet.

Die Ergebnisse der HELP-Apherese-Therapie zusätzlich zur Statinbehandlung bei Herztransplantierten aus der Gruppe um Jaeger wurden im Sinne einer Fallserie in einem Kongressbeitrag zusammengefasst (**Jaeger et al. 2000**). Von 28 Patienten waren 5 zum Zeitpunkt 10 Jahre nach Transplantation verstorben. 8/28 erhielten innerhalb einer Follow-up-Zeit von 9 Jahren nach regelmäßiger HELP-Therapie eine PTCA oder einen Stent, 1 einen Bypass. 3 Patienten hatten einen Myokardinfarkt. Eine Beurteilung der Auswirkungen der HELP-Apherese ist nicht möglich.

In der einarmigen Beobachtungsstudie von **Park 1997** an 8 Herztransplantierten, die aufgrund vaskulopathischer Veränderungen mittels HELP therapiert wurden, werden angiographische Veränderungen an einzelnen Koronarsegmenten ohne Patientenbezug dargestellt. Der auf einzelne Patienten bezogene Verlauf der angiographischen Veränderungen kann nicht beurteilt werden.

In allen 3 Studien ist eine valide vergleichende Beurteilung des Einflusses der HELP-Apherese oder anderer LDL-Aphereseverfahren auf die Entwicklung oder den Verlauf der Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation nicht möglich.

Zu den Einzelauswertungen der Primärstudien siehe Anhang 32.30.

30.3. Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Der medizinische Nutzen der Anwendung der HELP-Apherese oder anderer LDL-Aphereseverfahren bei dieser Indikation ist derzeit nicht valide belegt. Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann diese Behandlungsmethode nicht vom Bundesausschuss in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt werden.

Von einigen universitären Anwendern oder Stellungnehmenden wird in den letzten Jahren die Apherese bei Transplantatvaskulopathie befürwortet. In Sozialgerichtsauseinandersetzungen wird hierauf gestützt behauptet, es handele sich um eine überlebensnotwendige Indikation. Alle diese Behauptungen sind bisher nicht ausreichend wissenschaftlich belegt. Es handelt sich hier um experimentelle Anwendungen, die entsprechend der international akzeptierten Deklaration von Helsinki zum Schutz der Patienten ausschließlich in kontrollierten klinischen Studien durchgeführt werden sollten, um Nutzen und Risiken der Anwendung wissenschaftlich zu evaluieren.

31. Zusammenfassung

Therapeutische Hämapheresen sind bisher, bis auf die LDL-Elimination, nicht durch den Bundesausschuss für die vertragsärztliche Versorgung anerkannt. Die Überprüfung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Therapeutischen Hämapheresen gemäß §135 Abs. 1 SGB V beruht auf einem Antrag des AOK Bundesverbandes vom 13.09.2001. Das Beratungsthema wurde vom Bundesausschuss im Oktober 2001 veröffentlicht, um damit allen Interessierten, insbesondere wissenschaftlichen Gesellschaften, Ärzteverbänden und Patientengruppen Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die detaillierte indikationsbezogene Beratung erfolgte vom März 2002 bis März 2003.

Zur Methode: Die Apherese ist ein Verfahren der extrakorporalen Blutreinigung, bei dem das Blut in der Regel in seine zellulären und plasmatischen Komponenten (rote Blutzellen, weiße Blutzellen, Blutplättchen und Plasma) aufgetrennt wird und Komponenten bzw. Teile davon ggf. selektiv aus dem Blut entfernt werden. Die Begriffe Apherese und Hämapherese werden in der Literatur synonym verwandt. Zu unterscheiden sind verschiedene technische Verfahren (z.B. diverse Plasmaseparationsverfahren und Zytaphereseverfahren) und deren unterschiedliche therapeutische Zielsetzung.

Beratung im Ausschuss: Die Beratung wurde eingegrenzt auf die selektiven Apherese-Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung, insbesondere die Immunadsorption, sowie die Aphereseverfahren zur LDL-Apherese. Die Beratung erfolgte indikationsbezogen unter Einbeziehung der insgesamt achtundzwanzig eingegangenen Stellungnahmen und einer umfassenden Recherche und Aufarbeitung wissenschaftlicher Veröffentlichungen.

Indikationen: Aphereseverfahren wurden in den letzten Jahren zunehmend von der Medizingeräteindustrie und universitären Anwendergruppen für die unterschiedlichsten Indikationsbereiche beworben. Durch den Ausschuss wurden insbesondere folgende Indikationen überprüft, für die in den Stellungnahmen der Nutzen behauptet oder eine ambulante Anwendung angeregt wird:

- Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)
- Endokrine Orbitopathie
- Diabetische Retinopathie
- Uveales Effusionssyndrom
- Akutes Guillain-Barré-Syndrom
- Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis
- Myasthenia gravis
- Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- Antiphospholipid-Syndrom (APS)
- Rheumatoide Arthritis
- Hemmkörperhämophilie
- Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), thrombotisch-thrombopenische Purpura (TTP)
- Immun-thrombozytopenische Purpura (ITP)
- Glomerulonephritiden
- HLA-Sensibilisierung bei Nierentransplantation

- Idiopathische dilatative Kardiomyopathie
- Tinnitus und Hörsturz
- Diabetischer Fuß
- Bullöses Pemphigoid/Pemphigus vulgaris
- LDL-Apherese bei schwerer familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
- LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein(a)-Erhöhung
- LDL-Apherese zur Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung
- LDL-Apherese zur Prävention und Therapie der Transplantatvaskulopathie

Folgende Anwendungsindikationen wurden in Stellungnahmen entweder nur in Indikationslisten oder Aufzählungen erwähnt, ohne dass wissenschaftliche Literatur hierzu benannt wurde oder mit der Literaturrecherche gefunden werden konnte, oder es kommen bei diesen Indikationen andere als die hier beratenen selektiven Apherese-Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung zur Anwendung:

- Polyzythämie
- Multiinfarkt-Demenz
- Polymyositis/Dermatomyositis
- Psychische Erkrankungen
- Sepsis
- Asthma bronchiale
- Sklerodermie
- Babesiose
- Leberversagen
- M. Raynaud
- Lambert Eaton Syndrom
- Multiples Myelom
- Verbrennungsschock
- Refsum Syndrom
- Schlaganfall
- Morbus Crohn
- Allergische Arteriitiden
- Multiple Sklerose
- Kryoglobulinämie
- Makroglobulinämie Waldenström

Ergebnis der Überprüfung zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

(1) Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der seit 1991 in der vertragsärztlichen Versorgung anerkannten LDL-Apherese bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und therapierefraktärer heterozygoter Ausprägung werden aufgrund der erneuten Überprüfung (unter bestimmtem Voraussetzungen) bestätigt.

Die in den letzten Jahren von einigen universitären Anwendern propagierte Apherese bei benachbarten Anwendungsgebieten, wie z.B. bei isolierter Lp(a)-Erhöhung oder

Transplantatvaskulopathie ist dagegen bisher nicht ausreichend wissenschaftlich belegt. Es handelt sich hier um experimentelle Anwendungen, die entsprechend der international akzeptierten Deklaration von Helsinki zum Schutz der Patienten ausschließlich in kontrollierten klinischen Studien durchgeführt werden sollten, um Nutzen und Risiken der Anwendung wissenschaftlich zu evaluieren.

Unter Berücksichtigung der Überprüfungsergebnisse und der seit der Anerkennung des Bundesausschusses 1991 erheblich verbesserten, wissenschaftlich gut belegten medikamentösen Therapie (z.B. Statine) wird die zulässige Indikation zur LDL-Apherese in den entsprechenden Richtlinien des Bundesausschusses konkretisiert.

(2) Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Immunapherese mittels Adsorbensäulen mit an Silikat gebundenem Staphylokokkenprotein-A wird bestätigt für Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine mindestens sechsmonatige Behandlung mit mindestens drei Basistherapeutica (eines davon Methothrexat) in adäquater Dosierung und darüber hinaus auf die Behandlung mit Biologika (TNF-alpha-Inhibitoren und/oder Interleukin-1-Inhibitoren) nicht angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation gegen diese Arzneimittel besteht.

Für die unter (1) und (2) genannten Krankheitsbilder stehen i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standardtherapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen.

(3) Für alle anderen o.g. Anwendungsindikationen hat die Überprüfung gemäß § 135 Abs.1 SGB V erbracht, dass der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der hier beratenen selektiven Apherese-Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung, insbesondere der Immunapherese, - auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden - nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht valide belegt sind, so dass eine Anerkennung für die vertragsärztliche Versorgung nicht ausgesprochen werden kann.

Beschlussfassung des Bundesausschusses

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zu den Therapeutischen Hämapheresen fanden am 24. März 2003 im Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen statt. Der Bundesausschuss beschloss eine Neuformulierung der Richtlinien zur LDL-Apherese unter gleichzeitiger Aufnahme von Bestimmungen zur Durchführung der Immunapherese bei aktiver, therapierefraktärer rheumatoider Arthritis. (BUB-Richtlinien, Anlage A, Nr. 1, „Richtlinien zur Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren“) Der vom Bundesministerium für Gesundheit nicht beanstandete Beschluss wurde am 08.07.2003 im Bundesanzeiger (siehe Anhang 32.34) und am 25.07.2003 im Deutschen Ärzteblatt bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 09.07.2003 in Kraft.

32. Anhang

32.1. Literaturrecherche

Therapeutische Hämapheresen

| | Suchbegriff | Zeitraum / Datenbank | Treffer | Bemerkungen |
|----|---|-------------------------------|---------|---------------------------------------|
| | "Blood Component Removal"[MESH] | medline pubmed 04.01.02 | 10.246 | hier auch LDL Apherese [MESH] umfasst |
| | "Cell Separation"[MESH] | medline pubmed 07.01.02 | 24.336 | |
| | plasmapheresis[MESH] | w.o. | 5.357 | |
| | "Plasma Exchange"[MESH] | w.o. | 2.833 | |
| | (fresh AND frozen AND plasma) OR ffp | w.o. | 2.134 | |
| #1 | "Blood Component Removal"[MESH] OR "Cell Separation"[MESH] OR plasmapheresis[MESH] OR "Plasma Exchange"[MESH] OR (fresh AND frozen AND plasma) OR ffp | w.o. | 35.814 | |
| #2 | #1 Limits: RCT[PTYP] | w.o. | 476 | ### pubmed 07.01.02 ### RCT |
| | "Blood Viscosity"[MESH] | medline pubmed 14.01.02 | 6.894 | |
| | Hemorheology[MESH] | w.o. | 1.418 | |
| | hemofiltration[MESH] | w.o. | 2.621 | |
| | hemodiafiltration[MESH] NOT hemofiltration[MESH] | w.o. | 0 | |
| #3 | "Blood Component Removal"[MESH] OR "Cell Separation"[MESH] OR plasmapheresis[MESH] OR "Plasma Exchange"[MESH] OR (fresh AND frozen AND plasma) OR ffp OR "Blood Viscosity"[MESH] OR Hemorheology[MESH] OR hemofiltration[MESH] | w.o. | 45.953 | |
| | Blood AND Component AND Removal | w.o. | 2.404 | |
| | Cell AND Separation | w.o. | 37.646 | |
| | plasmapheresis | w.o. | 6.688 | |
| | Plasma AND Exchange | w.o. | 13.337 | |
| | (fresh AND frozen AND plasma) OR ffp | w.o. | 2.136 | |
| | Blood AND Viscosity | w.o. | 10.149 | |
| | Hemorheology | w.o. | 1.710 | |
| | hemofiltration | w.o. | 3.331 | |
| | apheresis | w.o. | 11.005 | |
| | rheopheresis | w.o. | 3 | |
| | blood AND rheology | w.o. | 12.649 | |
| #4 | (Blood AND Component AND Removal) OR (Cell AND Separation) OR plasmapheresis OR (Plasma AND Exchange) OR (fresh AND frozen AND plasma) OR ffp OR (Blood AND Viscosity) OR Hemorheology OR hemofiltration OR apheresis OR rheopheresis OR (blood AND rheology) | w.o. | 86.290 | |

| | | | | |
|-----|--|-------------------------|--------------------|---|
| #5 | #3 OR #4 | w.o. | 86.485 | |
| | "macular degeneration"[MESH] | w.o. | 5.973 | |
| | "macular degeneration"[MESH] OR macul* OR makul* | w.o. | 18.788 | |
| #6 | #5 AND "macular degeneration"[MESH] OR macul* OR makul* | w.o. | 124 | ### AMD 14.01.02 |
| | membrane AND differential AND filtration | w.o. | 262 | |
| | (membrane AND differential AND filtration) AND "macular degeneration"[MESH] OR macul* OR makul* | w.o. | 9 | bereits in ### AMD 14.01.02 |
| | haemorrhotherapy | w.o. | 2 | w.o. |
| | rheohemapheresis OR rheohaemapheresis | w.o. | 3 | w.o. |
| | BLOOD-COMPONENT-REMOVAL*:ME | Cochrane Library 3/2001 | 314 | |
| | PLASMA-EXCHANGE*:ME | w.o. | 114 | |
| | PLASMAPHERESIS*:ME | w.o. | 90 | |
| | CELL-SEPARATION*:ME | w.o. | 199 | |
| | BLOOD-VISCOSITY*:ME | w.o. | 259 | |
| | HEMORHEOLOGY*:ME | w.o. | 53 | |
| | HEMOPILTRATION*:ME | w.o. | 143 | |
| | (Fresch AND Frozen AND Plasma) OR FFP | w.o. | 185 | |
| | BLOOD-COMPONENT-REMOVAL*:ME OR PLASMA-EXCHANGE*:ME OR PLASMAPHERESIS*:ME OR CELL-SEPARATION*:ME OR BLOOD-VISCOSITY*:ME OR HEMORHEOLOGY*:ME OR HEMOPILTRATION*:ME OR (Fresch AND Frozen AND Plasma) OR FFP | w.o. | 1.057 | 17 Systematic Reviews (9 complete) 4 Reviews of Effectiveness 1 HTA 34 Einträge in NHS EED (economic evaluation database) 1001 Einträge Controlled trial register |
| #7 | #5 AND "exophthalmos" [MeSH] OR "Graves' Disease" [MeSH]) | medline pubmed 29.01.02 | 126, 80 ausgewählt | ### pubmed 29.01.01 ### maligner Exophthalmus |
| #8 | #5 AND "diabetic retinopathy" [MeSH] | Medline pubmed 01.02.02 | 167, 40 ausgewählt | ### pubmed 01.02.02 ### diabetische Retinopathie |
| #9 | "Hypercholesterolemia"[MESH] OR "hyperlipoproteinemia"[MESH] OR "Hypercholesterolemia, Familial"[MESH] OR "Hyperlipoproteinemia"[MESH] OR "Hyperlipidemia, Familial Combined"[MESH] OR Hypercholesterolemia OR (cholesterol AND elevation) OR "Lipoproteins, LDL"[MESH] OR lipoprotein(A) OR lp(a) OR lipoprotein-a OR lpa OR "Arteriosclerosis"[MESH] OR arteriosclerosis OR atherosclerosis OR "Lipoproteins"[MESH] OR lipoprotein OR "Fibrinogen"[MESH] OR fibrinogen OR "C-Reactive Protein"[MESH] OR crp OR "graft rejection"[MESH] OR (cardiac AND allograft AND vasculopathy) | Medline Pubmed 08.02.02 | 96.128 | |
| #10 | immunadsorption* OR immunoadsorption* OR immunabsorption* OR immunoabsorption* OR ((immunoglobulin OR immunglobulin OR selective) AND (ad- | w.o. | 14.272 | |

| | | | | |
|-----|--|-------------------------------|---------|---|
| | sorption OR absorption)) | | | |
| #11 | (#5 OR #10) AND #9 | w.o. | 2.348 | |
| | #11 Limits: human | w.o. | 1.889 | ### pubmed 08.02.02 ### LDL-Apherese |
| | #11 Limits: human, clinical trials | w.o. | 211 | |
| #12 | "Blood Component Removal"[MESH] OR "Cell Separation"[MESH] OR plasmapheresis[MESH] OR "Plasma Exchange"[MESH] OR (fresh AND frozen AND plasma) OR ffp OR hemofiltration[MESH] | pubmed medline 22.02.02 | 38.523 | |
| #13 | (Blood AND Component AND Removal) OR (Cell AND Separation) OR plasmapheresis OR (Plasma AND Exchange) OR (fresh AND frozen AND plasma) OR ffp OR hemofiltration OR apheresis OR rheopheresis | w.o. | 66.721 | |
| #14 | immunadsorption* OR immunoadsorption* OR immunabsorption* OR immunoabsorption* OR ((immunoglobulin OR immunglobulin OR selective) AND (adsorption OR absorption)) | w.o. | 14.272 | |
| #15 | #12 OR #13 OR #14 | w.o. | 106.920 | |
| #16 | "Arthritis"[MESH] OR (rheuma* AND (arthritis OR vasculitis)) OR (chronic AND polyarthritis) | w.o. | 116.850 | |
| #17 | #16 AND #15 Limit: human | w.o. | 789 | ### rheumatoide Arthritis ### Pubmed 22.02.02 |
| #18 | "Lupus Erythematosus, Systemic"[MESH] OR SLE OR (lupus AND (vasculitis OR erythemat* OR nephritis OR glomerulonephritis)) | w.o. | 35.110 | |
| #19 | #18 AND #15 Limit: human | w.o. | 860 | ### systemischer Lupus Erythematoses ### pubmed 22.02.02 |
| #20 | "Cardiomyopathy, Congestive"[MESH] OR "Cardiomyopathy, Hypertrophic"[MESH] OR "Cardiomyopathy, Restrictive"[MESH] OR "Heart Failure, Congestive"[MESH] OR cardiomyop* OR (chronic AND heart AND failure) | w.o. | 57.698 | |
| #21 | #20 AND #15 Limit: human | w.o. | 285 | ### idiopathische dilatative Kardiomyopathie (DCM) ### pubmed 22.02.02 nach Durchsicht ausgeschlossen: ultrafiltration, hemodialyse, hemofiltration, peritoneal dialyse |
| #22 | "Polyradiculoneuropathy"[MESH] OR (guillain AND barre) OR (polyneuropathy AND chronic AND inflammat*) OR Polyradiculoneuropathy | w.o. | 8.241 | |
| #23 | #22 AND #15 Limit: human | w.o. | 758 | ### Guillain Barre ### demyelinisierende Polyneuropathie ### pubmed 22.02.02 |

| | | | | |
|-----|--|---|--------|---|
| #24 | "Myasthenia Gravis"[MESH] OR (Myasthe* AND Gravis) | w.o. | 8.501 | |
| #25 | #24 AND #15 Limit: human | w.o. | 563 | ### Myasthenia gravis ### pubmed 22.02.02 |
| #26 | ("Antibodies, Antiphospholipid"[MESH] OR "Antiphospholipid Syndrome"[MESH] OR Antiphospholipid OR ((phospholipid OR cardiolipin) AND anti) OR anticardiolipin) | medline pubmed 01.03.02 | 8.676 | |
| #27 | #26 AND #15 Limit. human | w.o. | 183 | ### Antiphospholipid Syndrom |
| | plasmapheresis (CT) | embase 83 DIMDI 01.03.02 | 6.654 | |
| | (Blood AND Component AND Removal) OR (Cell AND Separation) OR plasmapheresis OR Cytapheresis OR (Plasma AND Exchange) OR hemofiltration OR apheresis OR rheopheresis OR immunadsorption* OR immunoabsorption* OR immunabsorption* OR immunoabsorption* ((immunoglobulin OR immunoglobulin) AND (adsorption OR absorption)) | embase 83 DIMDI 01.03.02 | 33.679 | |
| | Antiphospholipid OR ((phospholipid OR cardiolipin) AND anti) OR anticardiolipin | embase 83 DIMDI 01.03.02 | 6.942 | |
| #28 | (Blood AND Component AND Removal) OR (Cell AND Separation) OR plasmapheresis OR Cytapheresis OR (Plasma AND Exchange) OR hemofiltration OR apheresis OR rheopheresis OR immunadsorption OR ((immunoglobulin OR immunoglobulin) AND adsorption) | medline 83, embase 83 DIMDI 01.03.02 | 79.812 | |
| #29 | Antiphospholipid OR ((phospholipid OR cardiolipin) AND anti) OR anticardiolipin | w.o. | 14.797 | |
| #30 | #28 AND #29 | w.o. | 343 | |
| | nach check duplicates | w.o. | 246 | ### Antiphospholipid- Syndrom |
| #31 | SLE OR lupus | w.o. | 52033 | |
| #32 | #31 AND #28 | w.o. | 1.406 | |
| | nach check duplicates | w.o. | 1.074 | ### systemischer Lu- pus Erythematodes |
| #33 | (rheuma* AND (arthritis OR vasculitis)) OR (chronic AND polyarthritis) | w.o. | 79.095 | |
| #34 | #33 AND #28 | w.o. | 771 | |
| | nach check duplicates | w.o. | 618 | ### Rheumatoide Ar- thritis |
| #35 | immunadsorption OR apheresis OR hemofiltration OR ((immunoglobulin OR immunoglobulin) AND adsorption) OR (Cell AND Separation) OR (Removal AND Component AND Blood) | medline 83 embase 83 DIMDI 19.03.02 | 52.553 | |
| #36 | Polyradiculoneuropathy OR (guillain AND barre) OR (polyneuropathy AND chronic AND inflammat*) | w.o. | 8.835 | |
| | #35 AND #36 | w.o. | 105 | |
| | nach check duplicates | w.o. | 79 | ### demyelinisierende Polyneuropathie ### Guillain-Barre- |

| | | | | |
|-----|---|---------------------------------|--------|---|
| | | | | Syndrom |
| #37 | Cardiomyop? OR ((Heart AND Failure) AND (congestive OR chronic)) | w.o. | 97.532 | |
| | #35 AND #37 | w.o. | 333 | |
| | nach check duplicates | w.o. | 283 | ### idiopathische dilatative Kardiomyopathie (DCM) |
| | "Familial hyperchol*" | Cochrane 08.05.2002 | 227 | Ausgewählt (Bezug zu Apherese): 21 Recherche über „Apherese“ etc. ungeeignet |
| | "Lipoprotein(a)"[MeSH] limits:human | medline pubmed 01.07.2002 | 2.761 | |
| | "Lipoprotein(a)"[MeSH] AND ("Blood Component Removal"[MESH] OR "Cell Separation"[MESH] OR plasmapheresis[MESH] OR (Blood AND Component AND Removal) OR (Cell AND Separation) OR plasmapheresis OR (Plasma AND Exchange) OR hemofiltration OR apheresis OR hemapheresis OR rheopheresis OR immunadsorption OR ((immunoglobulin OR immunglobulin) AND adsorption)) Limits:human | w.o. | 94 | ### Pubmed 01.07.2002 ### lpa |
| | "Lipoprotein(a)"[MeSH] » | Cochrane 03.08.2002 | 218 | davon 217 Primär-Studien |
| | ("Hearing Disorders"[MESH] OR Tinnitus OR (Hearing AND loss) OR deafness) | medline pubmed 11.07.02 | 43862 | |
| | ("Blood Component Removal"[MESH] OR "Cell Separation"[MESH] OR plasmapheresis[MESH] OR "Plasma Exchange"[MESH] OR "Blood Viscosity"[MESH] OR Hemorheology[MESH] OR hemofiltration[MESH] OR (Blood AND Component AND Removal) OR (Cell AND Separation) OR plasmapheresis OR (Plasma AND Exchange) OR (fresh AND frozen AND plasma) OR ffp OR (Blood AND Viscosity) OR Hemorheology OR hemofiltration OR apheresis OR rheopheresis OR (blood AND rheology)) AND ("Hearing Disorders"[MESH] OR Tinnitus OR (Hearing AND loss) OR deafness) | medline pubmed 11.07.02 | 142 | ### Tinnitus / Hörsturz |
| | "Glomerulonephritis"[MESH] AND (immunoadsorption OR (removal AND antibod*) OR immunadsorption* OR immunoadsorption* OR immunabsorption* OR immunoabsorption* OR ((immunoglobulin* OR immunglobulin*) AND (adsorption OR absorption))) Limits:human | medline pubmed 21.08.02 | 142 | ### Glomerulonephritis ### pubmed 21.08.02 |
| | (hemophil* OR haemophil* OR "Coagulation Protein Disorders"[MESH]) AND ((removal AND antibod*) OR immunadsorption* OR immunoadsorption* OR immunabsorption* OR immunoabsorption* OR adsorption OR absorption) Limits:human | medline, pubmed 21.08.02 | 766 | mit "Coagulation Protein Disorders"[MESH] die MeshTerms "Factor XIII Deficiency", "Hemophilia A" und "Hemophilia B" umfasst |

| | | | | |
|-----|--|--------------------------------|--------|--|
| | (hemophil* OR haemophil* OR "Coagulation Protein Disorders"[MESH]) AND ((removal AND antibod*) OR immunadsorption* OR immunoadsorption* OR immunabsorption* OR immunoabsorption* OR ((immunoglobulin* OR immunoglobulin*) AND (adsorption OR absorption))) Limits:human | medline pubmed 21.08.02 | 137 | ### Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren bei Hämophilie ### medline pubmed 21.08.02 |
| | ((CT DOWN "hemophilia" OR (haemophil?; hemophil?)) OR CT="COAGULATION PROTEIN DISORDERS") AND (removal AND antibod?) OR ((immunoglobulin?; immunoglobulin?) AND (adsorption?; absorption?)) OR (immunadsorption?; immunoadsorption?; immunabsorption?; immunoabsorption?) | embase 74 dimdi 22.08.02 | 136 | ### Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren bei Hämophilie ### embase 22.08.02 |
| | (Plasmapheresis OR fibrinogen OR RheoSorb OR Hemorheology OR hemofiltration OR apheresis OR rheopheresis OR (blood AND rheology)) AND (((leg OR foot OR feet OR wound* OR ulcer OR gangrene) AND "Diabetes Mellitus"[MESH]) OR "Diabetic Foot"[MESH]) Limits:human | medline pubmed 28.08.02 | 111 | ### diabetischer Fuß ### medline pubmed 27.08.02 8 ggf. relevante Treffer |
| | (Plasmapheresis OR fibrinogen OR RheoSorb OR Hemorheology OR hemofiltration OR apheresis OR rheopheresis OR (blood AND rheology)) AND (((leg OR foot OR feet OR wound? OR ulcer OR gangrene) AND "Diabetes Mellitus"[CT] OR diabetes OR diabetic) | embase DIMDI 05.09.02 | 60 | ### diabetischer Fuß ### embase 05.09.02 2 zusätzliche, ggf. relevante Treffer |
| #38 | ("Blood Component Removal"[MESH] OR "Cell Separation"[MESH] OR plasmapheresis[MESH] OR Blood AND Component AND Removal) OR (Cell AND Separation) OR plasmapheresis OR (Plasma AND Exchange) OR apheresis OR rheopheresis OR immunadsorption* OR immunoadsorption* OR immunabsorption* OR immunoabsorption* OR ((immunoglobulin OR immunoglobulin OR selective) AND (adsorption OR absorption)) Limits:human | medline pubmed 11.09.02 | 77.360 | |
| #39 | ((arthritis AND rheumatoid) OR (chronic AND polyarthritis)) Limits:human | w.o. | 60.903 | |
| #40 | #38 AND #39 Limits:human | w.o. | 754 | ### Rheumatoide Arthritis ### medline pubmed 11.09.02 Nachrecherche zu anderen selektiven Verfahren außer Immunadsorption |
| #41 | #40 Limits:human Limits: clinical trial | w.o. | 49 | |
| #42 | "Lupus Erythematosus, Systemic"[MESH] OR SLE OR (lupus AND (vasculitis OR | w.o. | 35.418 | |

| | | | | |
|-----|---|-------------------------------|--------|---|
| | erythemat* OR nephritis OR glomerulonephritis) Limits:human | | | |
| #43 | #38 AND #42 | w.o. | 955 | ### Systemischer Lupus Erythematodes ### medline pubmed 11.09.02 Nachrecherche zu anderen selektiven Verfahren außer Immunadsorption |
| #44 | #43 Limits:human Limits: clinical trial | w.o. | 46 | |
| #45 | ("Antibodies, Antiphospholipid"[MESH] OR "Antiphospholipid Syndrome"[MESH] OR Antiphospholipid OR ((phospholipid OR cardiolipin) AND anti) OR anticardiolipin) Limits:human | w.o. | 8.998 | |
| #46 | #38 AND #45 | w.o. | 218 | ### Antiphospholipid-Syndrom ### medline pubmed 11.09.02 Nachrecherche zu anderen selektiven Verfahren außer Immunadsorption |
| #47 | #46 Limits:human Limits: clinical trial | | 2 | |
| #48 | (renal OR kidney) AND (allograft OR transplanta*) | medline pubmed 25.10.02 | 62.365 | transplant* wird auf die ersten 150 Treffer beschränkt |
| #49 | HLA AND (sensibilisation OR sensibilization OR sensitization OR sensitisation) | w.o. | 522 | |
| #50 | ("Blood Component Removal"[MESH] OR "Cell Separation"[MESH] OR plasmapheresis[MESH] OR (Blood AND Component AND Removal) OR (Cell AND Separation) OR plasmapheresis OR (Plasma AND Exchange) OR apheresis OR rheopheresis OR immunadsorption* OR immunoabsorption* OR immunabsorption* OR immunoabsorption* OR ((immunoglobulin OR immunglobulin OR selective) AND (adsorption OR absorption))) | w.o. | 77.533 | |
| | #50 AND ((renal OR kidney) AND (allograft OR transplanta*)) Limits:human | w.o. | 798 | |
| | #50 AND ((renal OR kidney) AND HLA Limits:human | w.o. | 143 | Einschränkung auf HLA AND (sensibilisation OR sensibilization OR sensitization OR sensitisation) ergibt nur 20 Treffer Suche insgesamt so nicht sensitiv genug |
| #51 | ((("Blood Component Removal"[MESH] OR "Cell Separation"[MESH] OR plas- | | 656 | |

| | | | | |
|-----|---|-------------------------------|-------|--|
| | mapheresis[MESH] OR (Blood AND Component AND Removal) OR (Cell AND Separation) OR plasmapheresis OR apheresis OR immunadsorption* OR immunoabsorption* OR immunoadsorption* OR immunabsorption* OR ((immunoglobulin OR immunglobulin OR selective) AND (adsorption OR absorption))) AND ((renal OR kidney) AND (allograft OR transplanta*)) | | | |
| #52 | #51 NOT (cytapheresis OR (bone AND marrow)) | | 568 | ### nach Nierentransplantation ### medline pubmed 25.10.02 |
| #53 | ("Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic"[MESH] OR "Hemolytic-Uremic Syndrome"[MESH] OR (hemolytic uremic syndrome) OR (haemolytic uremic syndrome) OR (hemolytic uraemic syndrome) OR (haemolytic uraemic syndrome) OR (thrombotic thrombocytopenic purpura)) | medline pubmed 18.11.02 | 5336 | |
| #54 | "Blood Component Removal"[MESH] OR "Cell Separation"[MESH] OR "plasmapheresis"[MESH] OR (Blood AND Component AND Removal) OR plasmapheresis OR apheresis OR immunadsorption* OR immunoabsorption* OR immunoadsorption* OR immunabsorption* OR ((immunoglobulin OR immunglobulin OR selective) AND (adsorption OR absorption)) | medline pubmed 18.11.02 | 49335 | |
| | #54 AND #53 | medline pubmed 18.11.02 | 471 | ### pubmed 18.11.02; ### TTP/HUS Her Muck sieht durch |
| #55 | ("Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic"[MESH] OR "Hemolytic-Uremic Syndrome"[MESH] OR (hemolytic uremic syndrome) OR (haemolytic uremic syndrome) OR (hemolytic uraemic syndrome) OR (haemolytic uraemic syndrome) OR (thrombotic thrombocytopenic purpura)) | Cochrane | | |
| #56 | "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[MESH] | Pubmed 2.12.02 | 1698 | |
| #57 | "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[MESH] OR (Purpura AND Thrombocytopenic AND Idiopathic) | Pubmed 2.12.02 | 3507 | |
| #58 | "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[MESH] OR (Purpura AND Thrombocytopenic AND Idiopathic) OR (Purpura AND Thrombocytopenic AND Immune) OR (Purpura AND Thrombopenic AND Idiopathic) OR (Purpura AND Thrombopenic AND Immune) | Pubmed 2.12.02 | 4188 | |
| #59 | "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[MESH] OR (Purpura AND Thrombocytopenic AND Idiopathic) OR (Purpura AND Thrombocytopenic AND Immune) OR (Purpura AND Thrombopenic AND Idiopathic) OR (Purpura AND Thrombopenic AND Immune) OR itp | Pubmed 2.12.02 | 4624 | |

| | | | | |
|-----|--|---------------------|-----|--|
| | #54 AND #59 | Pubmed 2.12.02 | 151 | ### idiopathische thrombozytopenische Purpura; ### pubmed 2.12.02 |
| | | EMBASE | | |
| #61 | ((((purpura and thrombocytopenic and idiopathic) or (purpura and thrombocytopenic and immune) or (purpura and thrombopenic and idiopathic) or (purpura and thrombopenic and immune) or itp) and (immunadsorption* or immunoadsorption* or immunabsorption* or immunoabsorption* or ((immunoglobulin or immunglobulin or selective) and (adsorption or absorption)))))) | Cochrane 2.12.02 | 5 | Auswahl: nur ges. Analyse (Kunz K 1996) |

32.2. Gesamt-Literaturliste

Die unter Nummer 1- 19 aufgeführten Veröffentlichungen sind aufgrund mangelnder Angabe von Autoren der Literaturliste vorangestellt und in chronologischer Reihenfolge geordnet.

1. Selective adsorption of disaturated phospholipids and risk of atherosclerosis. *Nutr Rev* 1980; 38(4):142-143.
2. Hazards of apheresis [editorial]. *Lancet* 1982; 2(8306):1025-1026.
3. [Symposium: New therapeutic perspectives: autoimmunity in endocrinology]. *Ann Endocrinol (Paris)* 1985; 46(4-5):343-345.
4. Ocular manifestations of Graves' disease. *J R Soc Med* 1985; 78(5):416-417.
5. Rapid movement of lipoprotein lipase among substrate globules. *Nutr Rev* 1985; 43(1):29-30.
6. Extracorporeal lipid extraction. *ASAIO Trans* 1987; 33(4):813-818.
7. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991; 303(6807):893-896.
8. Design features and baseline characteristics of the LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) Study: a randomized trial in patients with previous acute myocardial infarction and/or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76(7):474-479.
9. Fettstoffwechselstörungen und Nierenversagen - Was ist die Ursache, was ist Folge? [Editorial]. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108(14):417-419.
10. Therapy and clinical trials. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7(6):B79-B88.
11. Effects of treatment can be a disability, court says. *AIDS Policy Law* 1997; 12(18):7.
12. From what will we die in 2020? *Lancet* 1997; 349:1263.
13. New technology allows physicians to cleanse "bad" cholesterol from patient's blood without removing healthy elements. *Compr Ther* 1998; 24(5):276.
14. Lipid apheresis in the treatment of patients with severe, refractory hypercholesterolemia. *Tecnologica MAP Suppl* 1999;15-17.
15. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis* 1999; 142(1):105-112.
16. ProSORBA column for rheumatoid arthritis. *Med Lett Drugs Ther* 1999; 41(1058):69-70.
17. Human immunoglobulin and the Guillain-Barre syndrome: new indication. An alternative to plasmapheresis. *Prescrire Int* 2000; 9(49):142-143.
18. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2):328-346.
19. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. *Lancet* 2002; 359(9315):1379-1387.
20. Aarli JA. Late-onset myasthenia gravis: a changing scene. *Arch Neurol* 1999; 56(1):25-27.
21. Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD, III, Ko CW, Kirk AD, Welch PG et al. Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(2):366-373.
22. Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol* 1999; 44(1):1-29.
23. Abe M, Sannomiya A, Koike T, Sato S, Sageshima J, Kitajima K et al. Removal of anti-donor antibody by double-filtration plasmapheresis to prevent chronic rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30(7):3108-3109.
24. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. Plasma Removal with Return of Corpuscles (Plasmapheresis). *J Pharmacol Exp Ther* 1941; 5:625-641.
25. Abouna GM, al Abdullah IH, Ilia H, Kelley-Sullivan D. Comparison of the effect of plasmapheresis using human albumin or dextran 40 on the survival of pig-to-dog renal xenografts. *Transplant Proc* 1996; 28(1):212-214.
26. Achard JM, Westeel PF, Moriniere P, Lalau JD, de Cagny B, Fournier A. Pancreatitis related to severe acute hypertriglyceridemia during pregnancy: treatment with lipoprotein apheresis. *Intensive Care Med* 1991; 17(4):236-237.
27. Adachi H, Niwa A, Shinoda T. Prevention of restenosis after coronary angioplasty with low-density lipoprotein apheresis. *Artif Organs* 1995; 19(12):1243-1247.
28. Adams MB, Kauffman HM, Jr., Hebert LA, Hussey CV, Duquesnoy RJ, Tomasulo PA. Plasmapheresis in the treatment of renal allograft rejection. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1979; 9:252-255.
29. Adams MB, Kauffman HM, Jr., Hussey CV, Gottschall JL, Hackbarth SA, Buchmann EV. Plasmapheresis in the treatment of refractory renal allograft rejection. *Transplant Proc* 1981; 13(1 Pt 1):491-494.
30. Adu D, Williams DG, Taube D, Vilches AR, Turner DR, Cameron JS et al. Late onset systemic lupus erythematosus and lupus-like disease in patients with apparent idiopathic glomerulonephritis. *Q J Med* 1983; 52(208):471-487.
31. Aengevaeren WR, Kroon AA, Stalenhoef AF, Uijen GJ, van der WT. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(7):1696-1704.
32. Aeschbacher B, Wiedmer W, Stuck A, Gaenger KH, Frey FJ, Nydegger UE. [Immunoadsorption of anti-B antibodies as

- preparation for an ABO-incompatible kidney transplantation]. *Schweiz Med Wochenschr* 1987; 117(19):716-722.
33. Afanas'eva OI, Adamova II, Benevodenskaia GF, Pokrovskii SN. [A comparison of 3 methods of lipoprotein (a) isolation from human plasma]. *Biull Eksp Biol Med* 1992; 113(3):268-270.
34. Agawal A, Mauer SM, Matas AJ, Nath KA. Recurrent hemolytic uremic syndrome in an adult renal allograft recipient: current concepts and management. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6(4):1160-1169.
35. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Traitements de la dégénérescence liée à l'âge. 2001. Ref Type: Generic
36. Agishi T, Kaneko I, Hasuo Y, Hayasaka Y, Sanaka T, Ota K et al. Double filtration plasmapheresis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1980; 26:406-411.
37. Agishi T, Kaneko J, Hasuo Y, Hayasaka Y, Sanaka T, Ota K 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.
38. Agishi T, Kitano Y, Suzuki T, Miura A, Murakami J, Minagawa H et al. Improvement of peripheral circulation by low density lipoprotein adsorption. *ASAIO Trans* 1989; 35(3):349-351.
39. Agishi T, Takahashi K, Yagisawa T, Ota K. Immunoabsorption of anti-A or anti-B antibody for successful kidney transplantation between ABO incompatible pairs and its limitation. Japanese Biosynsorb Research Group. *ASAIO Trans* 1991; 37(3):M496-M498.
40. Agishi T, Takahashi K, Ota K, Yagisawa T. Comparative evaluation of immunoabsorption and double filtration plasmapheresis for removal of anti-A or -B antibody in ABO-incompatible kidney transplantation. Japanese Biosynsorb Research Group. *Transplant Proc* 1992; 24(2):557-558.
41. Agishi T, Naganuma S, Nakasato S, Kitajima K, Ota K, Ban K et al. Treatment of arteriosclerotic obstruction by LDL adsorption. *Angiology* 1993; 44(3):222-227.
42. Agishi T. Anion-blood contact reaction (ABC reaction) in patients treated by LDL apheresis with dextran sulfate-cellulose column while receiving ACE inhibitors. *JAMA* 1994; 271(3):195-196.
43. Agishi T. [Treatment of arteriosclerotic obstruction by blood purification]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1996; 97(7):563-567.
44. Agishi T, Sato Y, Nakasato S, Matsuzawa C, Sanaka T, Ota K. A variety of clinical applicabilities of immobilized dextran sulphate as lipoprotein adsorbent and avoidance of anaphylactoid (anion-blood contact) reaction in its use. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1996; 24(1):11-17.
45. Agishi T. Low density lipoprotein (LDL) apheresis is currently recognized as a reliable tool for removal of LDL cholesterol directly from blood in patients with severe hypercholesterolemia. *Artif Organs* 2000; 24(2):165-166.
46. Ahmad F, Solyomoss S, Poon MC, Berube C, Sullivan AK. Characterization of an α -required IgG inhibitor of coagulation factor XIII in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 1996; 93(3):700-703.
47. Ahmed T, Preti RA, Razis E, Farley T, Lake DE, Beer M et al. Peripheral blood mononuclear mobilization with sargramostim (GM-CSF). *Prog Clin Biol Res* 1994; 389:457-462.
48. Ahn YS, Harrington WJ. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Annu Rev Med* 1977; 28:299-309ENG.
49. Ahner R, Speiser P, Swoboda K, Kuffer E, Kurz C, Sevelde P et al. [Hyperlipidemia-induced pancreatitis in pregnancy. Successful long-term treatment by extracorporeal elimination of triglyceride-rich lipoproteins]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1993; 33 Suppl 1:337.
50. Aichberger C, Nussbaumer W, Rosmanith P, Riedmann B, Spechtenhauser B, Feichtinger H et al. Plasmapheresis for the treatment of acute vascular rejection in renal transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2):169-170.
51. Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, III et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21(1):143-156.
52. Aikawa A, Hadano T, Ohara T, Hasegawa A, Yamashita M, Shindo M et al. Relation between ABO blood type antigen and antibody and acute vascular rejection in ABO incompatible kidney transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30(7):3507-3509.
53. AKDÄ. Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 1999.
54. Akesson A, Wollheim FA, Thysell H, Gustafson T, Forsberg L, Pahlm O et al. Visceral improvement following combined plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in progressive systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 1988; 17(5):313-323.
55. Akimoto T, Ando Y, Ito C, Muto S, Kusano E, Asano Y. Effect of plasmapheresis as initial monotherapy in a case of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody positive crescentic glomerulonephritis. *ASAIO J* 1999; 45(5):509-513.
56. Aksenov VA, Gorbatenko VB, Akaemova ON, Seliutin AA. [A case of the successful use of protein A adsorption in a patient with acute kidney failure in rapidly progressing lupus glomerulonephritis]. *Ter Arkh* 1997; 69(2):66-68.
57. Alaiigh P, Hoffman CJ, Korlipara G, Neuroth A, Dervan JP, Lawson WE et al. Lipoprotein(a) level does not predict restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(8):1281-1286.
58. Alarabi A, Backman U, Wikstrom B, Sjoberg O, Tufveson G. Pretransplantation plasmapheresis in HLA-sensitized patients: five years experience. *Transplant Proc* 1995; 27(6):3448.
59. Alarabi A, Backman U, Wikstrom B, Sjoberg O, Tufveson G. Plasmapheresis in HLA-immunosensitized patients prior to kidney transplantation. *Int J Artif Organs* 1997; 20(1):51-56.

60. Alarabi AA, Nilsson B, Nilsson U, Wikstrom B, Danielson BG. Complement activation during tryptophan immunoadsorption treatment. *Artif Organs* 1993; 17(9):782-786.
61. Alarabi AA, Wikstrom B, Backman U, Danielson BG, Tufvesson G, Sjöberg O. Pretransplantation immunoadsorption therapy in patients immunized with human lymphocyte antigen: effect of treatment and three years' clinical follow-up of grafts. *Artif Organs* 1993; 17(8):702-707.
62. Albers JJ, Marcovina SM. Standardization of Lp(a) measurements. *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68:257-263.
63. Albers JM, Kuper HH, van Riel PL, Prevo ML, 't-Hof MA, van Gestel AM et al. Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease. *Rheumatology Oxford* 1999; 38(5):423-430.
64. Aledort L. Inhibitors in haemophilia patients: current status and management. *Am J Hematol* 1994; 47:208-217.
65. Aledort LM. Treatment of von Willebrand's disease. *Mayo Clin Proc* 1991; 66(8):841-846.
66. Aledort LM. Factor VIII inhibitors. Immune tolerance induction: is it cost effective? We know too little. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(2):189-193.
67. Alexandre GP, De Bruyere M, Squifflet JP, Moriau M, Latinne D, Pirson Y. Human ABO-incompatible living donor renal homografts. *Neth J Med* 1985; 28(6):231-234.
68. Alexiou C, Arnold W, Fauser C, Schratzenstaller B, Gloddek B, Fuhrmann S et al. Sudden sensorineural hearing loss: does application of glucocorticoids make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 2001; 127(3):253-258.
69. Alifthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994; 106(1):9-19.
70. Algiman M, Dietrich G, Nydegger UE, Boieldieu D, Sultan Y, Kazatchkine MD. Natural antibodies to factor VIII (anti-hemophilic factor) in healthy individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(9):3795-3799.
71. Allen R, Hedlund K. Simple procedure for the removal of nonspecific inhibitors of rubella virus hemagglutination. *J Clin Microbiol* 1975; 2(6):524-527.
72. Allen S. Lipid/vascular wall interaction. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13(6):439-446.
73. Alving BM. Diagnosis and management of patients with the antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2001; 12(1):89-93.
74. Alving CR, Wassef NM, Potter M. Antibodies to cholesterol: biological implications of antibodies to lipids. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 210:181-186.
75. AMA panel on therapeutic plasmapheresis, Council on Scientific Affairs. Current status of therapeutic plasmapheresis and related techniques. Report of the AMA panel on therapeutic plasmapheresis. Council on Scientific Affairs. *JAMA* 1985; 253(6):819-825.
76. Amato M, Salvadori M. Can plasmapheresis improve lupus nephritis without its immunological markers? *Nephron* 1988; 48(3):252-253.
77. Ambinder EP, Button GR, Cheung T, Goldberg JD, Holland JF. Filtration versus gravity leukapheresis in febrile granulocytopenic patients: a randomized prospective trial. *Blood* 1981; 57(5):836-841.
78. Ambinder EP, Cohen LB, Wolke AM, Field SP, Adelsberg B, Schaffner F et al. The clinical effectiveness and safety of chronic plasmapheresis in patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Apheresis* 1985; 2(3):219-223.
79. Ambrose JA, Dangas G. Unstable Angina. Current Concepts of Pathogenesis and Treatment. *Arch Intern Med* 2000; 160:25-36.
80. American College of Rheumatology, HOC Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for Monitoring Drugs Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39(5):723-731.
81. American Society for Apheresis. Diseases treated by TA. *Clin Appl Ther Apheresis* 2000; 12(1/2).
82. American Society of Hematology. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline. 1996. Ref Type: Generic
83. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987; 257(16):2176-2180.
84. Anderson NA, Kyriakides T, Ferguson IT, Wallington TB. Plasma exchange in the treatment of Guillain-Barre syndrome: experience in a sub-regional referral centre. *Postgrad Med J* 1991; 67(784):154-156.
85. Andrade JD, Hlady V. Plasma protein adsorption: the big twelve. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 516:158-172.
86. Andrew M, Vegh P, Caco C, Kirpalani H, Jefferies A, Ohlsson A et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr* 1993; 123(2):285-291.
87. Andrews PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841:789-802.
88. Andrews TC, Raby K, Barry J, Naimi CL, Allred E, Ganz P et al. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease [see comments]. *Circulation* 1997; 95(2):324-328.
89. Andrews TC, Ballantyne CM, Hsia JA, Kramer JH. Achieving and Maintaining National Cholesterol Education Program Low-density Lipoprotein Cholesterol Goals with Five Statins. *The American Journal of Medicine* 2001; 111:185-191.
90. Angelin B. Therapy for lowering lipoprotein (a) levels. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8(6):337-341.
91. Anisimova OJ, Kononov GA, Agapov II, Fuki IV, Sergienko VB, Repin VS et al. Effect of plasmapheresis on the liver uptake of ApoB-lipoproteins labeled with technetium-99m. *Artif Organs* 1989; 13(6):508-511.
92. Antoni CE, Kavanaugh A, Manger B, et al. Responses to infliximab therapy in the At-

- tract trial assess with the Disease Activity Score (DAS): clinical response measure by DAS at 102 weeks correlates with arrest of radiologic progression and shows higher response rate than ACR 20 criteria. *Ann Rheum Dis* 2001.
93. Antozzi C, Berta E, Confalonieri P, Zuffi M, Cornelio F, Mantegazza R. Protein-A immunoadsorption in immunosuppression-resistant myasthenia gravis. *Lancet* 1994; 343(8889):124.
94. Aotsuka S, Funahashi T, Tani N, Okawa Takatsuji M, Kinoshita M, Yokohari R. Adsorption of anti-dsDNA antibodies by immobilized polyanionic compounds. *Clin Exp Immunol* 1990; 79(2):215-220.
95. Apherese Forschungsinstitut. Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) mit Rheopherese. 2-1-2001. Ref Type: Generic
96. Apstein CS, Zilversmit DB, Lees RS, George PK. Effect of intensive plasmapheresis on the plasma cholesterol concentration with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1978; 31(2):105-115.
97. Apter B, McCarthy V, Shapiro SS, Ballas SK. Successful preoperative apheresis of factor VIII antibody using factor VIII concentrate as a replacement fluid. *J Clin Apheresis* 1986; 3(2):140.
98. Arbeitskreis AMD der retinologischen Gesellschaft. Die altersabhängige Makuladegeneration - Differenzierung und Behandlungsmöglichkeiten. 1. 1998. Ref Type: Report
99. Arbiser JL, Dzieczkowski JS, Harmon JV, Duncan LM. Leukocytoclastic vasculitis following staphylococcal protein A column immunoadsorption therapy. Two cases and a review of the literature. *Arch Dermatol* 1995; 131(6):707-709.
100. Archbold RA, Timmis AD. Modification of coronary artery disease progression by cholesterol-lowering therapy: the angiographic studies. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10(6):527-534.
101. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997; 349(9054):769-771.
102. AREDS Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no.8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(10):1417-1436.
103. Arends J, Bier DM, Schafer G, Armstrong VW, Thiery J, Seidel D et al. No evidence for feedback inhibition of hepatic apolipoprotein B (apo B) production after extracorporeal low density lipoprotein precipitation as determined by [1-13C]leucine infusion in normal volunteers. *Eur J Clin Invest* 1993; 23(10):602-614.
104. Aringer M, Smolen JS, Graninger WB. Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41(3):414-420.
105. Ariyo A, Hennekens CH, Stampfer MJ, Ridker PM. Lipoprotein (a), lipids, aspirin, and risk of myocardial infarction in the Physician's Health Study. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5(4):273-278.
106. Armstrong VW, Windisch M, Wieland H, Fuchs C, Rieger J, Kosterling H et al. Selective continuous extracorporeal elimination of low-density lipoproteins with heparin at acidic pH. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 29:323-328.
107. Armstrong VW, Seidel D. The H.E.L.P. System: A Novel Technique for the Extracorporeal Treatment of Familial Hypercholesterolemia. In: Schlierf, Moerl, editors. *Expanding Horizons in Atherosclerosis Research*. To Gotthard Schettler on his 70th Birthday. Berlin, New York, London, Paris, Tokyo: Springer Verlag, 1987: 345-351.
108. Armstrong VW, Schuff-Werner P, Eisenhauer T, Seidel D. Treatment of Familial Hypercholesterolemia by Heparin-Induced Extracorporeal LDL-Precipitation: The H.E.L.P.-System. In: Sheperd J, et al., editors. *Atherosclerosis, Developments, Complications and Treatment*. Elsevier Science Publishers B.B., 1987: 107-155.
109. Armstrong VW, Niedmann D, Eisenhauer T, Janning G, Wagner H, Schuff-Werner P et al. Acute and long-term effects of low-density lipoprotein apheresis on the serum concentrations of vitamins E and A. *Klin Wochenschr* 1988; 66(3):123-128.
110. Armstrong VW, Eisenhauer T, Noll D, Wieland H, Scheler F, Seidel D. Extracorporeal Plasma Therapy - the H.E.L.P.-System for the Treatment of Hyper- β -Lipoproteinemia. In: Widhalm K, Naito HK, editors. *Recent Aspects of Diagnosis and Treatment of Lipoprotein Disorders: Impact on Prevention of Atherosclerotic Diseases*. 1988: 327-335.
111. Armstrong VW, Schleef J, Thiery J, Mucher R, Schuff WP, Eisenhauer T et al. Effect of HELP-LDL-apheresis on serum concentrations of human lipoprotein(a): kinetic analysis of the post-treatment return to baseline levels. *Eur J Clin Invest* 1989; 19(3):235-240.
112. Armstrong VW, Schuff-Werner P, Eisenhauer T, Helmhold M, Stix M, Seidel D. Heparin extracorporeal LDL precipitation (HELP): an effective apheresis procedure for lowering Lp(a) levels. *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68:315-321.
113. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3):315-324.
114. Arranz Caso JA, Cuervas-Mons M, V. [Hepatocyte transplantation: current status]. *Med Clin (Barc)* 1996; 106(1):27-35.
115. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27 Suppl:S21-S24.
116. Asbury AK. New concepts of Guillain-Barre syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15(3):183-191.
117. Ash SR, Steczko J, Knab WR, Blake DE, Carr DJ, Harker KD et al. Push-pull sorbent-based pheresis and hemodiabsorption in the treatment of hepatic failure: preliminary results of a clinical trial with the Bio-

- Logic-DTPF System. *Ther Apher* 2000; 4(3):218-228.
118. Asherson RA, Piette JC. The catastrophic antiphospholipid syndrome 1996: acute multi-organ failure associated with antiphospholipid antibodies: a review of 31 patients. *Lupus* 1996; 5(5):414-417.
119. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77(3):195-207.
120. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. *Lupus* 1998; 7 Suppl 2:S55-S62.
121. Asherson RA. The pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol* 1999; 5(5):249-252.
122. Asherson RA, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Hematol* 2000; 7(5):325-329.
123. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(6):355-377.
124. Ashworth NL, Zochodne DW, Hahn AF, Pillay N, Chalk C, Benstead T et al. Impact of plasma exchange on indices of demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2000; 23(2):206-210.
125. Aso Y, Tajima A, Suzuki K, Ohtawara Y, Ohta N, Ohmi Y et al. [The clinical result of renal transplantation]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1985; 76(5):649-657.
126. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster Study: prevalence and prognostic significance of hyperlipidemia in men with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 59(14):9G-17G.
127. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77(14):1179-1184.
128. Assmann G, Schulte H, Cullen P. New and classical risk factors--the Munster heart study (PROCAM). *Eur J Med Res* 1997; 2(6):237-242.
129. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl A:A2-11.
130. Assmann G, Cullen P, Jossa F, Lewis B, Mancini M. Coronary heart disease: reducing the risk: the scientific background to primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. International Task force for the Prevention of Coronary Heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(8):1819-1824.
131. Association of British Neurologists. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in neurological diseases. London: ABN. 2002. Ref Type: Generic
132. Assogba U, Dairou F, Turpin G, Bruckert E. [LDL-apheresis therapy, methods and indications]. *Presse Med* 1999; 28(18):985-991.
133. Atabay C, Schrooyen M, Zhang ZG, Salvi M, Glinoeer D, Wall JR. Use of eye muscle antibody measurements to monitor response to plasmapheresis in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1993; 16(9):669-674.
134. Atkinson S, Holcombe M, Kendall-Taylor P. Ophthalmopathic immunoglobulin in patients with Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1984; 2(8399):374-376.
135. Atmaca LS, Ozmert E, Idil A. natural progression of age-related macular degeneration. *Ann Ophthalmol* 1993; 25:412-417.
136. Attia N, Durlach V, Roche D, Paul JL, Soni T, Zahouani A et al. Post-prandial metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in non-insulin-dependent diabetic patients before and after bezafibrate treatment. *Eur J Clin Invest* 1997; 27(1):55-63.
137. Aubert I, Bombail D, Erlich D, Goussault Y, Rouffy J, Bussel A. LDL apheresis by dextran sulfate cellulose (DSC) column in two patients with monogenic familial hypercholesterolemia (FH). *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:205-207.
138. AuBuchon JP, Elfath MD, Popovsky MA, Stromberg RR, Pickard C, Herschel L et al. Evaluation of a new prestorage leukoreduction filter for red blood cell units. *Vox Sang* 1997; 72(2):101-106.
139. Auer IA, Schmidt ML, Lee VM, Curry B, Suzuki K, Shin RW et al. Paired helical filament tau (PHFtau) in Niemann-Pick type C disease is similar to PHFtau in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995; 90(6):547-551.
140. Auquier P, Macquart-Moulin G, Moatti JP, Blache JL, Novakovitch G, Blaise D et al. Comparison of anxiety, pain and discomfort in two procedures of hematopoietic stem cell collection: leukocytapheresis and bone marrow harvest. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16(4):541-547.
141. Avanzi G, Cepparrone F, Lombardo R, Di Pietro G. Therapeutic plasma adsorption. A review. *Int J Artif Organs* 1993; 16 Suppl 5:160-164.
142. AWMF, ÄZQ. Systematische Evidenzrecherche. Das Leitlinien Manual. ZaeFQ, 2001: 35-53.
143. Axelsson A, Lindgren F. Is there a relationship between hypercholesterolaemia and noise-induced hearing loss? *Acta Otolaryngol* 1985; 100(5-6):379-386.
144. Azen SP, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, LaBree L, Shircore AM, Selzer RH et al. Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary events. Long-term follow-up from the Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study. *Circulation* 1996; 93(1):34-41.
145. Baan CC, Holweg CH, van Gelder T, Knoop CJ, Niesters HG, Zondervan P et al. Redundancy of the cytokine network in the development of rejection after clinical heart transplantation. *Transpl Int* 1998; 11 Suppl 1:S512-S514.
146. Bach D, Klein BC, Grabensee B. Long-term clinical course and histopathologic scoring in acute crescentic glomerulonephritis. *Ren Fail* 1997; 19(1):85-98.
147. Bachorik PS, Ross JW. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein

- cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement [see comments]. *Clin Chem* 1995; 41(10):1414-1420.
148. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstetrics and Gynaecology* 1999; 106(2):102-107.
149. Bada HS, Korones SB, Pourcyrous M, Wong SP, Wilson WM, III, Kolni HW et al. Asymptomatic syndrome of polycythemic hyperviscosity: effect of partial plasma exchange transfusion. *J Pediatr* 1992; 120(4 Pt 1):579-585.
150. Badesch DB, Zamora M, Fullerton D, Weill D, Tudor R, Grover F et al. Pulmonary capillaritis: a possible histologic form of acute pulmonary allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17(4):415-422.
151. Baeyer HV, Roßkopf G, Psotta C. Plasmapherese; Auszug aus dem Schulungsprogramm "Grundlagen der Dialysetechnik". *Conzema* 1990;5-17.
152. Baeyer HV, Schwerdtfeger R, Scharl M. LDL-Apherese in der Behandlung der schweren, familiären Hypercholesterinämie. *Medwelt* 1996; 47:74-78.
153. Bagger JP, Baandrup U, Rasmussen K, Moller M, Vesterlund T. Cardiomyopathy in western Denmark. *Br Heart J* 1984; 52(3):327-331.
154. Baggio G, Previato L, Corti C, Bilato C, Belloni M, Ongaro G et al. LDL-apheresis with the HELP system: a 16-month study in severe hypercholesterolemic patients with ischemic heart disease. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:146-151.
155. Bahn RS, Gorman CA. Choice of therapy and criteria for assessing treatment outcome in thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16(2):391-407.
156. Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993; 329(20):1468-1475.
157. Baksaas ST, Flom-Halvorsen HI, Ovrum E, Videm V, Mollnes TE, Brosstad F et al. Leucocyte filtration during cardiopulmonary reperfusion in coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 1999; 14(2):107-117.
158. Baldassarre D, Busnach G, Amato M, Pazzucconi F, Sirtori CR. Effect of plasma cholesterol reduction by pravastatin on the functional properties of forearm arteries in hypercholesterolemic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9(3):108-117.
159. Baldwin RT, Pierce RR, Frazier OH. Guillain-Barre syndrome after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11(4 Pt 1):817-819.
160. Balint-JP J. Immune modulation associated with extracorporeal immunoadsorption treatments utilizing protein A/silica columns. *Artif Organs* 1996; 20(8):906-913.
161. Balint JP, Jones FR. Evidence for Proteolytic Cleavage of Covalently Bound Protein A from a Silica Based Extracorporeal Immunoadsorbent and Lack of Relationship to Treatment Effects. *Transfus Sci* 1995; 16(1):85-94.
162. Balint JP, Cochran SK, Jones FR. Modulation of idiotypic and antiidiotypic immunoglobulin G responses in an immune thrombocytopenic purpura patient as a consequence of extracorporeal protein A immunoadsorption. *Artif Organs* 1995; 19(6):496-499.
163. Balint JP, Jr., Snyder HW, Jr., Cochran SK, Jones FR. Long-term response of immune thrombocytopenia to extracorporeal immunoadsorption. *Lancet* 1991; 337(8749):1106.
164. Balint JP, Jr., Quagliata F, Cochran SK, Jones FR. Association of anti-platelet IgG antibody levels with response to extracorporeal protein A/silica immunoadsorption in ITP patients. *Am J Hematol* 1995; 50(1):74-75.
165. Balint JP, Jr., Jones FR. Evidence for proteolytic cleavage of covalently bound protein A from a silica based extracorporeal immunoadsorbent and lack of relationship to treatment effects. *Transfus Sci* 1995; 16(1):85-94.
166. Balint JP, Jr. Immune modulation associated with extracorporeal immunoadsorption treatments utilizing protein A/silica columns. *Artif Organs* 1996; 20(8):906-913.
167. Ballantyne CM, el Masri B, Morrisett JD, Torre-Amione G. Pathophysiology and treatment of lipid perturbation after cardiac transplantation. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12(2):153-160.
168. Ballantyne CM. Development and assessment of antiatherosclerotic therapies beyond low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2(4):281-283.
169. Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, Kreisberg RA, Havel RJ, Frost PH et al. Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(6):2089-2112.
170. Balogun RA, Sahadevan M, Sevigny J, Kaplan AA. Impact of therapeutic plasma exchange on cyclosporine kinetics during membrane-based lipid apheresis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(6):1286-1289.
171. Balow JE. Plasmapheresis: development and application in treatment of renal disorders. *Artif Organs* 1986; 10(4):324-330.
172. Bambauer R, Jutzler GA. Erfahrungen mit grosslumigen Verweilkathetern in der v. jugularis interna als Zugang für akute Hamodialysen. *Klin Wochenschr* 1982; 60(6):285-292.
173. Bambauer R, Reinelt B, Pees H, et al. Therapeutic plasma exchange and cyclosporin A in severe systemic lupus erythematosus. *Transfus Sci* 1989; 10(2):147-154.
174. Bambauer R, Hahmann H. Plasmapherese: Technik und vergleichende Betrachtung der verschiedenen Verfahren, insbesondere im Hinblick auf die extrakorporale LDL-Elimination. *Dialyse J* 1990; 32:1-7.
175. Bambauer R, Inniger R, Pirrung KJ, Schiel R, Dahlem R. Complications and side effects associated with large-bore catheters in the subclavian and internal jugular veins. *Artif Organs* 1994; 18(4):318-321.
176. Bambauer R, Schiel R, Latzo R, Klinkmann J. LDL-apheresis in treatment of two patients with heterozygous familial hypercho-

- lesterolemia and extremely elevated lipoprotein (a) levels. *Transfus Sci* 1995; 16(4):375-381.
177. Bambauer R, Schiel R, Keller HE, Latza R. LDL-apheresis in two patients with extremely elevated lipoprotein (a) levels. *Int J Artif Organs* 1995; 18(5):286-290.
178. Bambauer R, Schiel R, Klinkmann J, Latza R. Low -density lipoprotein-apheresis in two patients with extremely elevated lipoprotein (a) levels. *J Clin Apheresis* 1996; 11(2):78-80.
179. Bambauer R, Schiel R, Keller HE, Klinkmann J, Latza R. Low -density lipoprotein apheresis in the treatment of two patients with coronary heart disease and extremely elevated lipoprotein (a) levels. *Artif Organs* 1996; 20(4):340-343.
180. Bambauer R. Low density lipoprotein apheresis: a selective plasma separation method. *Artif Organs* 1996; 20(4):284-285.
181. Bambauer R, Schiel R, Latza R, Klinkmann J. Treatment of severe hyperlipidemia: six years' experience with low-density lipoprotein apheresis. *Artif Organs* 1996; 20(4):336-339.
182. Bambauer R, Schiel R, Latza R, Klinkmann J, Schneidewind JM. LDL apheresis in clinical practice: long-term treatment of severe hyperlipidemia. *Ther Apher* 1997; 1(1):49-54.
183. Bambauer R, Olbricht CJ, Schoeppe E. Low-density lipoprotein apheresis for prevention and regression of atherosclerosis: clinical results. *Ther Apher* 1997; 1(3):242-248.
184. Bambauer R, Schneidewind JM, Latza R. Apheresis technologies for prevention and regression of atherosclerosis: clinical results. *ASAIO J* 1999; 45(5):403-407.
185. Bambauer R, Schiel R, Latza R, Schneidewind JM. LDL-apheresis as long-term treatment in severe hyperlipidemia using differing methods. *ASAIO J* 1999; 45(5):408-412.
186. Bambauer R, Arnold A. Plasmapheresis with a substitution solution of human serum protein (5%) versus plasmapheresis with a substitution solution of human albumin (5%) in patients suffering from autoimmune diseases. *Artif Organs* 1999; 23(12):1079-1087.
187. Bambauer R, Schwarze U, Schiel R. Cyclosporin und therapeutischer Plasma-austausch bei schwer verlaufendem systemischen Lupus erythematosus. *Med Welt* 2000; 51(4):113-119.
188. Bambauer R, Schwarze U, Schiel R. Cyclosporin A and therapeutic plasma exchange in the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Artif Organs* 2000; 24(11):852-856.
189. Bambauer R, Schiel R, Latza R. Low density lipoprotein apheresis in treatment of hyperlipidemia: experience with four different technologies. *Ther Apher* 2000; 4(3):213-217.
190. Bambauer R. Second Congress of the International Society for Apheresis, Saarbrücken, Germany, April 15-18, 1999. *Ther Apher* 2000; 4(3):185-186.
191. Bambauer R, Schiel R, Latza R. Current topics on low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher* 2001; 5(4):293-300.
192. Bambauer R. Low -density lipoprotein apheresis: clinical results with different methods. *Artif Organs* 2002; 26(2):133-139.
193. Bandarenko N, Brecher ME. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apheresis* 1998; 13(3):133-141.
194. Banerjee AK, Pearson J, Gilliland EL, Goss D, Lewis JD, Stirling Y et al. A six year prospective study of fibrinogen and other risk factors associated with mortality in stable claudicants. *Thromb Haemost* 1992; 68(3):261-263.
195. Banerjee R, Puniyani RR, Bellare JR. Analysis of dynamic surface properties of therapeutic surfactants and lung phospholipids. *J Biomater Appl* 2000; 15(2):140-159.
196. Bang B, Heegaard NH. [Use of adsorption methods for plasma component apheresis]. *Ugeskr Laeger* 1991; 153(48):3388-3392.
197. Bangratz S. [Complications in heart transplantation: diagnosis and treatment]. *Presse Med* 2001; 30(24 Pt 2):8-12.
198. Bankhurst AD, Carlow TJ, Reidy RW. Exophthalmos in systemic lupus erythematosus. *Ann Ophthalmol* 1984; 16(7):669-671.
199. Bannett AD, Bensinger WI, Raja R, Baquero A, McAlack RF. Immunoabsorption and renal transplant in two patients with a major ABO incompatibility. *Transplantation* 1987; 43(6):909-911.
200. Banowsky LH, Cortese J, Lutton JJ, Saunders PH. Plasmapheresis--adjunctive treatment for steroid-resistant rejection in renal transplantation. *J Urol* 1984; 131(1):14-16.
201. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(2):193-199.
202. Banyai S, Streicher J, Strobl W, Gabriel H, Gottsauner-Wolf M, Rohac M et al. Therapeutic efficiency of lipoprotein(a) reduction by low -density lipoprotein immunoapheresis. *Metabolism* 1998; 47(9):1058-1064.
203. Barakat K, Hitman GA. Genetic susceptibility to macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15(3):359-370.
204. Barbagallo CM, Aversa MR, DiMarco T, Spano L, Scafidi V, Marino G et al. Effectiveness of cascade filtration plasmapheresis in two patients affected by familial hypercholesterolemia. *J Clin Apheresis* 1995; 10(2):96-100.
205. Barbir M, Lazem F, Yacoub M. Lipids in heart transplant patients. 1900: 151-158.
206. Barbir M, Kushwaha S, Hunt B, Macken A, Thompson GR, Mitchell A et al. Lipoprotein(a) and accelerated coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Lancet* 1992; 340(8834-8835):1500-1502.
207. Bardelli M, Cominotto F, Fazio M, Ussi D, Bordin P, Petrucco A et al. Carotid artery wall shear stress after LDL-apheresis in familial hypercholesterolemia. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1994; 70(10-11):295-297.
208. Baricchi R, Pizzala R, Cacciavillani G, Rivasi P, Tomasi A. The effect of selective low -density lipoprotein apheresis on plasma lipoperoxides and antioxidant vitamins in

- familial hypercholesterolemic patients. *Ther Apher* 1998; 2(3):218-223.
209. Barocci S, Nocera A. In vitro removal of anti-HLA IgG antibodies from highly sensitized transplant recipients by immunoadsorption with protein A and protein G sepharose columns: a comparison. *Transpl Int* 1993; 6(1):29-33.
210. Barr SI, Kottke BA, Pineda AA, Mao SJ. Plasma lipid and apoprotein levels following plasmapheresis in a subject homozygous for familial hypercholesterolemia. *Experientia* 1981; 37(2):114-115.
211. Barr WG, Hubbell EA, Robinson JA. Plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1988; 108(1):152-153.
212. Barrett PH, Parhofer KG. Low-density lipoprotein-apolipoprotein B metabolism following apheresis: simulation studies of mass changes and tracer kinetics. *Metabolism* 1998; 47(4):478-483.
213. Barrowcliffe TW, Eggleton CA, Stocks J. Studies of anti-Xa activity in human plasma. II: The role of lipoproteins. *Thromb Res* 1982; 27(2):185-195.
214. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56(6):1139-1144.
215. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Treating severe Graves' ophthalmopathy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997; 11(3):521-536.
216. Bartens W, Rader DJ, Talley G, Brewer HB, Jr. Lipoprotein (a) in patients with hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest* 1995; 25(9):647-653.
217. Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 1995; 119(6):792-795.
218. Barz D, Hickstein H, Bast R, Templin R, Wegener S. Erfahrungen mit der Protein-A-Immunadsorption zur Entfernung von ϕ -norspezifischen HLA-Antikörpern während der akuten Rejektionsphasen nach Nierentransplantation. Abstrakt der European Society for Haemapheresis/Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. 1995.
Ref Type: Generic
219. Basile-Borgia A, Abel JH. Lipoproteins in heart disease. *Perfusion* 1996; 11(4):338-345.
220. Batalla A, Reguero JR, Cubero GI. Plasma lipoprotein(a) and severity of angiographic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(2):590-591.
221. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A Comparison of Etanercept and Methotrexate in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343(22):1586-1593.
222. Battle J, Gomez E, Rendal E, Torea J, Loures E, Couselo M et al. Antibodies to factor VIII in plasma of patients with hemophilia A and normal subjects. *Ann Hematol* 1996; 72(5):321-326.
223. Batocchi AP, Evoli A, Di Schino C, Tonali P. Therapeutic apheresis in myasthenia gravis. *Ther Apher* 2000; 4(4):275-279.
224. Bauduceau B, Renaudeau C, Mayaudon H, Helie C, Ducorps M, Sonnet E et al. [Modification of hemorheological parameters in microvascular complications of diabetes]. *Diabete Metab* 1995; 21(3):188-193.
225. Baum MA, Stablein DM, Panzarino VM, Tejani A, Harmon WE, Alexander SR. Loss of living donor renal allograft survival advantage in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2001; 59(1):328-333.
226. Baxter Deutschland GmbH, Biotech Group, Immunotherapy Division. Overview on study sites for addresses and numbers. 1900.
Ref Type: Generic
227. Baxter Deutschland GmbH, Biotech Group, Immunotherapy Division. Treatment of coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolaemia "BMFT-study" Protocol no.1. 1987.
Ref Type: Generic
228. Baxter Deutschland GmbH, Biotech Group, Immunotherapy Division. Use of heparin for anti-coagulation in specific LDL immunapheresis "Anticoagulation-study" Protocol no.3. 1990.
Ref Type: Generic
229. Baxter Deutschland GmbH, Biotech Group, Immunotherapy Division. Biocompatibilität extrakorporaler LDL-Aphereseverfahren "Biocompatibility-study" Protocol no. 7. 1991.
Ref Type: Generic
230. Baxter Deutschland GmbH, Biotech Group, Immunotherapy Division. Application of LDL-Apheresis in patients with familial hypercholesterolaemia "Multicenter-study" Protocol no.2. 1992.
Ref Type: Generic
231. Baxter Deutschland GmbH, Biotech Group, Immunotherapy Division. Application of LDL-immunapheresis for the secondary prevention of arteriosclerosis and coronary heart disease "Secondary prevention-study" Protocol no.5. 1992.
Ref Type: Generic
232. Baxter Deutschland GmbH, Biotech Group, Immunotherapy Division. Report on Phase I studies using LDL-Therasorb. 1992.
Ref Type: Generic
233. Baxter Deutschland GmbH, Biotech Group, Immunotherapy Division. Report on Phase II-, and III studies using LDL-Therasorb. 1992.
Ref Type: Generic
234. Baxter Deutschland GmbH, Biotech Group, Immunotherapy Division. Statistical Evaluation of clinical studies LDL-Therasorb. 1992.
Ref Type: Generic
235. Baxter Deutschland GmbH, Biotech Group, Immunotherapy Division. The influence of LDL apheresis on haemostasis and lipid metabolism "Haemostasis-study" protocol no.6. 1992.
Ref Type: Generic
236. Baxter Deutschland GmbH, Biotech Group, Immunotherapy Division. Assignment of patients to monotherapy and combination therapy. 1993.
Ref Type: Generic

237. Baxter Deutschland GmbH, Biotech Group, Immunotherapy Division. Summary. 1995. Ref Type: Generic
238. Bazhenov AN. [Hemosorption combined with plasmapheresis in rheumatoid arthritis patients]. *Vrach Delo* 1990;(2):32-34.
239. Becker HJ, Schwandt P, Held K, Boenner G. Zur Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen
Jahresempfehlungen 1998 der Nationalen Herz-Kreislauf-Konferenz (NHKK). *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124:1249-1252.
240. Becker RC, Spencer FA, Li Y, Ball SP, Ma Y, Hurlay T et al. Thrombin generation after the abrupt cessation of intravenous unfractionated heparin among patients with acute coronary syndromes: potential mechanisms for heightened prothrombotic potential. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(4):1020-1027.
241. Beers MH, Berkow R. *Das MSD Manual der Diagnostik und Therapie*. 2000.
242. Behm E, Zinner G, Zingler G, Falkenhagen U, Klinkmann H. [Immunoabsorption using *Staphylococcus aureus*, COWAN I strain]. *Z Urol Nephrol* 1983; 76(8):511-517.
243. Behm E, Toewe D, Kuroda T, Yamawaki N, Tsuda N, Loth F et al. In vitro studies with selectively lipid adsorbing materials. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1988; 16(5):905-913.
244. Behm E, Loth F, Toewe D, Zschornig O, Ernst B, Klinkmann H. Low density lipoprotein binding by macroporous bead cellulose. *Biomed Biochim Acta* 1989; 48(10):829-837.
245. Behm E, Palm M, Loth F, Toewe D, Zschornig O, Ernst B et al. A newly developed LDL-binding material. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1990; 18(4):455-470.
246. Behrens BW, Morawietz A, Thiery J, Creutzfeldt C, Seidel D. Ocular side effects of the lipid-lowering drug simvastatin? A one year follow-up. *Lens Eye Toxic Res* 1989; 6(1-2):331-337.
247. Beigel Y, Bar J, Cohen M, Hod M. Pregnancy outcome in familial homozygous hypercholesterolemic females treated with long-term plasma exchange. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(6):603-608.
248. Beil FU, Windler E. Ziele und praktische Durchführung der Lipidtherapie bei koronarer Herzkrankheit. *Herz* 1997; 22(3):134-140.
249. Bek T. Diabetic maculopathy caused by disturbances in retinal vasomotion. A new hypothesis. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77(4):376-380.
250. Belaia ML, El-Karadagi S, Gorshkova IN, Tverdislov VA. [Interaction between plasma lipoproteins and bilayer lipid membranes. The role of surface charge]. *Biofizika* 1983; 28(2):254-259.
251. Belak M, Widder RA, Brunner R, Borberg H, Haupt WF. Immunoabsorption with protein A sepharose or silica. *Lancet* 1994; 343(8900):792-793.
252. Bellini C, Bonioli E, Ruffa G, Franchini E, Rivabella L, Cinollo G et al. [Familial hypercholesterolemia. Study of low-density lipoprotein receptors. Treatment with plasmapheresis]. *Minerva Pediatr* 1986; 38(20):893-902.
253. Belotserkovskii MV, Dubikaitis AI, Shabunovich LV, Koniukhova SG, Luk'ianov I, Shlomin VV et al. [Response of the pro- and antioxidant systems to plasmapheresis in patients with advanced atherosclerosis obliterans of the legs]. *Gematol Transfuziol* 1991; 36(9):15-17.
254. Belotserkovskii MV, Gurevich KI, Schumacher R, Dubikaitis AI, Strashnov VI, Koniukhova SG. [The use of the Lipostabil preparation in the combined efferent therapy of the clinical manifestations of an atherosclerotic process]. *Ter Arkh* 1993; 65(8):32-36.
255. Belotserkovskii MV, Dubikaitis AI, Timofeeva MB, Strashnov VI, Bogomolov MS, Tokarevich KK et al. [An analysis of the complications developing during the performance of plasmapheresis in patients with the late stages of arteriosclerosis obliterans of the vessels of the lower extremities]. *Vestn Khir Im I I Grek* 1994; 152(1-2):105-107.
256. Belson A, Yorgin PD, Al Uzri AY, Salvatierra O, Higgins J, Alexander SR. Long-term plasmapheresis and protein A column treatment of recurrent FSGS. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(12):985-989.
257. Beltz WF, Kesaniemi YA, Howard BV, Grundy SM. Development of an integrated model for analysis of the kinetics of apolipoprotein B in plasma very low density lipoproteins, intermediate density lipoproteins, and low density lipoproteins. *J Clin Invest* 1985; 76(2):575-585.
258. Beltz WF, Kesaniemi YA, Miller NH, Fisher WR, Grundy SM, Zech LA. Studies on the metabolism of apolipoprotein B in hypertriglyceridemic subjects using simultaneous administration of tritiated leucine and a-dioiodinated very low density lipoprotein. *J Lipid Res* 1990; 31(3):361-374.
259. Ben Abdallah N, Ennouri A, Ben Ayed H. [Treatment of Basedow's exophthalmos]. *Tunis Med* 1990; 68(6-7):407-410.
260. Benarroch IS, Brodsky M, Rubinstein A, Viggiano C, Salama EA. Treatment of blood hyperviscosity with calcium dobesilate in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res* 1985; 17(3):131-138.
261. Benhamou PY, Carpentier P, Halimi S, Bertrand C, Mouillon M, Franco A. [Erythrocyte aggregation in vivo and diabetic microangiopathy. Physiopathologic determinants and clinical correlations]. *Diabete Metab* 1990; 16(3):192-198.
262. Benigni A, Zoja C, Remuzzi G. The renal toxicity of sustained glomerular protein traffic. *Lab Invest* 1995; 73(4):461-468.
263. Benitez RM. Atherosclerosis: an infectious disease? *Hosp Pract (Off Ed)* 1999; 34(9):79-6, 89.
264. Benjamin RJ, Rojas P, Christmas S, Neal J, Broughton S, Burgio C et al. Plateletpheresis efficiency: a comparison of the spectra LRS and AMICUS separators. *Transfusion* 1999; 39(8):895-899.
265. Bennett LE, Keck BM, Daily OP, Novick RJ, Hosenpud JD. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT International Registry for Thoracic Organ Transplantation. *Clin Transpl* 2000;31-44.

266. Benny WB, Sutton DM, Oger J, Bril V, McAteer MJ, Rock G. Clinical evaluation of a staphylococcal protein A immunoabsorption system in the treatment of myasthenia gravis patients. *Transfusion* 1999; 39(7):682-687.
267. Benoit FL, Rulon DB, Theil GB, Doolan PD, Watten RH. Goodpasture's syndrome. A clinicopathological entity. *Am J Med* 1964; 37:424-444.
268. Bensinger WI, Buckner CD, Williams B, Clift RA. Immune adsorption of anti-A and anti-B antibodies. *Prog Clin Biol Res* 1982; 88:295-300.
269. Berchtold P, McMillan R. Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults [see comments]. *Blood* 1989; 74(7):2309-2317.
270. Berg K, Dahlen G, Christophersen B, Cook T, Kjekshus J, Pedersen T. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Genet* 1997; 52(5):254-261.
271. Berger GM, Miller JL, Bonnici F, Joffe HS, Dubovsky DW. Continuous flow plasma exchange in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 1978; 65(2):243-251.
272. Berger GM, Miller JL, Bonnici F, Joffe HS, Dubovsky DW. Plasma exchange in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia: criteria for patient selection. *S Afr Med J* 1978; 53(6):194.
273. Berger GM, Firth JC, Jacobs P, Wood L, Marais AD, Horak A. Three different schedules of low-density lipoprotein apheresis compared with plasmapheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 1990; 88(2):94-100.
274. Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related Macular Degeneration. Missouri: Mosby Inc., 1999.
275. Berginer VM, Salen G. LDL-apheresis cannot be recommended for treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Sci* 1994; 121(2):229-232.
276. Berglin E, Kjellstrom C, Mantovani V, Stelin G, Svalander C, Wiklund L. Plasmapheresis as a rescue therapy to resolve cardiac rejection with vasculitis and severe heart failure. A report of five cases. *Transpl Int* 1995; 8(5):382-387.
277. Berglund L. Diet and drug therapy for lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol* 1995; 6(1):48-56.
278. Berglund L. Lipoprotein (a): where does the atherogenicity reside? *J Lab Clin Med* 2002; 139(3):131-132.
279. Berlin G, Hjelm H, Lieden G, Tegler L. Plasma exchange in endocrine ophthalmopathy. *J Clin Apheresis* 1990; 5(4):192-196.
280. Bernardes-Silva H, Toffoletto O, Bortolotto LA, Latriilha MC, Krieger EM, Pileggi F et al. Malignant hypertension is accompanied by marked alterations in chylomicron metabolism. *Hypertension* 1995; 26(6 Pt 2):1207-1210.
281. Berner B, Scheel AK, Schettler V, Hummel KM, Reuss-Borst MA, Muller GA et al. Rapid improvement of SLE-specific cutaneous lesions by C1q immunoabsorption. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(9):898-899.
282. Berning T, Krummenerl T, Glaser J, Paulus H, van Husen N. Immunoabsorption--eine neue Therapie der Myasthenia gravis. *Med Klin* 1988; 83(4):125-128.
283. Berntorp E, Astermark J, Carlborg E. Malmö protocol update. *Haematologica* 2000; 85(suppl 1-10):48-51.
284. Berr F, Eckel RH, Kern F, Jr. Contraceptive steroids increase hepatic uptake of dylomicron remnants in healthy young women. *J Lipid Res* 1986; 27(6):645-651.
285. Berrouschot J, Barthel H, Scheel C, Koster J, Schneider D. Extracorporeal membrane differential filtration--a new and safe method to optimize hemorheology in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 1998; 97(2):126-130.
286. Berta E, Confalonieri P, Simoncini O, Bernardi G, Busnach G, Mantegazza R et al. Removal of antiacetylcholine receptor antibodies by protein-A immunoabsorption in myasthenia gravis. *Int J Artif Organs* 1994; 17(11):603-608.
287. Bertram B, Wolf S, Kaufhold F, Jung F, Kiesewetter H, Reim M. [Rheologic findings in patients with diabetic retinopathy]. *Fortschr Ophthalmol* 1991; 88(4):321-325.
288. Bertram B. [Prevalence of patients with diabetes mellitus without and with retinopathy in an ophthalmology practice]. *Ophthalmologie* 1997; 94(6):401-404.
289. Bertram JH, Snyder HW, Jr., Gill PS, Shulman I, Henry DH, Jenkins D et al. Protein A immunoabsorption therapy in HIV-related immune thrombocytopenia: a preliminary report. *Artif Organs* 1988; 12(6):484-490.
290. Bertram JH, Jones FR, Balint-JP J. Protein A immunoabsorption. *Clin Immunother* 1996; 6(3):211-227.
291. Bertrams A, Strout N. Treatment methods for LDL apheresis. *J Clin Apheresis* 1994; 9(4):241.
292. Betteridge DJ, Bhatnager D, Bing RF, Durrington PN, Evans GR, Flax H et al. Treatment of familial hypercholesterolemia. United Kingdom lipid clinics study of pravastatin and cholestyramine. *BMJ* 1992; 304(6838):1335-1338.
293. Bevan DJ, Carey BS, Lea CK, Vaughan RW, Rigden SPA, Higgins RM et al. Antibody removal and subsequent transplantation of a highly sensitised paediatric renal patient. *Transpl Int* 1996; 9(2):155-160.
294. Bevan DJ, Carey BS, Vaughan RW, Hillis AN, Fallon M, Higgins RM et al. Anticipation of highly sensitised renal patients' immunoabsorption requirements by prescreening using protein A minicolumns. *Transpl Int* 1996; 9 Suppl 1:S20-S24.
295. Bevan DJ, Carey BS, Vaughan RW, Fallon M, Higgins RM, Hendry BM et al. Modulation of anti-HLA antibody production following renal transplantation in sensitised, immunoabsorbed patients. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2):1448.
296. Bevan DJ, Gallagher JJ, Vaughan RW, Koffman CG. Immunoabsorption in HLA-sensitised renal patients. *EDNA-ECRA J* 2002; 26:15-20.
297. Beycot M, Tremisi P, Madec AM, Orgiazzi J, Mornex R. [Basedow's ophthalmopathy. Failure of treatment with plasma exchange and azathioprine]. *Presse Med* 1984; 13(18):1153-1154.

298. Bhakdi S, Dorweiler B, Kirchmann R, Torzewski J, Weise E, Tranum JJ et al. On the pathogenesis of atherosclerosis: enzymatic transformation of human low density lipoprotein to an atherogenic moiety. *J Exp Med* 1995; 182(6):1959-1971.
299. Bhakdi S. Eine alternative Hypothese zur Pathogenese der Artherosklerose. *Herz* 1998; 23(3):163-167.
300. Bianciardi G, Gnasso A, Postiglione A, Scarpato N, Tanganelli P, Weber G. Quantitative ultrastructural study of platelet plasma-membrane in hypercholesterolemic type IIa patients after plasma exchange and LDL-apheresis. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:183-188.
301. Bieber CP, Stinson EB, Shumway NE, Payne R, Kosek J. Cardiac transplantation in man. VII. Cardiac allograft pathology. *Circulation* 1970; 41(5):753-772.
302. Biggs R, Austen DE, Denson KW, Borrett R, Rizza CR. The mode of action of antibodies which destroy factor VIII. II. Antibodies which give complex concentration graphs. *Br J Haematol* 1972; 23(2):137-155.
303. Biggs R, Austen DE, Denson KW, Rizza CR, Borrett R. The mode of action of antibodies which destroy factor VIII. I. Antibodies which have second-order concentration graphs. *Br J Haematol* 1972; 23(2):125-135.
304. Bird AC. Pathophysiology of AMD. In: Hampton GR, Nelsen PT, editors. Age related macular degeneration. Principles and practice. New York: Raven Press, 1993: 63-83.
305. Bishop D, Tandy N, Anderson N, Bessos H, Seghatchian MJ. A clinical and laboratory study of platelet concentrates produced by pooled buffy coat and single donor apheresis technologies. *Transfus Sci* 1995; 16(2):187-188.
306. Bithell TC. Hereditary coagulation disorders / Acquired coagulation disorders. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, et al., editors. *Wintröbe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.
307. Bittencourt MC, Rebibou JM, Saint HY, Chabod J, Dupont I, Chalopin JM et al. Impaired renal graft survival after a positive B-cell flow-cytometry crossmatch. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(8):2059-2064.
308. Bittner HB, Dunitz J, Hertz M, Bolman MR, III, Park SJ. Hyperacute rejection in single lung transplantation-case report of successful management by means of plasmapheresis and antithymocyte globulin treatment. *Transplantation* 2001; 71(5):649-651.
309. Black VD, Lubchenco LO, Koops BL, Roland RL, Powell DP. Neonatal hyperviscosity: randomized study of effect of partial plasma exchange transfusion on long-term outcome. *Pediatrics* 1985; 75(6):1048-1053.
310. Blaha V, Havel E, Zadak Z, Pidman V, Blaha M, Kalinova M. [Extracorporeal elimination of LDL-cholesterol in the treatment of hypercholesterolemia: indications and methods]. *Vnitř Lek* 1995; 41(10):724-729.
311. Blaha V, Zadak Z, Blaha M, Havel E, Solichova D, Bratova M et al. [Selection criteria for treatment of severe hyperlipopro-
- teinemias with LDL apheresis]. *Cas Lek Cesk* 1998; 137(14):424-429.
312. Blake P, Sutton D, Cardella CJ. Plasma exchange in acute renal transplant rejection. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:249-252.
313. Blanchette V, Freedman J, Garvey B. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Semin Hematol* 1998; 35(1 Suppl 1):36-51.
314. Blanchette VS, McCombie NE, Rock G. Factors that influence lymphocyte yields in lymphocytapheresis. *Transfusion* 1985; 25(3):242-245.
315. Bläbäl S, Engel JM, Burmester GR. Der Immunologische Homunculus bei der rheumatoiden Arthritis; Eine neue Sicht der Immunpathogenese der RA und deren therapeutische Konsequenzen. *Z Rheumatol* 2001; 60:1-16.
316. Block P, American College of Cardiology. Atherosclerosis. Biology of Atherosclerotic Plaque and Evidence Based Treatment. 14-5-2001. Ref Type: Generic
317. Blue Cross Blue Shield. Lipid Apheresis in the Treatment of Severe, Refractory Hypercholesterolemia (Auszug). BCBS Assessment Program 1999; 14(5).
318. Blumenstein M, Samtleben W, Habersetzer R, Gurland HJ. [Plasma exchange in kidney diseases]. *Dtsch Med Wochenschr* 1982; 107(48):1854-1856.
319. Bo M, Bonino F, Neirotti M, Gottero M, Pernigotti L, Molaschi M et al. Hemorrhagic and coagulative pattern in hypercholesterolemic subjects treated with lipid-lowering drugs. *Angiology* 1991; 42(2):106-113.
320. Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, Porta C, Vianelli N, Billio A et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica* 1997; 82(4):429-435.
321. Bochmann H, Geisel J, Herrmann W, Purcz T, Reuter W, Julius U et al. Eight novel LDL receptor gene mutations among patients under LDL apheresis in Dresden and Leipzig. *Hum Mutat* 2001; 17(1):76-77.
322. Boey SK, Ong BC, Dhara SS. Preoperative plateletpheresis does not reduce blood loss during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1993; 40(9):844-850.
323. Bohan A, Stracher J. Long-term maintenance apheresis in rheumatoid arthritis. *plasma ther transfus technol* 1984; 5(3):349-351.
324. Bohler J, Donauer K, Koster W, Schollmeyer PJ, Wieland H, Horl WH. Biocompatibility of four plasmapheresis membranes in patients treated for hypercholesterolemia. *Am J Nephrol* 1991; 11(6):479-485.
325. Bohmig GA, Regele H, Saemann MD, Exner M, Druml W, Kovarik J et al. Role of humoral immune reactions as target for antirejection therapy in recipients of a spousal-donor kidney graft. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(4):667-673.
326. Bohmig GA, Regele H, Exner M, Derhartunian V, Kletzmayer J, Saemann MD et al. C4d-positive acute humoral renal allograft rejection: effective treatment by immunoad-

- sorption. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(11):2482-2489.
327. Bohmig GA, Exner M, Watschinger B, Wenter C, Wahrmann M, Osterreicher C et al. C4d deposits in renal allografts are associated with inferior graft outcome. *Transplant Proc* 2001; 33(1-2):1151-1152.
328. Bokchubaev ET, Kononov GA, Nasonov EL, Kukharchuk VV. [The dynamics of the concentrations of immunoglobulins and circulating immune complexes during low-density lipoprotein apheresis in patients with hereditary hypercholesterolemia]. *Ter Arkh* 1991; 63(9):62-64.
329. Bokchubaev ET, Kukharchuk VV, Nasonov EL, Kononov GA, Masenko VP. [Effect of low-density lipoprotein apheresis on the complement system in patients with hereditary hypercholesterolemia]. *Klin Med (Mosk)* 1992; 70(9-10):45-48.
330. Boker T, Fang T, Steinmetz R. Refractive error and choroidal perfusion characteristics in patients with choroidal neovascularization and age-related macular degeneration. *Ger J Ophthalmol* 1993; 2(1):10-13.
331. Boldt J, Kling D, Zickmann B, Jacobi M, von Bormann B, Dapper F et al. Acute plasmapheresis during cardiac surgery: volume replacement by crystalloids versus colloids. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4(5):564-570.
332. Boldt J, Zickmann B, Ballesteros M, Oehmke S, Stertmann F, Hempelmann G. Influence of acute preoperative plasmapheresis on platelet function in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7(1):4-9.
333. Boletis JN, Ioannidis JP, Boki KA, Moutsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis [letter]. *Lancet* 1999; 354(9178):569-570.
334. Bombardieri S, Ferri C, Migliorini P, Puccetti A, Vitali C, Moriconi L et al. Immune complex behaviour during prolonged plasma exchange in essential mixed cryoglobulinemia and systemic lupus erythematosus. *Int J Artif Organs* 1985; 8 Suppl 2:7-10.
335. Bommer J. Biokompatibilität. In: Franz HE, editor. *Blutreinigungsverfahren. Technik und Klinik*. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1990: 98-113.
336. Bonagura VR, Pernis B, Agostino N, Ilowite NT, Hatam L, Wedgwood JF. The major rheumatoid factor cross-reactive idiotype in rheumatic disease. *Int Rev Immunol* 1989; 5(2):139-151.
337. Bonomini V, Vangelista A, Frasca GM, Nanni-Costa A, Borgnino LC. Effect of plasmapheresis on cellular immunity abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 1984; 22(3):121-126.
338. Bonomini V, Vangelista A, Frasca GM, di Felice A, Liviano dG. Effects of plasmapheresis in renal transplant rejection. A controlled study. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1985; 31:698-703.
339. Bonomini V, Vangelista A, Frasca G. Effects of plasmapheresis on renal lesions in lupus nephritis. *Z Klin Med* 1986; 41(2):103-105.
340. Bootsma H, Spronk PE, Ter Borg EJ, Hummel EJ, de Boer G, Limburg PC et al. The predictive value of fluctuations in IgM and IgG class anti-dsDNA antibodies for relapses in systemic lupus erythematosus. A prospective long-term observation. *Ann Rheum Dis* 1997; 56(11):661-666.
341. Borberg H. The development of an automated immunoabsorption system using the LDL-apheresis model. *Eur J Clin Invest* 1983; 13:A 39.
342. Borberg H. The development of an automated immunoabsorption system using the LDL-apheresis model. *plasma ther transfus technol* 1983; 4:459-466.
343. Borberg H, Gaczkowski A, Hombach V, Oette K, Stoffel W. Regression of atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia under LDL-apheresis. *Prog Clin Biol Res* 1988; 255:317-326.
344. Borberg H, Gaczkowski A, Hombach V, Oette K, Stoffel W. Treatment of familial hypercholesterolemia by means of specific immunoabsorption. *J Clin Apheresis* 1988; 4(2-3):59-65.
345. Borberg H, Gaczkowski A, Oette K, Stoffel W. Immunosorptive apheresis of LDL. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:163-167.
346. Borberg H, Kadar J, Oette K. The current status of low-density lipoprotein apheresis. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 1990;(57):239-248.
347. Borberg H, Löliger C, Mansouri Taleghani B, Ulrich H, Wiesneth M. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) für therapeutische Hämapheresen. 1998. Ref Type: Generic
348. Borberg H, Brunner R, Wallstab UH, Godehardt E. FINAL REPORT: Treatment of AGE Related Macular Degeneration by Optimization of Haemorheological Parameters Using Differential Plasma-Separation (MDF) - A Randomized, Prospective Trial - 12-12-1998. Ref Type: Generic
349. Borberg H. Results of an open, longitudinal multicenter LDL-apheresis trial. *Transfus Sci* 1999; 20(1):83-94.
350. Borberg H, Brunner R, Tauchert M, Widder R. The current state of extracorporeal haemorheotherapy: from haemodilution via cascadefiltration to rheohaemapheresis. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 24(1):57-64.
351. Borberg H, Brunner R, Gaczkowski A, Michel M, Schreiner T, Tauchert M. The role of rheology in hemapheresis. *Ther Apher* 2001; 5(2):128-133.
352. Borberg H. Twenty years of LDL-Apheresis: Experience, Observations and Conclusions (in preparation It. Angaben des Verfassers). 2002. Ref Type: Generic
353. Bordin P, Petrucco A, Fiotti N, Giacomello R, Cattin L. A fibrin clot stops low density lipoprotein apheresis. *ASAIO J* 1995; 41(2):234-235.
354. Borghardt EJ, Kirchertz EJ, Marten I, Fenchel K. Protein A-immunoabsorption in chemotherapy associated hemolytic-uremic syndrome. *Transfus Sci* 1998; 19 Suppl:5-7.
355. Bosch T, Thiery J, Gurland HJ. Treatment of Hyperlipidemia in Hemodialysis Patients by Heparin-Induced Extracorporeal LDL Precipitation (H.E.L.P.). *Int J Artif Organs* 1990; 13:535.

356. Bosch T, Gurland HJ. Overview: techniques and indications of LDL-apheresis. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991; 19(1):1-18.
357. Bosch T, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland HJ. Lipid apheresis by hemoperfusion: in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. *Artif Organs* 1993; 17(7):640-652.
358. Bosch T, Thiery J, Gurland HJ, Seidel D. Long-term efficiency, biocompatibility, and clinical safety of combined simultaneous LDL-apheresis and haemodialysis in patients with hypercholesterolaemia and end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8(12):1350-1358.
359. Bosch T, Samtleben W, Thiery J, Gurland HJ, Seidel D. Reverse flux filtration: a new mode of therapy improving the efficacy of heparin-induced extracorporeal LDL precipitation in hyperlipidemic hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 1993; 16(2):75-85.
360. Bosch T, Seidel D, Gurland HJ. Efficacy of lipid apheresis: definitions and influencing factors. *Int J Artif Organs* 1995; 18(4):210-215.
361. Bosch T. Current status in extracorporeal immunomodulation: immune disorders. *Artif Organs* 1996; 20(8):902-905.
362. Bosch T. Lipid apheresis: from a heroic treatment to routine clinical practice. *Artif Organs* 1996; 20(5):414-419.
363. Bosch T. Low-density lipoprotein hemoperfusion using a modified polyacrylate adsorber: in vitro, ex vivo, and first clinical results. *Artif Organs* 1996; 20(4):344-345.
364. Bosch T. State of the art of lipid apheresis. *Artif Organs* 1996; 20(4):292-295.
365. 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(10):1060-1065.
366. Bosch T, Schmidt B, Kleophas W, Gillen C, Otto V, Passlick-Deetjen J 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(9):977-982.
367. Bosch T, Schenzle D, Dräger J. Direct Adsorption of LDL and LP(a) from Whole Blood: Results of the First Clinical Long-Term Study using DALI (Abstrakt 71th Congress European Atherosclerosis Society, Athen). *Artherosclerosis* 1999; 144(Suppl. 1):23.
368. Bosch T, Lennertz A, Kordes B, Samtleben W. Low density lipoprotein hemoperfusion by direct adsorption of lipoproteins from whole blood (DALI apheresis): clinical experience from a single center. *Ther Apher* 1999; 3(3):209-213.
369. Bosch T, Lennertz A, Schmidt B, Fink E, Keller C, Toepfer M et al. DALI apheresis in hyperlipidemic patients: biocompatibility, efficacy, and selectivity of direct adsorption of lipoproteins from whole blood. *Artif Organs* 2000; 24(2):81-90.
370. Bosch T, Heinemann O, Duhr C, Wendler T, Keller C, Fink E et al. Effect of low-dose citrate anticoagulation on the clinical safety and efficacy of direct adsorption of lipoproteins (DALI apheresis) in hypercholesterolemic patients: a prospective controlled clinical trial. *Artif Organs* 2000; 24(10):790-796.
371. Bosch T. Direct adsorption of lipoproteins from whole blood by DALI apheresis: technique and effects. *Ther Apher* 2001; 5(4):239-243.
372. Bosch T, Wendler T. Extracorporeal plasma treatment in primary and recurrent focal segmental glomerular sclerosis: a review. *Ther Apher* 2001; 5(3):155-160.
373. Bosch T, Wendler T. Extracorporeal plasma treatment in thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome: a review. *Ther Apher* 2001; 5(3):182-185.
374. Bosch T. New trends in apheresis. *Ther Apher* 2001; 5(5):323-324.
375. Bosch T. Plasmapheresis in renal disease. *Ther Apher* 2001; 5(3):153-154.
376. Bosch T, Geiß HC, Schwandt P. Vollblut-LDL-Apherese (Dali-System). In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämie - Prävention der Atherosklerose*. unknown: unknown, 2001: 571-574.
377. Bosch Th, Thiery J, Samtleben W, Seidel D. Combined Simultaneous LDL-Apheresis and Hemodialysis in Hypercholesterolemic ESRD Patients: A New Mode of Therapy. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:233.
378. Bosch Th. Lipidapherese: Indikation - Methodik - Differentialtherapie. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1992; 3:89-102.
379. Bosch Y. Heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation and low-density lipoprotein chemoadsorption onto dextran sulfate: a comparison. *Artif Organs* 1996; 20(4):328-331.
380. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PW, Jenner JL, Ordovas JM et al. A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. *The Framingham Heart Study. Circulation* 1994; 90(4):1688-1695.
381. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996; 276(7):544-548.
382. Bouget J, Chevret S, Chastang C, Raphael JC. Plasma exchange morbidity in Guillain-Barre syndrome: results from the French prospective, randomized, multicenter study. *The French Cooperative Group. Crit Care Med* 1993; 21(5):651-658.
383. Boughton BJ, Payne A, Serman A, Owen G. Elective surgery in a haemophilic patient with high titre inhibitors: use of extracorporeal protein A immunoabsorption. *J Clin Pathol* 1990; 43(2):172.
384. Bouissou F, Remesy M, Peyrille F, Ghabril R, Graber D, Carriere JP et al. Plasma exchange therapy in pediatric patients. Plasma filtration with a unipuncture technique. *Ann Med Interne (Paris)* 1992; 143 Suppl 1:88-90.
385. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone

- versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340(8822):741-745.
386. Bourelly PE, Grossman ME. Leukocytoclastic vasculitis following staphylococcal protein A column immunoabsorption therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cutis* 1999; 64(4):250-252.
387. Bourge RC, Kirklin JK, Naftel DC, McGiffin DC. Predicting outcome after cardiac transplantation: lessons from the Cardiac Transplant Research Database. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12(2):136-145.
388. Boutaud AA, Kalluri R, Kahsai TZ, Noelken ME, Hudson BG. Goodpasture syndrome: selective removal of anti-alpha 3 (IV) collagen autoantibodies. A potential therapeutic alternative to plasmapheresis. *Exp Nephrol* 1996; 4(4):205-212.
389. Boyer DS. Summary of long-term interim results of MIRA-I trial: Comparison of Rheopheresis Blood Filtration vs. Placebo Control for the treatment of dry AMD. *Retina Subspecialty Day New Orleans* 09.-10.11.2001. *Retina* 2001; Subspecialty Day:407-414.
390. Brackmann H, Gormsen J. Massive factor VIII in hemophilic patients with factor VIII inhibitor. *Lancet II* 1977;933.
391. Brackmann HH. Induced immunotolerance in factor VIII inhibitor patients. *Prog Clin Biol Res* 1984; 150:181-195.
392. Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors--twenty years' 'bonn protocol'. *Vox Sang* 1996; 70 Suppl 1:30-35.
393. Brackmann HH, Schwaab R, Effenberger W, Hess L, Hanfland P, Oldenburg J. Antibodies to factor VIII in hemophilia A patients. *Vox Sang* 2000; 78 Suppl 2:187-190.
394. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, Nash SV, Ucci-AA J, Germain MJ. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(5):878-883.
395. Bramswig S, Kerksiek A, Sudhop T, Luers C, Von Bergmann K, Berthold HK. Carbamazepine increases atherogenic lipoproteins: mechanism of action in male adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282(2):H704-H716.
396. Branda RF, Tate DY, McCullough JJ, Jacob HS. Plasma exchange in the treatment of fulminant idiopathic (autoimmune) thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1978; 1(8066):688-690.
397. Brandl U, Meiser B, Thiery J, Seidel D, Reichart B. Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation nach Herztransplantation. *Z Her-, Thorax-, Gefäßchir* 1998; 12:160-166.
398. Brannan DP, Guthrie-TH J. Idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *South Med J* 1988; 81(1):75-80.
399. Braun Melsungen AG. Biometrischer Bericht der zusammengeführten Daten der Studien C023 / BBM0 und C012 / BBM00, 04. November 1996
- Einzelfalldarstellungen zum Biometrischen Bericht der zusammengeführten Daten der Studien C023 / BBM0 und C012/BBM00, 05. November 1996
400. Braun B. Heparin induzierte Extrakorporale LDL Präzipitation (Broschüre)
Ein Verfahren zur Therapie schwerer Fettstoffwechselstörungen (HYpercholesterinämie). 1900.
Ref Type: Generic
401. Braun B. Gebrauchsanweisung / Fachinformation H.E.L.P.-Apherese-Kit. 2002.
Ref Type: Generic
402. Braun N. Plasmapherese und verwandte Verfahren zur Behandlung des systemischen Lupus erythematodes. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1995; 24(12):702-706.
403. Braun N, Rosenfeld S, Koch S, Klein R, Risler T. Kinetics of immunoglobulins and immune-complexes during immunoabsorption onto protein-A in systemic lupus erythematosus. *Japanese Journal of Apheresis* 1997; 16:198-199.
404. Braun N, Gutenberger S, Erley CM, Risler T. Immunoglobulin and circulating immune complex kinetics during immunoabsorption onto protein A sepharose. *Transfus Sci* 1998; 19 Suppl:25-31.
405. Increasing anti-HLA antibody titres during immunoabsorption onto staphylococcal protein A despite effective antibody removal in HLA presensitized patients waiting for kidney transplantation. 6. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Immunogenetik.: 1998.
406. Braun N, Kadar JG, Risler T. Therapeutic immunoabsorption--its role in clinical practice. *Transfus Sci* 1998; 19 Suppl:65-69.
407. Braun N, Risler T. Immunoabsorption as a tool for the immunomodulation of the humoral and cellular immune system in autoimmune disease. *Ther Apher* 1999; 3(3):240-245.
408. Braun N, Erley C, Klein R, Kotter I, Saal J, Risler T. Immunoabsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(9):1367-1372.
409. Braun N, Bosch T. Immunoabsorption, current status and future developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9(9):2017-2038.
410. Braun N, Faul C, Wernet D, Schnaidt M, Stuhler G, Kanz L et al. Successful transplantation of highly selected CD34+ peripheral blood stem cells in a HLA-sensitized patient treated with immunoabsorption onto protein A. *Transplantation* 2000; 69(8):1742-1744.
411. Brautigam C, Engelmann B, Reiss D, Reinhardt U, Thiery J, Richter WO et al. Plasmalogen phospholipids in plasma lipoproteins of normolipidemic donors and patients with hypercholesterolemia treated by LDL apheresis. *Atherosclerosis* 1996; 119(1):77-88.
412. Bray GL, Gomperts ED, Courter S, Gruppo R, Gordon EM, Manco JM et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. *The Recombinate Study Group. Blood* 1994; 83(9):2428-2435.

413. Brech WJ, Biazolo P. Extrakorporale LDL-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie. *PZ* 1990; 43:9-12.
414. Breemhaar W, Brinkman E, Ellens DJ, Beugeling T, Bantjes A. Preferential adsorption of high density lipoprotein from blood plasma onto biomaterial surfaces. *Biomaterials* 1984; 5(5):269-274.
415. Bressler NM, Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:198-207.
416. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990; 108(10):1442-1447.
417. Brewer HB, Jr. Current concepts of the molecular structure and metabolism of human apolipoproteins and lipoproteins. *Klin Wochenschr* 1981; 59(18):1023-1035.
418. Brewster JA, Shaw NJ, Farquharson RG. Neonatal and pediatric outcome of infants born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Journal of perinatal medicine* 1999; 27(3):193-197.
419. Briellmann RS, Nydegger UE, Sturzenegger M, Fierz L, Hess CW, Hauser SP. Long-term treatment of chronic relapsing inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: combination of corticosteroids, plasma exchange, and intravenous immunoglobulins. *Eur Neurol* 1998; 39(3):190-191.
420. Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1996; 46(1):100-103.
421. Briley DP, Coull BM, Goodnight SH, Jr. Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 1989; 25(3):221-227.
422. Brocard JF, Farahmand H, Fassi S, Plaisant B, Fries E, Cantarovich M et al. Attempt at depletion of anti-HLA antibodies in sensitized patients awaiting transplantation using extracorporeal immunoabsorption, polyclonal IgG, and immunosuppressive drugs. *Transplant Proc* 1989; 21(1 Pt 1):733-734.
423. Brookes GB. Immune complex-associated deafness: preliminary communication. *J R Soc Med* 1985; 78(1):47-55.
424. Brooks EB, Liang MH. Evaluation of recent clinical trials in lupus. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11(5):341-347.
425. Brouet JC, Danon F, Mihaesco E, Bussel A, Oksenhendler E. Peripheral polyneuropathies associated with monoclonal IgM. Antibody activity of monoclonal IgM and therapeutic implications. *Nouv Rev Fr Hematol* 1990; 32(5):307-310.
426. Brown A, Hormaeche CE. The antibody response to salmonellae in mice and humans studied by immunoblots and ELISA. *Microb Pathog* 1989; 6(6):445-454.
427. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B [see comments]. *N Engl J Med* 1990; 323(19):1289-1298.
428. Brown G, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression. *Circulation* 1993; 89:1781-1791.
429. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232(4746):34-47.
430. Browning GG, Gatehouse S, Lowe GD. Blood viscosity as a factor in sensorineural hearing impairment. *Lancet* 1986; 1(8473):121-123.
431. Broze GJ, Jr. The role of tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade. *Semin Hematol* 1992; 29(3):159-169.
432. Broze GJ, Jr. Tissue factor pathway inhibitor and the current concept of blood coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6 Suppl 1:S7-13.
433. Broze GJ, Jr. Tissue factor pathway inhibitor and the revised theory of coagulation. *Annu Rev Med* 1995; 46:103-112.
434. Bruck I, Antoniuk SA, Cat R, Spessatto A, Halick SM, Bruyn LR et al. [Intravenous immunoglobulin in children with Guillain-Barre syndrome]. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58(4):1081-1091.
435. Bruckert E. LDL-apheresis: questions for the future. *Transfus Sci* 1999; 20(1):43-47.
436. Bruni R, Giannini G, Lercari G, Bo A, Florio G, De Luigi MC et al. Cascade filtration for TTP: an effective alternative to plasma exchange with cryodepleted plasma. *Transfus Sci* 1999; 21(3):193-199.
437. Brunkhorst R, Koch KM, Koll R. Klinische Immunadsorption; Eine aktuelle Standortbestimmung. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2000.
438. Brunner R, Borberg H, Kadar J, Heidel M, Heidner K, Konen W. Erythrocyte apheresis in combination with elimination of fibrinogen and plasma proteins of higher molecular weight in macular disease and in uveal effusion syndrome. *Acta Med Austriaca* 1991; 18 Suppl 1:63-65.
439. Brunner R, Borberg H, Heidel M, Walter P, Heidner K, Kadar J. Einfluss unterschiedlicher Plasmaspiegel von Fibrinogen und Plasmaproteinen auf hämorrhologische Parameter. In: Landgraf H, Jung F, Ehrly AM, editors. *Klinische Mikrozirkulation und Hämorheologie*. Berlin: Blackwell Scientific, 1993: 179-186.
440. Brunner R. *Hämorrhologische Therapie bei Uveitis und Makulopathie*. Heidelberg: Kaden Verlag, 1994.
441. Brunner R, Widder RA, Walter P, Borberg H, Oette K. Change in hemorrheological and biochemical parameters following membrane differential filtration. *Int J Artif Organs* 1995; 18(12):794-798.
442. Brunner R, Widder RA, Fischer RA, Walter P, Bartz-Schmidt KU, Heimann K et al. Clinical efficacy of haemorheological treatment using plasma exchange, selective adsorption and membrane differential filtration in maculopathy, retinal vein occlusion and uveal effusion syndrome. *Transfus Sci* 1996; 17(4):493-498.

443. Brunner R, Widder RA, Fischer RA. Clinical efficacy of extracorporeal haemorrhological treatment in age related macular degeneration. *Jpn J Apheresis* 1997; 16(1):31-34.
444. Brunner R, Widder RA, Borberg H. Einsatz extrakorporaler Behandlungsverfahren bei ausgewählten Augenerkrankungen. *Ophthalmologie* 1999; 96(10):679-682.
445. Brunner R, Lüke C. Elimination von hochmolekularen Plasma- und Lipoproteinen (EHP) als Dauertherapie bei AMD (13. Jahrestagung der Retinologischen Gesellschaft). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000; 217:KV 55.
446. Brunner R, Widder RA, Walter P, Luke C, Godehardt E, Bartz-Schmidt KU et al. Influence of membrane differential filtration on the natural course of age-related macular degeneration: a randomized trial. *Retina* 2000; 20(5):483-491.
447. Brunner R, Lüke C. Long-term treatment of AMD with extracorporeal treatment procedures (European Association for Vision and Eye Research). *Ophthalmic Res* 2000;P 349.
448. Brunner R, Borberg H, et al. Membrane differential filtration affects plasma colloid osmotic pressure in patients with AMD (European Association for Vision and Eye Research 2000). *Ophthalmic Res* 2000;(1424):90.
449. Brunton C, Varghese Z, Moorhead JF. Lipopheresis in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl* 1999; 71:S6-S9.
450. Buch H, Vinding T, Nielsen NV. Prevalence and causes of visual impairment according to World Health Organization and United States criteria in an aged, urban Scandinavian population: the Copenhagen city eye study. *Ophthalmol* 2001; 108:2347-2357.
451. Buch H, Vinding T, LaCour M, Nielsen NV. The prevalence and causes of bilateral and unilateral blindness in an elderly urban Danish population. The Copenhagen city eye study. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79:441-449.
452. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1999; 282(8):771-778.
453. Bucka C. Plasmapherese und Immunadsorption in der Therapie der myasthenen Krise. Pilotstudie zum Vergleich der Effektivität und Verträglichkeit einer Behandlung mittels Immunadsorption oder Plasmapherese mit einem Immunglobulin-haltigen Plasmaersatzmittel (Biseko) [Dissertation. Berlin: Freie Universität]. 14-12-2001. Ref Type: Generic
454. Bueno D, Jr., Sevigny J, Kaplan AA. Extracorporeal treatment of thrombotic microangiopathy: a ten year experience. *Ther Apher* 1999; 3(4):294-297.
469. Buskard N, Rock G, Nair R. The Canadian experience using plasma exchange for immune thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *Transfus Sci* 1998; 19(3):295-300.
470. Busnach G, Brando B, Dal Col A, Perrino ML, Zoppi F, Minetti L. HDL-cholesterol
455. Buffaloe GW, Heineken FG. Plasma volume nomograms for use in therapeutic plasma exchange. *Transfusion* 1983; 23:355-357.
456. Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen. Hyperbare Sauerstofftherapie, Abschlussbericht des Bundesausschusses. 11-4-2000. Ref Type: Generic
457. Bundesärztekammer. Leitfaden zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten. 2001. Ref Type: Generic
458. Bundesärztekammer. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten 2. überarbeitete Auflage. 2002. Ref Type: Generic
459. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Zulassung des Fertigarzneimittels: H.E.L.P. LDL-Apherese-Set. Braun Melsungen AG, editor. 27-12-1994. Ref Type: Personal Communication
460. Burgin M, Hopkins G, Moore B, Nasser J, Richardson A, Minchinton R. Serum IgG and IgM levels in new and regular long-term plasmapheresis donors. *Med Lab Sci* 1992; 49(4):265-270.
461. Burgstaler EA, Pineda AA, Ellefson RD. Removal of plasma lipoproteins from circulating blood with a heparin-agarose column. *Mayo Clin Proc* 1980; 55(3):180-184.
462. Burgstaler EA, Pineda AA. Plasma exchange versus an affinity column for cholesterol reduction. *J Clin Apheresis* 1992; 7(2):69-74.
463. Burgstaler EA. Current instrumentation for apheresis. In: McLeod BC, editor. *Apheresis: principles and practice*. Bethesda: AABB Press, 1997.
464. Burgstaler EA, Pineda AA, Bryant SC. Prospective comparison of plateletapheresis using four apheresis systems on the same donors. *J Clin Apheresis* 1999; 14(4):163-170.
465. Burke GW, Colona J, Noto T, Reik R, Ciancio G, Roth D et al. Removal of preformed cytotoxic antibody using PROSORBA (Staph Protein-A-Silica) column without immunosuppression. *Transplant Proc* 1997; 29(4):2249-2251.
466. Burns TR, Saleem A. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1983; 75(6):1001-1007.
467. Burrows L, Schanzer H, Haimov M, Jhaveri K, Deutsch V, Ambinder E et al. Reversal of rejection and subsidence of immunoglobulinuria by intensive plasmapheresis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1980; 17:491-495.
468. Burschka MA, Hassan HA, Reineke T, van Bebbler L, Caird DM, Mosges R. Effect of treatment with Ginkgo biloba extract EGb 761 (oral) on unilateral idiopathic sudden hearing loss in a prospective randomized double-blind study of 106 outpatients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258(5):213-219.
- sparing and APO-B removal in recycled cascade plasmafiltration. *ASAIO Trans* 1986; 32(1):168-170.
471. Busnach G, Dal Col A, Perrino ML, Brando B, Brunati C, Minetti L. Performance evaluation of cascade filtration with high flow rate recirculating plasma on the sec-

- ondary filter. *Int J Artif Organs* 1987; 10(2):121-128.
472. Busnach G, Cappelleri A, Vaccarino V, Franceschini G, Dal Col A, Perrino ML et al. Selective and semiselective low-density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia. *Blood Purif* 1988; 6(3):156-161.
473. Busnach G, Franceschini G, Chiesa G, Brando B, Cappelleri A, Isa L et al. Impaired efficacy of selective LDL-apheresis in primary biliary cirrhosis. *Int J Artif Organs* 1991; 14(4):246-250.
474. Busnach G. [Lipoprotein plasmapheresis]. *Cardiologia* 1998; 43(9):971-974.
475. Bussel A, Boulechfar H, Naim R. [Immunoglobulins or plasma exchange? Synchronization of plasma exchange and intravenous polyvalent immunoglobulins. A consecutive study of 11 patients]. *Ann Med Interne (Paris)* 1993; 144(8):532-538.
476. Bussel JB, Hilgartner MW. Intravenous immunoglobulin therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood and adolescence. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1(3):465-482.
477. Bussel JB. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4(1):179-191.
478. BVMed. Die Therapeutische Apherese - der Einsatz innovativer extrakorporaler Therapieverfahren. 2001. Ref Type: Generic
479. Bygren P, Freiburghaus C, Lindholm T, Simonsen O, Thysell H, Wieslander J. Goodpasture's syndrome treated with staphylococcal protein A immunoadsorption. *Lancet* 1985; 2(8467):1295-1296.
480. Byl F. Sudden hearing loss: eight years experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope* 1994; 94:647-662.
481. Caforio AL, Grazzini M, Mann JM, Keeling PJ, Bottazzo GF, McKenna WJ et al. Identification of alpha- and beta-cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 85(5):1734-1742.
482. Caforio AL, Keeling PJ, Zachara E, Mestroni L, Camerini F, Mann JM et al. Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1994; 344(8925):773-777.
483. Cahill MR, Macey MG, Cavenagh JD, Newland AC. Protein A immunoadsorption in chronic refractory ITP reverses increased platelet activation but fails to achieve sustained clinical benefit. *Br J Haematol* 1998; 100(2):358-364.
484. Caillens H, Tallet F, Mendyk A, Raichvarg D. [Serum amylase determination : automated continuous flow method (author's transl)]. *Pathol Biol (Paris)* 1982; 30(1):61-64.
485. Cala S. [Which patients should be treated with plasma exchange? Indications for plasma exchange therapy]. *Lijec Vjesn* 1996; 118(11-12):286-290.
486. Calabrese LH. Therapy of systemic vasculitis. *Neurol Clin* 1997; 15(4):973-991.
487. Calafiore R, Basta G, Calcinaro F, Falorni A, Pietropaolo M, Avellini L et al. [Islands of Langerhans transplant in the treatment of diabetes mellitus: current status, indications, future perspectives]. *Recenti Prog Med* 1990; 81(2):94-98.
488. Caldwell J, Gendreau RM, Furst D, Wiesenhutter C, Quagliata F, Spindler J et al. A pilot study using a staphylococcal column (Prosorba) to treat refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26(8):1657-1662.
489. Campion EW. Desperate diseases and plasmapheresis. *N Engl J Med* 1992; 326(21):1425-1427.
490. Campos E, Fievet P, Caces E, Fruchart JC, Fievet C. A screening method for abnormally high lipoprotein(a) concentrations by agarose lipoprotein electrophoresis. *Clin Chim Acta* 1994; 230(1):43-50.
491. Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1991; 337(8739):441-446.
492. Candinas D, Seebach JD. [Mechanisms of xenotransplant rejection]. *Zentralbl Chir* 1999; 124(7):591-599.
493. Candrina R, Spandrio S, Di Stefano O, Scalvini T, Cotelli M, Tosoni M et al. Double-filtration plasmapheresis in heterozygous familial hypercholesterolemia: our experience over 25 treatments. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:189-190.
494. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, Despres JP, Lamarche B, Lupien PJ et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(3):519-525.
495. Cantin B, Despres JP, Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Bogaty P et al. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol* 2002; 89(6):662-666.
496. Cardella CJ, Sutton D, Uldall PR, deVeber GA. Intensive plasma exchange and renal-transplant rejection. *Lancet* 1977; 1(8005):264.
497. Cardella CJ, Sutton DM, Falk JA, Katz A, Uldall PR, deVeber GA. Effect of intensive plasma exchange on renal transplant rejection and serum cytotoxic antibody. *Transplant Proc* 1978; 10(3):617-619.
498. Cardella CJ, Pei Y, Brady HR. ABO blood group incompatible kidney transplantation: a case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 1987; 28(6):295-299.
499. Caregato L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994; 154(2):201-205.
500. Carmena R, Lussier-Cacan S, Roy M, Minnich A, Lingenhel A, Kronenberg F et al. Lp(a) levels and atherosclerotic vascular disease in a sample of patients with familial hypercholesterolemia sharing the same gene defect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(1):129-136.
501. Carrier M, Rivard M, Kostuk W, Latter D, Daly P, Davies R et al. The Canadian Study of Cardiac Transplantation. Atherosclerosis. Investigators of the CASCADE Study. *Can J Cardiol* 1999; 15(12):1337-1344.

502. Cashin-Hemphill L, Noone M, Abbott JF, Waksmonski CA, Lees RS. Low-density lipoprotein apheresis therapy during pregnancy. *Am J Cardiol* 2000; 86(10):1160-A10.
503. Casis FC, Perez JB. Leukocytoclastic vasculitis: a rare manifestation of propylthiouracil allergy. *Endocr Pract* 2000; 6(4):329-332.
504. Castaneda-Zuniga WR, Formanek A, Tadavarthy M, Vlodayer Z, Edwards JE, Zollikofer C et al. The mechanism of balloon angioplasty. *Radiology* 1980; 135(3):565-571.
505. Castro O, Farber LR, Clyne LP. Circulating anticoagulants against factors IX and XI in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1972; 77(4):543-548.
506. Catalan M, Llorens R, Legarra JJ, Segura I, Sarralde A, Rabago G. Plasmapheresis as therapy to resolve vascular rejection in heart transplantation with severe heart failure: "a report of one case". *Transplant Proc* 1998; 30(1):176-179.
507. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999; 56(6):2220-2226.
508. CCOHTA Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Extracorporeal Immunoadsorption Treatment for Rheumatoid Arthritis. *Issues in Emerging Health Technologies* 2002; 28.
509. Cella A, Bianchi E, Reali GL, Piana A, Armani U. [Evaluation of various hemorheologic parameters in diabetes mellitus]. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1990; 66(4):335-342.
510. Chabannon C, Cornetta K, Lotz JP, Rosenfeld C, Shlomchik M, Yanovitch S et al. High-dose chemotherapy followed by reinfusion of selected CD34+ peripheral blood cells in patients with poor-prognosis breast cancer: a randomized multicentre study. *Br J Cancer* 1998; 78(7):913-921.
511. Chadarevian R, Bruckert E, Dejager S, Presberg P, Turpin G. Relationship between triglycerides and factor VIIc and plasminogen activator inhibitor type-1: lack of threshold value. *Thromb Res* 1999; 96(3):175-182.
512. Chaldukov G. [Receptor-mediated endocytosis and atherosclerosis]. *Vutr Boles* 1984; 23(3):8-11.
513. Chamberlain D, Ullman CG, Perkins SJ. Possible arrangement of the five domains in human complement factor I as determined by a combination of X-ray and neutron scattering and homology modeling. *Biochemistry* 1998; 37(40):13918-13929.
514. Chan JC. Gene targeting in hemostasis. tissue factor pathway inhibitor. *Front Biosci* 2001; 6:D216-D221.
515. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 2000; 343(16):1156-1162.
516. Chang G, DeNofrio D, Desai S, Kelley MP, Rader DJ, Acker MA et al. Lipoprotein(a) levels and heart transplantation atherosclerosis. *Am Heart J* 1998; 136(2):329-334.
517. Chang TS, Hay D. Age-related macular degeneration in Chinese-Canadians. *Can J Ophthalmol* 1999; 34:266-271.
518. Charpentier BM, Hiesse C, Kriaa F, Rousseau P, Farahmand H, Bismuth A et al. How to deal with the hyperimmunized potential recipients. *Kidney Int Suppl* 1992; 38:S176-S181.
519. Chataran F. Florida doctor is investigated over experimental treatment. *BMJ* 1998; 316:1037.
520. Chaves FJ, Real JT, Puig O, Ascaso JF, Teruel JL, Lasuncion MA et al. [Familial hypercholesterolemia: molecular identification and characterization of the first compound homozygote in Spain]. *Med Clin (Barc)* 1998; 110(8):300-302.
521. Chen GC, Chapman MJ, Kane JP. Secondary structure and thermal behavior of trypsin-treated low-density lipoproteins from human serum, studied by circular dichroism. *Biochim Biophys Acta* 1983; 754(1):51-56.
522. Chen GC, Liu W, Duchateau P, Allaart J, Hamilton RL, Mendel CM et al. Conformational differences in human apolipoprotein B-100 among subspecies of low density lipoproteins (LDL). Association of altered proteolytic accessibility with decreased receptor binding of LDL subspecies from hypertriglyceridemic subjects. *J Biol Chem* 1994; 269(46):29121-29128.
523. Chen JC, Fitzke FW, Pauleikhoff D, Bird AC. Functional loss in age-related Bruch's membrane change with choroidal perfusion defect. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:334-340.
524. Chen SJ, Cheng CY, Lee AF, Lee F.I.L., Chou JC, Hsu WM et al. Pulsatile ocular blood flow in asymmetric exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:1411-1415.
525. Chen WH, Yeh JH, Chiu HC. Experience of double filtration plasmapheresis in the treatment of Guillain-Barre syndrome. *J Clin Apheresis* 1999; 14(3):126-129.
526. Chen WH, Lan MY, Chang YY, Liu JS. An abnormal cholesterol profile in young adults with normocholesterolemic cerebral ischemia. *Kaohsiung J Med Sci* 2000; 16(3):141-147.
527. Cheng JW. Recognition, pathophysiology, and management of acute myocardial infarction. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58(18):1709-1718.
528. Cheng Q, Jiang GX, Press R, Andersson M, Ekstedt B, Vrethem M et al. Clinical epidemiology of Guillain-Barre syndrome in adults in Sweden 1996-97: a prospective study. *Eur J Neurol* 2000; 7(6):685-692.
529. Cheng Q, Jiang GX, Fredrikson S, Link H, Pedro-Cuesta J. Incidence of Guillain-Barre syndrome in Sweden 1996. *Eur J Neurol* 2000; 7(1):11-16.
530. Chiampo L. [Basedow's disease: surgery, the choice treatment]. *Minerva Endocrinol* 1987; 12(1):49-53.
531. Chiba Y, Muraoka R, Ihaya A, Morioka K, Sasaki M, Uesaka T. Leucocyte depletion and prevention of reperfusion injury during cardiopulmonary bypass: a clinical study. *Cardiovasc Surg* 1993; 1(4):350-356.

532. Chida K, Takase S, Itoyama Y. Development of facial palsy during immunoadsorption plasmapheresis in Miller Fisher syndrome: a clinical report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(3):399-401.
533. Chidlow JW, Stephen J, Smith H. Further studies on the specific and quantitative aspects of antigen adsorption by disulphide-linked antibody immunosorbents. *Immunochimistry* 1970; 7(6):505-514.
534. Chiu HC, Chen WH, Yeh JH. Double filtration plasmapheresis in the treatment of inflammatory polyneuropathy. *Ther Apher* 1997; 1(2):183-186.
535. Chiu HC, Chen WH, Yeh JH. The six year experience of plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *Ther Apher* 2000; 4(4):291-295.
536. Choi KH, Kim SI, Yoon SY, Kim JH, Kang SW, Ha SK et al. Long-term outcome of kidney transplantation in adult recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Yonsei Med J* 2001; 42(2):209-214.
537. Choi MY, Lee JD, Lee SH, Park IS, Woo JY, Choi EJ et al. Metabolic alkalosis induced by plasmapheresis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci* 1993; 8(3):207-209.
538. Chong HT, Tan CT. Plasmapheresis in the University of Malaya Medical Centre, Malaysia. *Ther Apher* 2001; 5(2):147-149.
539. Choudhary PP, Hughes RA. Long-term treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with plasma exchange or intravenous immunoglobulin. *QJM* 1995; 88(7):493-502.
540. Chowdhury D, Arora A. Axonal Guillain-Barre syndrome: a critical review. *Acta Neurol Scand* 2001; 103(5):267-277.
541. Christen RD, Keusch G, Gmur J, et al. Evidence for a beneficial effect of plasma exchange in severe active lupus nephritis. *Trans Sci* 1989; 10(1):69-75.
542. Christenson JT, Reuse J, Badel P, Nowicki B, Simonet F, Schmuziger M. Autologous platelet sequestration in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10(12):1083-1089.
543. Christenson JT, Reuse J, Badel P, Simonet F, Schmuziger M. Plateletpheresis before redo CABG diminishes excessive blood transfusion. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(5):1373-1378.
544. Christie DJ, Howe RB, Lennon SS, Sauro SC. Treatment of refractoriness to platelet transfusion by protein A column therapy [see comments]. *Transfusion* 1993; 33(3):234-242.
545. Chrzanowski W. [Usefulness of extracorporeal blood purification methods in prevention and treatment of cardiovascular diseases]. *Pol Arch Med Wewn* 2000; 104(4):685-693.
546. Chylack LT, Jr., Bellows AR. Molecular sieving in suprachoroidal fluid formation in man. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17(5):420-427.
547. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346(13):995-1008.
548. Ciszewski TS, Ralston S, Acteson D, Wasi S, Strong SJ. Protein levels and plasmapheresis intensity. *Transfus Med* 1993; 3(1):59-65.
549. Ciuffetti G, Scardazza A, Serafini G, Lombardini R, Mannarino E, Simoncelli C. Whole-blood filterability in sudden deafness. *Laryngoscope* 1991; 101(1 Pt 1):65-67.
550. Ciulla TA, Harris A, Kagemann L, Danis RP, Maturi R, McNulty L et al. Transpupillary thermotherapy for subfoveal occult choroidal neovascularization: effect on ocular perfusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:3337-3340.
551. Ciulla TA, Harris A, Martin BJ. Ocular perfusion and age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 79:108-115.
552. Clark AL, Branch DW, Silver RM, Harris EN, Pierangeli S, Spinnato JA. Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome: outcomes with interavenous immunoglobulin therapy. *Obstetrics and gynecology* 1999; 93(3):437-441.
553. Clark WF, Cattran DC, Balfe JW, Williams W, Lindsay RM, Linton AL. Chronic plasma exchange in systemic lupus erythematosus nephritis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983; 20:629-635.
554. Clark WF, Dau PC, Euler HH, Guillevin L, Hasford J, Heer AH et al. Plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide versus pulse cyclophosphamide alone in severe lupus: design of the LPSG trial. *Lupus Plasmapheresis Study Group (LPSG). J Clin Apheresis* 1991; 6(1):40-47.
555. Clark WF, Rock GA, Buskard N, Shumak KH, LeBlond P, Anderson D et al. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 1999; 131(6):453-462.
556. Classen M, Dierkesmann R, eimpel H, et al. Erkrankungen des Herzens und des Kreislaufs: Koronare Risikofaktoren. In: DG Internisten, BV Internisten, editors. *Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin*. München Jena: Urban & Fischer, 1999.
557. Clifton ER. Guillain-Barre syndrome, pregnancy, and plasmapheresis. *J Am Osteopath Assoc* 1992; 92(10):1279-1282.
558. Clough JD, Lewis EJ, Lachin JM. Treatment protocols of the lupus nephritis collaborative study of plasmapheresis in severe lupus nephritis. *The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Prog Clin Biol Res* 1990; 337:301-307.
559. Cobbaert C, Sergeant P, Meyns B, Szecsi J, Kesteloot H. Time course of serum Lp(a) in men after coronary artery bypass grafting. *Acta Cardiol* 1992; 47(6):529-542.
560. Cobcroft R, Tamagnini G, Dormandy KM. Serial plasmapheresis in a haemophiliac with antibodies to FVIII. *J Clin Pathol* 1977; 30(8):763-765.
561. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989; 80(3):564-572.
562. Cohen AJ, Kessler CM. Acquired inhibitors. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9(2):331-354.

563. Cohen LB, Ambinder EP, Wolke AM, Field SP, Schaffner F. Role of plasmapheresis in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1985; 26(3):291-294.
564. Colburn KK, Gusewitch GA, Statian Poo-prasert BS, Weisbart RH. Apheresis enhances the selective removal of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1990; 9(4):475-482.
565. Cole E, Cattran D, Magil A, Greenwood C, Churchill D, Sutton D et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group [see comments]. *Am J Kidney Dis* 1992; 20(3):261-269.
566. Collier BS, Owen J, Jesty J, Horowitz D, Reitman MJ, Spear J et al. Deficiency of plasma protein S, protein C, or antithrombin III and arterial thrombosis. *Arteriosclerosis* 1987; 7(5):456-462.
567. Collins R. Heart Protection Study. Scientific Sessions of the American Heart Association, Anaheim, USA. 2001. Ref Type: Generic
568. Collins R, Peto R, Armitage J. The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results. *Int J Clin Pract* 2002; 56(1):53-56.
569. Colowick AB, Bohn RL, Avorn J, Ewenstein BM. Immune tolerance induction in haemophilia patients with inhibitors: costly can be cheaper. *Blood* 2000; 96(5):1698-1702.
570. Cooper DK, Thall AD. Xenoantigens and xenoantibodies: their modification. *World J Surg* 1997; 21(9):901-906.
571. Cooper HA, Lee D, Lamb MA, Wagner RH. Structure-function of the factor VIII complex studied with an immobilized heteroantiserum to VIII:C. *Br J Haematol* 1980; 44(1):149-160.
572. Copley AL. The endoendothelial fibrin lining, fibrinogen gel clotting, and the endothelium-blood interface. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 416:377-396.
573. Copplesstone JA, Williamson P, Norfolk DR, Morgenstern GR, Wimperis JZ, Williamson LM. Wider benefits of leukodepletion of blood products. *Blood* 1995; 86(1):409-410.
574. Coresh J, Toto RD, Kirk KA, Whelton PK, Massry S, Jones C et al. Creatinine clearance as a measure of GFR in screenees for the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension pilot study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(1):32-42.
575. Cornblath DR, Hughes RA. Guillain-Barre syndrome: the evolution of therapy. *J Neurol* 1994; 241(6):404-405.
576. Cornelio F, Antozzi C, Confalonieri P, Baggi F, Mantegazza R. Plasma treatment in diseases of the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841:803-810.
577. Cornelius RM, Dahri L, Boisson-Vidal C, Muller D, Jozefonvicz J, Brash JL. Adsorption of immunoglobulin G and anti-factor VIII inhibitory antibody from haemophilic plasma to derivatized polystyrenes. *Biomaterials* 1997; 18(5):429-436.
578. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991; 77(1):31-33.
579. Corti MC, Barbato GM, Baggio G. Lipoprotein alterations and atherosclerosis in the elderly. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8(4):236-241.
580. Couriel D, Weinstein R. Complications of therapeutic plasma exchange: a recent assessment. *J Clin Apheresis* 1994; 9(1):1-5.
581. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988; 11(6):449-464.
582. Craig WY, Bostom AG. Lipoprotein(a) concentration and risk of atherothrombotic disease. *JAMA* 1995; 274(15):1198-1199.
583. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem* 1998; 44(11):2301-2306.
584. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the guidelines for ambulatory electrocardiography). *Circulation* 1999; 100(8):886-893.
585. Cremer P, Mueche R, Kruse LB, Seidel D, Labrot B. [Risk of myocardial infarct in 40 to 60-year-old males in relation to potential risk factors of atherosclerosis. Intermediate evaluation of the Gottingen risk, incidence and prevalence study following a 5year observation period] Myokardinfarkt-risiko bei 40- bis 60-jährigen Männern in Abhängigkeit von potentiellen Risikofaktoren der Atherosklerose. Zwischenbewertungen der Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS) nach einem 5-jährigen Beobachtungszeitraum. *Versicherungsmedizin* 1989; 41(5):154-162.
586. Cremer P, Kruse B, Mueche R, Hilgers H, Wieland H, Kreuzer H et al. Risikofaktor LDL-Cholesterin - Ergebnisse der Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS). *Kassenarzt* 1989; 29:52-56.
587. Cremer P, Seidel D. Bewertung von Fettstoffwechselbefunden im Hinblick auf das Koronarrisiko. *Schriftenreihe der Bayerischen Landesärztekammer* 1990; 78:18-30.
588. Cremer P, Nagel D. Diagnostische Strategien zur Beurteilung von fettstoffwechselstörungen und zur therapeutischen Zielsetzung. *Internist* 1992; 33:32-37.
589. Cremer P, Nagel D, Labrot B, Mann H, Mueche R, Elster H et al. Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Invest* 1994; 24(7):444-453.
590. Cremer P, Nagel D, Seidel D, van de Loo JC, Kienast J. Considerations about plasma fibrinogen concentration and the cardiovascular risk: combined evidence from the GRIPS and ECAT studies. *Goettingen Risk Incidence and Prevalence Study. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities [letter]. Am J Cardiol* 1996; 78(3):380-381.

591. Cremer P, Nagel D, Mann H, Labrot B, Muller BR, Elster H et al. Ten-year follow-up results from the Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis* 1997; 129(2):221-230.
592. Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Mauyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D et al. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* 2001; 71(5):652-658.
593. Criqui MH, Golomb BA. Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. *Am J Med* 1998; 105(1A):48S-57S.
594. Crockard AD, Thompson JM, Malhotra R, McNeill TA. Increased expression of C1q receptors on neutrophils from inflammatory joint fluids. *Immunol Lett* 1993; 36(2):195-201.
595. Crossley J, Jones M, Spragg SP, Noble N, Slack J, Smethurst PR et al. Measurements of molecular weights of low-density lipoprotein (LDL) from homozygotes for familial hypercholesterolemia and controls. *Biochem Med* 1981; 26(1):47-59.
596. Crouse JR, III, Thompson CJ. An evaluation of methods for imaging and quantifying coronary and carotid lumen stenosis and atherosclerosis. *Circulation* 1993; 87(3 Suppl):II17-II33.
597. Cruickshanks KJ, Hamann RF, Klein R, Nondahl DM, Shetterly SM. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. The Colorado-Wisconsin study of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:242-250.
598. Csipo I, Kawai M, Kiss E, Bedo Z, Csongor J, Szegedi G et al. Serum complement activation of SLE patients during plasmapheresis. *Autoimmunity* 1997; 25(3):139-146.
599. Csipo I, Kiss E, Soltesz P, Antal-Szalmas P, Szegedi G, Cohen JH et al. Effect of plasmapheresis on ligand binding capacity and expression of erythrocyte complement receptor type 1 (CR1) of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1999; 118(3):458-464.
600. Cuadrado MJ, Khamashta MA. The anti-phospholipid antibody syndrome (Hughes syndrome): Therapeutic aspects. *Baillieres Clin Rheumatol* 2000; 14(1):151-163.
601. Cuervas-Mons M, V. [The transplantation of isolated hepatocytes]. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20(2):59-64.
602. Cuhadaroglu S, Velidedeoglu E, Haberal M. Kidney transplantation in children. *Transplant Proc* 1993; 25(3):2174-2175.
603. Cullen P, Assmann G. Treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol in the secondary prevention of coronary heart disease: absolute levels or extent of lowering? *Am J Cardiol* 1997; 80(10):1287-1294.
604. Cuypers MH, Kasanardjo JS, Polak BC. Retinal blood flow changes in diabetic retinopathy measured with the Heidelberg scanning laser Doppler flowmeter. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238(12):935-941.
605. Cybulska B, Klosiewicz-Latoszek L. [Arteriosclerosis. IV. Treatment of dyslipoproteinemia]. *Wiad Lek* 1985; 38(17):1251-1257.
606. Cypress Bioscience Inc. Innovative Treatment for Rheumatoid Arthritis - ProSORBA. 2000. Ref Type: Generic
607. Cypress Bioscience Inc. Innovative Treatment for Rheumatoid Arthritis - ProSORBA - Herstellerinfo. 2001. Ref Type: Generic
608. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286(2):180-187.
609. D'Souza RJ, Kwan JT, Hendry BM, Fallon M, Cunningham D. Successful outcome of treating hemolytic uremic syndrome associated with cancer chemotherapy with immunoadsorption. *Clin Nephrol* 1997; 47(1):58-59.
610. Dahlen GH, Stenlund H. Lp(a) lipoprotein is a major risk factor for cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and clinical significance. *Clin Genet* 1997; 52(5):272-280.
611. Dahlen GH, Weinehall L, Stenlund H, Jansson JH, Hallmans G, Huhtasaari F et al. Lipoprotein(a) and cholesterol levels act synergistically and apolipoprotein A-I is protective for the incidence of primary acute myocardial infarction in middle-aged males. An incident case-control study from Sweden. *J Intern Med* 1998; 244(5):425-430.
612. Daida H, Lee YJ, Yokoi H, Kanoh T, Ishiwata S, Kato K et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by reducing lipoprotein (a) levels with low-density lipoprotein apheresis. Low-Density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) Group. *Am J Cardiol* 1994; 73(15):1037-1040.
613. Daida H, Yamaguchi H. Clinical application and effectiveness of low-density lipoprotein apheresis in the treatment of coronary artery disease. *Ther Apher* 1997; 1(3):253-254.
614. Daimon S, Saga T, Nakayama M, Nomura Y, Chikaki H, Dan K et al. Dextran sulphate cellulose columns for the treatment of nephrotic syndrome due to inactive lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(2):235-238.
615. Dairou F, Rottembourg J, De Gennes JL, Assogba U, Bruckert E, Jacobs C et al. [Comparison between treatments of severe forms of familial hypercholesterolemia by total plasma exchange and selective removal of low density lipoproteins (LDLapheresis)]. *Presse Med* 1988; 17(33):1679-1682.
616. Dairou F, Rottembourg J, Truffert J, Assogba U, Bruckert E, De Gennes JL et al. Plasma exchange treatment for severe familial hypercholesterolemia: a comparison of two different techniques. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:152-159.
617. Dairou F, Assogba U, Bruckert E, De Gennes JL, Turpin G. [Biological efficacy of LDL apheresis in major hypercholesterolemia]. *Ann Med Interne (Paris)* 1994; 145(5):328-332.
618. Dalekos GN, Elisaf M, Bairaktari E, Tsolas O, Siamopoulos KC. Increased serum levels of interleukin-1beta in the systemic circulation of patients with essential hyperten-

- sion: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients? *J Lab Clin Med* 1997; 129(3):300-308.
619. Daley BJ, Maliakkal RJ, Dreesen EB, Driscoll DF, Bistrrian BR. Rapid clinical assessment of kidney function based on arm muscle circumference and serum creatinine. *Nutrition* 1994; 10(2):128-131.
620. Dall'Amico R, Zulian F, Montini G, Andretta B, Murer L, Rossetti F et al. Applications of extracorporeal photochemotherapy in "non-oncological" diseases. *Int J Artif Organs* 1993; 16 Suppl 5:168-172.
621. Danao T, Camara EG. The anticardiolipin syndrome. *Am Fam Physician* 1989; 39(1):107-110.
622. Danczig A, Kadar J, Konrady A, Boross J, Besznyak I. [Preoperative treatment of thyrotoxic crisis by intensive mechanical plasmapheresis]. *Orv Hetil* 1986; 127(45):2757-2759.
623. Dandonia P, Marshall N, Bidey S, Nathan AW, Havard CW. Exophthalmos and pretibial myxoedema not responding to plasmapheresis. *Br Med J* 1979; 2(6191):667-668.
624. Dandonia P, Marshall NJ, Bidey SP, Nathan A, Havard CW. Successful treatment of exophthalmos and pretibial myxoedema with plasmapheresis. *Br Med J* 1979; 1(6160):374-376.
625. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102(10):1082-1085.
626. Dangas G, Ambrose JA, D'Agate DJ, Shao JH, Chockalingham S, Levine D et al. Correlation of serum lipoprotein(a) with the angiographic and clinical presentation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83(4):583-5, A7.
627. Dantal J, Testa A, Bigot E, Souillou JP. Disappearance of proteinuria after immunoadsorption in a patient with focal glomerulosclerosis. *Lancet* 1990; 336(8708):190.
628. Dantal J, Testa A, Bigot E, Souillou JP. Effects of plasma-protein A immunoadsorption on idiopathic nephrotic syndrome recurring after renal transplantation. *Ann Med Interne (Paris)* 1992; 143 Suppl 1:48-51.
629. Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330(1):7-14.
630. Dantal J, Godfrin Y, Koll R, Perretto S, Naulet J, Bouhours JF et al. Antihuman immunoglobulin affinity immunoadsorption strongly decreases proteinuria in patients with relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(9):1709-1715.
631. Darnige L, Legallais C, Arvieux J, Pitiot O, Vijayalakshmi MA. Functionalized hollow fiber membrane cartridge for adsorption of Anticofactor/Antiphospholipid antibodies: a potential tool for treatment. *Artif Organs* 1999; 23(9):834-839.
632. Dau PC, Callahan J, Parker R, Golbus J. Immunologic effects of plasmapheresis synchronized with pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18(2):270-276.
633. Dau PC. Plasmapheresis in acute multiple sclerosis: rationale and results. *J Clin Apheresis* 1991; 6(4):200-204.
634. Davidson DC, Peart I, Turner S, Sangster M. Prevention with icatibant of anaphylactoid reactions to ACE inhibitor during LDL apheresis. *Lancet* 1994; 343(8912):1575.
635. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990; 82(3 Suppl):II38-II46.
636. Davies PF, Polacek DC, Handen JS, Helmke BP, DePaola N. A spatial approach to transcriptional profiling: mechanotransduction and the focal origin of atherosclerosis. *Trends Biotechnol* 1999; 17(9):347-351.
637. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39(2):233-252.
638. Davydov VI, Stavitskaia SS, Galinskaia VI, Gerasimenko NV, Strelko VV. [The possibility of using carbon enterosorbents for normalizing cholesterol metabolism]. *Biokhimiia* 1994; 59(2):304-312.
639. Dawson WB, Phillips LH. A comparison between IVIg and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome: a review and decision analysis of the two treatment modalities. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18(5):377-390.
640. DDG, Hammes HP, Bertram B, Bornfeld N, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. 2000. Ref Type: Generic
641. De Baets MH. Autoimmune diseases against cell surface receptors: myasthenia gravis, a prototype anti-receptor disease. *Neth J Med* 1994; 45(6):294-301.
642. De Bono D. Risk of primary and recurrent acute myocardial infarction from lipoprotein(a)-II. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(4):887-888.
643. de Feyter PJ. Lipids and coronary restenosis: an elusive link. *Eur Heart J* 1999; 20(19):1371-1374.
644. De Kleyn A. Sudden complete or partial loss of function of the octavus system in apparently normal persons. *Acta Otolaryngol* 1944; 32:407-429.
645. De Luca G, Lugaresi A, Iarlori C, Marzoli F, Di Iorio A, Gambi D et al. Prednisone and plasma exchange improve suppressor cell function in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol* 1999; 95(1-2):190-194.
646. De Palo T, Giordano M, Bellantuono R, Colella V, Troise D, Palumbo F et al. Therapeutic apheresis in children: experience in a pediatric dialysis center. *Int J Artif Organs* 2000; 23(12):834-839.
647. De Roe C, Courtoy PJ, Baudhuin P. A model of protein-colloidal gold interactions. *J Histochem Cytochem* 1987; 35(11):1191-1198.
648. De Rosa G, Menichella G, Della S, Rossi PL, Testa A, Pierelli L et al. Plasma exchange in Graves' ophthalmopathy. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:321-325.

649. De Vita S, Ferraccioli GF, Di Poi E, Bartoli E, Bombardieri S. High dose intravenous immunoglobulin therapy for rheumatic diseases: clinical relevance and personal experience. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14 Suppl 15:S85-S92.
650. de Zoysa NS, Jayaweera KK, Vaithianathan T. Manual plasmapheresis in the treatment of Guillain-Barre syndrome. *J Clin Apheresis* 1994; 9(2):147-150.
651. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy [see comments]. *N Engl J Med* 1994; 331(23):1564-1575.
652. Decker JL. Apheresis and rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1983; 98(5 Pt 1):666-667.
653. Deisenhofer J, Epp O, Sinning I, Michel H. Crystallographic refinement at 2.3 Å resolution and refined model of the photosynthetic reaction centre from *Rhodospseudomonas viridis*. *J Mol Biol* 1995; 246(3):429-457.
654. Del Ponte A, Bitti G, Di Giacomo G, Marinari S. [The hypotriglyceridemic effects of polyunsaturated fatty acids: pathogenetic hypothesis]. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1995; 17(5):175-182.
655. Delattre J, Lepage S, Jaudon MC, Bruckert E, Assogba U, Bonnefont-Rousselot D. [The plasma antioxidant status and trace elements in patients with familial hypercholesterolemia treated with LDL-apheresis]. *Ann Pharm Fr* 1998; 56(1):18-25.
656. Delplanque B, Emmerich J, Norol F, Jourdan D, Duedari N, Jacotot B. [Changes in serum lipids and lipoproteins in 3 cases of heterozygous familial hypercholesterolemia treated by LDL apheresis on dextran sulfate-cellulose columns]. *Ann Med Interne (Paris)* 1988; 139 Suppl 1:80-82.
657. Demant T, Shepherd J, Packard CJ. Very low density lipoprotein apolipoprotein B metabolism in humans. *Klin Wochenschr* 1988; 66(16):703-712.
658. Demant T, Bedford D, Packard CJ, Shepherd J. Influence of apolipoprotein E polymorphism on apolipoprotein B-100 metabolism in normolipemic subjects. *J Clin Invest* 1991; 88(5):1490-1501.
659. Demant T, Seidel D. Recent Developments in low-density Lipoprotein Apheresis. *Curr Opinion in Lipidology* 1992; 3:43-44.
660. Demant T, Gaw A, Watts GF, Durrington P, Buckley B, Imrie CW et al. Metabolism of apoB-100-containing lipoproteins in familial hyperchylomicronemia. *J Lipid Res* 1993; 34(1):147-156.
661. Demetriou K, H'Maltezou E, Pierides AM. Familial homozygous hypercholesterolemia: effective long-term treatment with cascade double filtration plasmapheresis. *Blood Purif* 2001; 19(3):308-313.
662. Demiroglu A, Baykal C, Kirazli S, Ayhan A. Effects of hormone replacement on hemostasis in spontaneous menopause. *Menopause* 2001; 8(2):135-140.
663. Deng MC, Loebe M, El Banayosy A, Gronda E, Jansen PG, Vigano M et al. Mechanical Circulatory Support for Advanced Heart Failure : Effect of Patient Selection on Outcome [Record Supplied By Publisher]. *Circulation* 2001; 103(2):231-237.
664. Denizli A, Piskin E. Heparin-immobilized polyhydroxyethylmethacrylate microbeads for cholesterol removal: a preliminary report. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1995; 670(1):157-161.
665. Deodhar A, Allen E, Daoud K, Wahba I. Vasculitis secondary to staphylococcal Protein A immunoadsorption (Prosorba column) treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32(1):3-9.
666. Derfler K, Swoboda K, Hirschl MM, Gottsauner-Wolf M, Steger G, Sunder-Plassmann G et al. Comparison of plasma separation and immunospecific LDL-elimination in severe hypercholesterolemia. *Int J Artif Organs* 1992; 15(6):383-384.
667. Derfler K, et al. Klinische Erfahrung mit der IgG Immunoadsorption beim malignen Exophthalmus, Vortrag auf der Symposium der MHH Klinische Immunoadsorption. 1-3-1997.
Ref Type: Generic
668. Derfler K. Long-term low-density lipoprotein immunoadsorption in renal disease. *Contrib Nephrol* 1997; 120:105-119.
669. Derfler K, Druml W. A novel low-density lipoprotein apheresis device for removal of atherogenic lipoproteins from whole blood. *Eur J Clin Invest* 1998; 28(12):1003-1005.
670. Derfler K, Druml W, Velikay M. In: Brunkhorst R, Koch KM, Koll R, editors. *Klinische Immunadsorption; Eine aktuelle Standortbestimmung*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1999.
671. Derfler K. [An apheresis method in treatment of familial hypercholesterolemia]. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112(2):49-51.
672. Derfler K. Apherese-Verfahren in der Behandlung der familiären Hypercholesterinämie [An apheresis method in treatment of familial hypercholesterolemia]. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112(2):49-51.
673. Derksen RH, Schuurman HJ, Meyling FH, Struyvenberg A, Kater L. The efficacy of plasma exchange in the removal of plasma components. *J Lab Clin Med* 1984; 104(3):346-354.
674. Derksen RH, Schuurman HJ, Gmelig Meyling FH, et al. Circulating immune complexes in systemic lupus erythematosus: Relation to disease activity and the effect of plasma exchange. *plasma ther transfus technol* 1985; 6(2):327-335.
675. Derksen RH, Hasselaar P, Blokzijl L, de Groot PG. Lack of efficacy of plasma-exchange in removing antiphospholipid antibodies. *Lancet* 1987; 2(8552):222.
676. Derksen RH, Hene RJ, Kallenberg CG, Valentijn RM, Kater L. Prospective multicentre trial on the short-term effects of plasma exchange versus cytotoxic drugs in steroid-resistant lupus nephritis. *Neth J Med* 1988; 33(3-4):168-177.
677. Deutsche Tinnitus Liga e.V. *Tinnitus Info*. 2000.
Ref Type: Generic
678. DG für Thoraxchirurgie. *Myasthenie [AWMF-Leitlinie]*. 1998.
Ref Type: Generic
679. DG HNO Kopf- und Hals Chirurgie. *Leitlinie Hörsturz*. AWMF-Leitlinienregister Nr. 017/010 Online-Dokument. 2001.
Ref Type: Generic
680. DG Kardiologie- HuK. *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz-*

- und Kreislaufforschung. Indikation zur LDL-Elimination als extrakorporales Therapieverfahren (LDL-Apheresis). *Z Kardiol* 1995; 86:478-482.
681. DG Kardiologie- HuK. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung. Koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris. *Z Kardiol* 1998; 87:907-911.
682. DG Rheumatologie. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit der extrakorporalen Immunadsorption. *Z Rheumatol* 2002; 61(3):344-348.
683. DGFF. Empfehlungen der Lipid-Liga: Diagnostik und Therapie von Stoffwechselstörungen in der hausärztlichen Praxis. *Lipidreport* 1995; 2:5-12.
684. DGFF. Lipid-Liga. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihre Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V. www.lipid-liga.de. 2001. Ref Type: Generic
685. DGTI. Durchführung präparativer zellulärer Hämaphärensen zur Gewinnung von Blutbestandteilenkonzentraten. *Infusionsther Transfusionsmed* 1998; 25:325-382.
686. DGTI. Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. 24-11-1998. Ref Type: Generic
687. di Jeso F, Magnani B, Richichi I, Cavallini A, Micieli G, Poggio D et al. [Lipoprotein (a) [Lp(a)] and ischemic cardiopathy: correlation between radial immunodiffusion (RID) and radioimmunoassay methods (RIA)]. *C R Seances Soc Biol Fil* 1990; 184(1):41-46.
688. Di Nicola M, Siena S, Bregni M, Ravagnani F, Vitello F, Belli N et al. Large-scale enrichment of mobilized CD34+ peripheral blood hematopoietic progenitors by removal of nylon wool-adherent mature cells. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14(6):863-869.
689. Di Nicuolo A. Technische Grundlagen für die Immunadsorption. *EDTNA ERCA J* 2002; 26:21-27.
690. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol* 1990; 108(7):958-964.
691. Dickinson AJ, Sparrow JM, Duke AM, Thompson JR, Gibson JM, Rosenthal AR. Prevalence of age-related maculopathy at two time points in time in an elderly British population. *Eye* 1997; 11:301-314.
692. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppen S et al. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barre syndrome. *Eur Neurol* 2001; 46(2):107-109.
693. Dieplinger H, Kronenberg F. Genetics and metabolism of lipoprotein(a) and their clinical implications (part land 2). *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111/1 - 2:5-20:46-55.
694. Dieplinger H. Lipoprotein(a): the really bad cholesterol? *Biochem Soc Trans* 1999; 27(4):439-447.
695. Dieplinger H, Utermann G. The seventh myth of lipoprotein(a): where and how is it assembled? *Curr Opin Lipidol* 1999; 10(3):275-283.
696. DiFino SM, Lachant NA, Kirshner JJ, Gottlieb AJ. Adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Clinical findings and response to therapy. *Am J Med* 1980; 69(3):430-442.
697. DiMichele DM, Kroner BL, Adair S, et al. The North American Immune Tolerance Registry: Practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002; 87(1):52-57.
698. Dimitriadis E, Griffin M, Owens D, Johnson A, Collins P, Tomkin GH. Oxidation of low-density lipoprotein in NIDDM: its relationship to fatty acid composition. *Diabetologia* 1995; 38(11):1300-1306.
699. Ding C, Zhang X. [A prospective study of plasma exchange in the treatment of diffuse scleroderma]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1995; 34(9):616-619.
700. Dinkel HP, Moll R, Debus S. Colour flow Doppler ultrasound of the carotid bifurcation: can it replace routine angiography before carotid endarterectomy? *Br J Radiol* 2001; 74(883):590-594.
701. DiPiro JT, Cue JI, Richards CS, Hawkins ML, Doran JE, Mansberger AR. Pharmacokinetics of reconstituted human high-density lipoprotein in pigs after hemorrhagic shock with resuscitation. *Crit Care Med* 1996; 24(3):440-444.
702. Dittrich C, Graninger W, Lenzhofer R, Lochs H, Abel-Telkes B. [Plasmapheresis in extra-intestinal manifestations of Crohn's disease]. *Wien Klin Wochenschr* 1984; 96(18):679-684.
703. Djurovic S, Berg K. Epidemiology of Lp(a) lipoprotein: its role in atherosclerotic/thrombotic disease. *Clin Genet* 1997; 52(5):281-292.
704. do Sameiro FM, Mota C, Barbot J, Alvares S, Jardim H, Vilarinho A et al. Haemolytic uraemic syndrome, cardiomyopathy, cutaneous vasculopathy and anti-phospholipid activity. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(11):1891-1892.
705. Dobos GJ, Meske S, Keller E, Riegel W, Vaith P, Peter HH et al. Successful therapy of meningococcal sepsis in acute disseminated lupus erythematosus with plasmapheresis, immunosuppression, and antibiotics. *Klin Wochenschr* 1990; 68(19):976-980.
706. Dobs AS, Prasad M, Goldberg A, Guccione M, Hoover DR. Changes in serum lipoprotein(a) in hyperlipidemic subjects undergoing long-term treatment with lipid-lowering drugs. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9(5):677-684.
707. DOG. Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zur Fahr-eignungsbegutachtung für den Straßenverkehr. unknown, 1-63. 1996. Ref Type: Generic
708. Doherty TM, Detrano RC. Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem. *Calcif Tissue Int* 1994; 54(3):224-230.
709. Doherty TM, Detrano RC, Mautner SL, Mautner GC, Shavelle RM. Coronary calcium: the good, the bad, and the uncertain. *Am Heart J* 1999; 137(5):806-814.

710. Donner MG, Richter O, Schwandt P. Plasma lipoproteins under LDL apheresis by cascade filtration 66th Congress of the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis* 1996;209.
711. Donner MG, Richter WO, Schwandt P. Long-term follow-up of carotid atherosclerosis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia under LDL apheresis treatment. *J Clin Apheresis* 1997; 12(4):202-203.
712. Donner MG, Richter WO, Schwandt P. Long term effect of LDL apheresis on coronary heart disease. *Eur J Med Res* 1997; 2(6):270-274.
713. Donner MG, Parhofer KG, Richter WO, Schwandt P. Low-density lipoprotein (LDL) oxidizability before and after LDL apheresis. *Metabolism* 1999; 48(7):881-886.
714. Donner MG, Richer WO, Schwandt P. LDL-Apheresen mit Dextransulfat. In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämie - Prävention der Atherosklerose.* unknown: unknown, 2001: 557-565.
715. Dooley MA, Falk RJ. Immunosuppressive therapy of lupus nephritis. *Lupus* 1998; 7(9):630-634.
716. Dörffel WV, Felix SB, Wallukat G, Brehme S, Bestvater K, Hofmann T et al. Short-term hemodynamic effects of immunoadsorption in dilated cardiomyopathy [see comments]. *Circulation* 1997; 95(8):1994-1997.
717. Dörffel WV, Wallukat G, Baumann G, Felix SB. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy. *Ther Apher* 2000; 4(3):235-238.
718. Doria A, Piccoli A, Vesco P, Vaccaro E, Marson P, De Silvestro G et al. Therapy of lupus nephritis. A two-year prospective study. *Ann Med Interne (Paris)* 1994; 145(5):307-311.
719. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* [see comments]. *JAMA* 1998; 279(20):1615-1622.
720. Drager LJ, Julius U, Kraenzle K, Schaper J, Toepfer M, Zygan K et al. DALI-the first human whole-blood low-density lipoprotein and lipoprotein (a) apheresis system in clinical use: procedure and clinical results. *Eur J Clin Invest* 1998; 28(12):994-1002.
721. Dresel HA, Friedrich E, Via DP, Sinn H, Ziegler R, Schettler G. Binding of acetylated low density lipoprotein and maleylated bovine serum albumin to the rat liver: one or two receptors? *EMBO J* 1987; 6(2):319-326.
722. Dresse A, Marechal D, Scuvee-Moreau J, Seutin V. Towards a pharmacological approach of Alzheimer's disease based on the molecular biology of the amyloid precursor protein (APP). *Life Sci* 1994; 55(25-26):2179-2187.
723. Drew MJ. Resolution of refractory, classic thrombotic thrombocytopenic purpura after staphylococcal protein A immunoadsorption. *Transfusion* 1994; 34(6):536-538.
724. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial [see comments]. *Circulation* 1999; 99(25):3227-3233.
725. Durrington PN. Lipoprotein (a). *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995; 9(4):773-795.
726. Dvilansky A, Aharon M, Riesenfeld G, Nathan I. Evaluation of a new polyacrolein microsphere (acrobead) protein A column: An in vitro study using the blood of patients with immune thrombocytopenia or malignancies. *Transfusion* 1992; 32(3):210-214.
727. Dwosh IL, Giles AR, Ford PM, Pater JL, Anastassiades TP. Plasmapheresis therapy in rheumatoid arthritis. A controlled, double-blind, crossover trial. *N Engl J Med* 1983; 308(19):1124-1129.
728. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986; 314(8):461-465.
729. Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, Jaradeh SS, Gosselin S, Bourque P et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 1991; 325(21):1482-1486.
730. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994; 36(6):838-845.
731. Dzemeshevich S, Ragimov A, Mikhaylov Y, Roitman E, Adrianov S, Rykunov I et al. Plasmapheresis in the treatment of post-transplant cardiomyopathy. *Artif Organs* 1998; 22(3):197-202.
732. Eagle RC. Mechanism of maculopathy. *Ophthalmology* 1984; 91:613-625.
733. Eberhardt KB, Fex E. Functional impairment and disability in early rheumatoid arthritis--development over 5 years. *J Rheumatol* 1995; 22(6):1037-1042.
734. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987; 316(6):297-303.
735. Edwards JC, Cambridge G, Abrahams VM. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? *Immunology* 1999; 97(2):188-196.
736. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89(6):2519-2524.
737. Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, Linde R, Funk M, Gungor T et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs [see comments]. *Lancet* 1992; 339(8793):594-598.
738. Eich D, Thompson JA, Ko DJ, Hastillo A, Lower R, Katz S et al. Hypercholesterolemia in long-term survivors of heart transplantation: an early marker of acceler-

- ated coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10(1 Pt 1):45-49.
739. Eid A, Zamir G, Yaron I, Galun E, Safadi R, Schaaps T et al. Liver transplantation across the ABO barrier: the role of plasmapheresis. *Transplant Proc* 1998; 30(3):701-703.
740. Eijkhout HW, Van Driessche P, Schade JH, Hack CE, De Wit HJ. Evaluation of the Organon Teknika Plasmapur system with new software and two types of filter. *Transfus Sci* 1991; 12(1-2):91-99.
741. Einecke U. Neues verfahren bessert Mikrozirkulation - Gezielter Fibrinogenentzug soll Diabetikerfüße retten. *MMW Fortschr Med* 1999; 141(46):62-63.
742. Einzig AI, Dutcher JP, Wiernik PH. Life-threatening hyperleukocytosis and pulmonary compromise after priming with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in a patient with acute myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 13(1):304-305.
743. Eisenberg S. Regulation of the APO B-100 cascade. *Horm Metab Res Suppl* 1988; 19:1-3.
744. Eisenberg S, Sehayek E. Remnant particles and their metabolism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995; 9(4):739-753.
745. Eisenhauer T, Armstrong VW, Wieland H, Fuchs C, Nebendahl K, Scheler F et al. Selective continuous elimination of low density lipoproteins (LDL) by heparin precipitation: first clinical application. *ASAIO Trans* 1986; 32(1):104-107.
746. Eisenhauer T, Armstrong VW, Nebendahl K, Scheler F, Seidel D. Continuous Extracorporeal Elimination of Low Density Lipoprotein with Heparin and Low pH followed by Selective Adsorption of Excess Heparin. In: unknown, editor. *Therapeutic Plasma Exchange and Selective Plasma Separation*. Schattauer-Verlag, 1987: 427-433.
747. Eisenhauer T, Schuff-Werner P, Armstrong VW, Talartschik J, Scheler F, Seidel D. Long-term experience with the HELP system for treatment of severe familial hypercholesterolemia. *ASAIO Trans* 1987; 33(3):395-397.
748. Eisenhauer T, Armstrong VW, Wieland H, Fuchs C, Scheler F, Seidel D. Selective removal of low density lipoproteins (LDL) by precipitation at low pH: first clinical application of the HELP system. *Klin Wochenschr* 1987; 65(4):161-168.
749. Eisenhauer T, Armstrong VW, Schuff-Werner P, Seidel D. Die Behandlung von schweren Fettstoffwechselstörungen mit selektiver extrakorporaler LDL-Präzipitation: Das H.E.L.P.-System. - Kardiologische Aspekte in der Intensivmedizin. *Bibliomed Med Verlagsgesellschaft mbH* 1988;111-120.
750. Eisenhauer T, Armstrong VW, Schuff-Werner P, Schutz E, Thiery J, Scheler F et al. Long-term clinical experience with HELP-LDL-apheresis in combination with HMG-CoA-reductase inhibitors for maximum treatment of coronary heart disease associated with severe hypercholesterolemia. *ASAIO Trans* 1989; 35(3):580-583.
751. Eisenhauer T, Armstrong VW, Koren E, Schuff-Werner P, Thiery J, Seidel D. Heparin Extracorporeal LDL-Precipitation (H.E.L.P.): Technical Aspects and Influence on Plasma Lipoproteins and Apolipoproteins. In: Gotto-AM J, Mancini M, Richter WO, Schwand P, editors. *Treatment of Severe Hypercholesterolemia in the Prevention of Coronary Heart Disease - 2*. Proc 2nd Int Symp Munich 1989, Basel, Karger 1990. 1990: 188-195.
752. Eisenhauer T, Muller U, Schuff-Werner P, Armstrong VW, Bosch T, Thiery J et al. Simultaneous heparin extracorporeal LDL precipitation and hemodialysis. First clinical experience. *ASAIO Trans* 1991; 37(3):M494-M496.
753. Eisenhauer T, Schuff-Werner P, Armstrong VW, Talartschik J. Die extrakorporale LDL-Elimination mit dem H.E.L.P.-Verfahren. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1992; 3:109-113.
754. Eisenman D, Arts A. Effectiveness of Treatment for Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 2000; 126(9):1161 f.
755. Eismann R, Konert J, Langkopf B. [Experiences with plasmapheresis in the treatment of vascular rejection following kidney transplantation]. *Z Urol Nephrol* 1990; 83(1):9-12.
756. El-Habib R, Laville M, Traeger J. Specific adsorption of circulating antibodies by extracorporeal plasma perfusions over antigen coated collagen flat-membranes: Applications to systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Immunol* 1984; 15(3):111-117.
757. Elicio N, Bertolini S, Garbarini R, Nardiello G, Elicio A, Aimale V. LDL apheresis with dextran sulfate and angiotension receptor antagonist (Losartan). *Artif Organs* 1997; 21(4):334-335.
758. Elliot E, Ridley G, Hodson E, Craig J. Interventions for established haemolytic uraemic syndrome/ thrombotic thrombocytopenic purpura. *The Cochrane Library* 2002;(4).
759. Emilia-Romagna Study Group on Clinical and Epidemiological Problems in Neurology. A prospective study on the incidence and prognosis of Guillain-Barre syndrome in Emilia-Romagna region, Italy (1992-1993). *Neurology* 1997; 48(1):214-221.
760. Emiroglu R, Karakayali H, Sevmis S, Turan M, Bilgin N, Erdal R. Clinical identification of transplant antigens. *Transplant Proc* 2000; 32(3):547-549.
761. Enas EA. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with elevated lipoprotein(a). *Circulation* 1995; 92(8):2353-2354.
762. Enas EA. Risk of primary and recurrent acute myocardial infarction from lipoprotein(a)-I. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(4):887-889.
763. Enas EA, Mehta JL. Lipoprotein (a): an important risk factor in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(4):1132-1134.
764. Enas EA. Lipoprotein(a) as a determinant of coronary heart disease in young women: a stronger risk factor than diabetes? *Circulation* 1998; 97(3):293-295.
765. Enas EA. Lipoprotein(a) is an important genetic risk for coronary artery disease in Asian Indians. *Am J Cardiol* 2001; 88(2):201-202.

766. Engelmann B, Bräutigam C, Kulschar R, Duhm J, Prenner E, Hermetter A et al. Reversible Reduction of Phospholipid Bound Arachidonic Acid after Low Density Lipoprotein Apheresis. *Biochemica et Biophysica Acta* 1994; 1196:154-164.
767. Ensrud ER, Krivickas LS. Acquired inflammatory demyelinating neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001; 12(2):321-34, ix.
768. Eras MA, Acosta DA, Garcia PA, Ramos AF, Perez OJ. [Plasmapheresis in the treatment of the acute reaction of transplanted kidney rejection]. *Urol Nefrol (Mosk)* 1989;(4):10-11.
769. Erdem G, Yurdakok M, Tekinalp G, Ersoy F. The use of IgM-enriched intravenous immunoglobulin for the treatment of neonatal sepsis in preterm infants. *Turk J Pediatr* 1993; 35(4):277-281.
770. Erickson RW, Franklin WA, Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24(2):114-123.
771. Eriksson M, Berg B, Berglund L, Lantz B, Angelin B. Lipid lowering in severe familial hypercholesterolaemia: efficacy and safety of a new regenerating system for selective apheresis of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Intern Med* 1989; 225(1):29-34.
772. Eritsland J, Arnesen H, Seljeflot I, Abdelnoor M, Gronseth K, Berg K et al. Influence of serum lipoprotein(a) and homocyst(e)ine levels on graft patency after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1994; 74(11):1099-1102.
773. Erlich D, Aubert I, Neel D, Scrobahaci ML, Loreau J, Bussel A et al. Some aspects of the use of dextran sulfate-cellulose columns for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Clin Chim Acta* 1991; 201(3):169-174.
774. Ernst E. Plasma fibrinogen--an independent cardiovascular risk factor. *J Intern Med* 1990; 227(6):365-372.
775. Ernst E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor--interrelationship with infections and inflammation. *Eur Heart J* 1993; 14 Suppl K:82-87.
776. Ersoy U, Guvener M. Coronary revascularization in seven-year-old boy with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Acta Paediatr* 2000; 89(12):1501-1502.
777. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L, MacKenzie T, Li Y, Danoff D. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail [see comments]. *Arthritis Rheum* 1996; 39(3):370-378.
778. Esdaile JM. How to manage patients with lupus nephritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(2):195-210.
779. Esgin H, Alimgil ML, Erda S. The effect of systemic hypertension on pulsatile ocular blood flow in diabetic patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79(2):160-162.
780. Eshleman JR, Silberstein LE. The development of selective plasmapheresis as a means for specific therapeutic intervention. *Transfusion* 1991; 31(2):96-98.
781. Esnault V, Bignon JD, Testa A, Preud'homme JL, Vergracht A, Soullillou JP. Effect of protein A immunoadsorption on panel lymphocyte reactivity in hyperimmunized patients awaiting a kidney graft. *Transplantation* 1990; 50(3):449-453.
782. Esnault VL, Testa A, Jayne DR, Soullillou JP, Guenel J. Influence of immunoadsorption on the removal of immunoglobulin G autoantibodies in crescentic glomerulonephritis. *Nephron* 1993; 65(2):180-184.
783. Esnault VL, Besnier D, Testa A, Coville P, Simon P, Subra JF et al. Effect of protein A immunoadsorption in nephrotic syndrome of various etiologies. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(9):2014-2017.
784. Esperou H, Jars-Guinestre MC, Bolgert F, Raphael JC, Durand-Zaleski I. Cost analysis of plasma-exchange therapy for the treatment of Guillain-Barre syndrome. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. *Intensive Care Med* 2000; 26(8):1094-1100.
785. Euler HH, Schroeder JO, Harten P, Mass B, Gutschmidt HJ, Loffler H. [Induction of remission in severe lupus erythematosus by intensified therapy]. *Immun Infekt* 1989; 17(2):51-53.
786. Euler HH, Gutschmidt HJ, Schmuecking M, Schroeder JO, Loffler H. Induction of remission in severe SLE after plasma exchange synchronized with subsequent pulse cyclophosphamide. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:319-320.
787. Euler HH, Schroeder JO, Gutschmidt HJ, Harten P, Stueber F, Zeuner RA et al. [Intensified therapy of severe lupus erythematosus]. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116(28-29):1081-1088.
788. Euler HH, Schroeder JO, Zeuner RA, Teske E. A randomized trial of plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide in severe lupus: design of the LPSG trial. *Int J Artif Organs* 1991; 14(10):639-646.
789. Euler HH, Zeuner RA, Schroeder JO. Plasmapheresen und nachfolgendes Stoss-Cyclophosphamid in der Behandlung des schweren systemischen Lupus erythematosus - Die LPSG-Studie. *Z Klin Med* 1991; 43(13):973-977.
790. Euler HH, Schroeder JO. Plasmapheresis for lupus nephritis. Lupus Plasmapheresis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327(14):1028-1030.
791. Euler HH, Guillevin L. Plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. An interim report of the Lupus Plasmapheresis Study Group. *Ann Med Interne (Paris)* 1994; 145(5):296-302.
792. Euler HH, Schroeder JO, Harten P, Zeuner RA, Gutschmidt HJ. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994; 37(12):1784-1794.
793. Euler HH, Zeuner RA, Schroeder JO. Plasma exchange in systemic lupus erythematosus. *Trans Sci* 1996; 17(2):245-265.
794. Euler HH, Schwab UM, Schroeder JO, Hasford J. The Lupus Plasmapheresis Study Group: rationale and updated interim report. *Artif Organs* 1996; 20(4):356-359.
795. Euler HH, Schroeder JO, Schwab UM, Zeuner RA, Moeller J, Fastenrath S. Inter-

- national trial on the treatment of severe systemic lupus erythematosus with synchronized plasmaphereses and pulsecyclophosphamide "LPSG-Trial". 1-3-1999. Ref Type: Generic
796. EUROBIAB IDDM. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37(3):278-285.
797. Eurotransplant Foundation. Eurotransplant International Foundation: Annual Report 2000. 2001. jaarsverslagen. Ref Type: Report
798. Evrard HM, Miller C, Schwartz M, Thung SN, Mayer L. Resistant hepatic allograft rejection successfully treated with cyclophosphamide and plasmapheresis. *Transplantation* 1990; 50(4):702-704.
799. Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1701-1708.
800. Fabrizio F, Luzzatto G, Ramon R, Randi ML, De Silvestro G, Girolami A. Treatment of refractory ITP with extracorporeal immunoadsorption over a protein-A sepharose column: a report of two cases. *Haematologica* 2000; 85(8):889-890.
801. Fabryova L, Cagan S. [Relation between insulin resistance and small, dense lipoproteins with low density and the development of atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus]. *Bratisl Lek Listy* 1998; 99(3-4):138-145.
802. Facon T, Harousseau JL, Maloisel F, Attal M, Odriozola J, Alegre A et al. Stem cell factor in combination with filgrastim after chemotherapy improves peripheral blood progenitor cell yield and reduces apheresis requirements in multiple myeloma patients: a randomized, controlled trial. *Blood* 1999; 94(4):1218-1225.
803. Fadul JE, Linde T, Sandhagen B, Wikstrom B, Danielson BG. Effects of extracorporeal hemapheresis therapy on blood rheology. *J Clin Apheresis* 1997; 12(4):183-186.
804. Fadul JE, Sandhagen B, Linde T, Vessby B, Wikstrom B, Danielson BG. Effects of LDL apheresis on blood rheology in two patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Blood Purif* 1997; 15(3):182-187.
805. Fadul JE, Vessby B, Wikstrom B, Danielson BG. Treatment of homozygous familial hypercholesterolemia with low density lipoprotein apheresis: a 4 year follow-up study. *Artif Organs* 1997; 21(5):364-368.
806. Fadul JE, Alarabi AA, Wikstrom B, Danielson BG, Nilsson B. Identification of complement activators and elucidation of the fate of complement activation products during extracorporeal plasma purification therapy. *J Clin Apheresis* 1998; 13(4):167-173.
807. Fager G, Wiklund O. Cholesterol reduction and clinical benefit. Are there limits to our expectations? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(12):3527-3533.
808. Falco C, Scarpato N, Nappi G, Postiglione A, Gnasso A, Motti C et al. LDL-apheresis by dextran sulfate cellulose adsorption columns: two methods. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:191-194.
809. Falkenhagen D, Brown GS, Winkler R, Holtz M, Mohrke T, Schneidewind J et al. Possibilities of selective and unselective adsorbent development in blood purification. *Contrib Nephrol* 1990; 78:142-154.
810. Farfer NA, Cheshik SG, Shteinberg VN, Gorbarets IP, Akopian AG, Litvinov AK et al. [Clinico-biochemical evaluation of the effectiveness of plasmapheresis in the treatment of severe forms of viral hepatitis]. *Klin Med (Mosk)* 1991; 69(7):75-77.
811. Farkkila M, Penttila P. Plasma exchange therapy reduces the nursing care needed in Guillain-Barre syndrome. *J Adv Nurs* 1992; 17(6):672-675.
812. Farnier M, Davignon J. Current and Future Treatment of Hyperlipidemia: The Role of Statins. *Am J Cardiol* 1998; 82(4B):3J-10J.
813. Farrace S, Biselli R, Urbani L, De Angelis C. Lipoprotein (a) and apoprotein B in an apparently healthy population of fighter pilots and ground personnel: their significance as potential markers of atherosclerosis. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6(2):99-104.
814. Fasanaro AM, Pizza V, Florio C, Tancredi G, Fabbri P, Aiello L et al. [Clinical and neurophysiologic study of Guillain Barre syndrome: results of therapy with plasmapheresis]. *Riv Neurol* 1991; 61(1):39-45.
815. Fasanaro AM, Pizza V, Stella L. Plasma exchange and i.v.-immunoglobulins: new approaches to the treatment of Guillain-Barre' syndrome. *Acta Neurol (Napoli)* 1992; 14(4-6):369-380.
816. Fassbinder W, Scheuermann EH, Stutte HJ, Bechstein PB, Fursch A, Ernst W et al. Improved graft prognosis by treatment of steroid resistant rejections with ATG and plasmapheresis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983; 20:362-367.
817. Fauchald P, Leivestad T, Albrechtsen D, Willassen Y, Jacobsen A, Flatmark A. Plasma exchange and immunoadsorption prior to renal transplantation in allosensitized patients. *Transplant Proc* 1990; 22(1):149-150.
818. Faucher C, Albert C, Beaufile H, Jouanneau C, Dupouet L. Remission of a refractory nephrotic syndrome after low-density lipoprotein apheresis based on dextrane sulphate adsorption. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(5):1037-1039.
819. Federal drug administration center for devices and radiologic health, Section E. Guidance for industry on the clinical development of drugs, devices, and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis. 1999. Ref Type: Generic
820. Feillet C, Cristol JP, Michel F, Kanouni T, Navarro R, Navarro M et al. Cholesterol biosynthesis in normocholesterolemic patients after cholesterol removal by plasmapheresis. *J Clin Apheresis* 1997; 12(3):110-115.
821. Feinstein DI, Green D, Federici AB, et al. Diagnosis and management of patients with spontaneously acquired inhibitors of coagulation. In: *The American Society of Hematology*, editor. Hematology. Washington: 1999: 192-208.
822. Feist E, Dorner T, Wagenmann A, Chaoui R, Rohde W, Burmester GR et al. [Successful therapeutic management of risk pregnancy in primary Sjogren syndrome

- with plasmapheresis and dexamethasone]. *Z Rheumatol* 1996; 55(2):127-132.
823. Feke GT, Buzney SM, Ogasawara H, Fujio N, Goger DG, Spack NP et al. Retinal circulatory abnormalities in type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(7):2968-2975.
824. Felix SB, Staudt A, Dörrfel WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M et al. Hemodynamic effects of immunoabsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6):1590-1598.
825. Felix SB, Staudt A, Landsberger M, et al. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoabsorption. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(4):646-652.
826. Fell A, Wahls W, Fassbernder C, Klingel R, Engelmann K. Effect of Rheopheresis on visual function in patients with early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:S181.
827. Fell A, Klingel R. Rheopherese - ein systemischer Therapieansatz für ... AMD mit großen Drusen. *Ophthalmologie* 2000; S 1:K 769.
828. Fell A, Klingel R. Rheopherese - Therapie bei Patienten mit früher AMD am Partnerauge (13. Jahrestagung der Retinologischen Gesellschaft). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000;(S 1):KV 54.
829. Fells P. Systemic management of dysthyroid ophthalmopathy. *Eye* 1988; 2 (Pt 2):198-200.
830. Felson DT, Anderson JJ, Hannan MT, Milton RC, Wilson PW, Kiel DP. Impaired vision and hip fracture. The Framingham study. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37:495-500.
831. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis [see comments]. *Arthritis Rheum* 1995; 38(6):727-735.
832. Felson DT, LaValley MP, Baldassare AR, Block JA, Caldwell JR, Cannon GW et al. The Proserba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42(10):2153-2159.
833. Feng M, Morales AB, Poot A, Beugeling T, Bantjes A. Effects of Tween 20 on the desorption of proteins from polymer surfaces. *J Biomater Sci Polym Ed* 1995; 7(5):415-424.
834. Ferlito S. Cardiovascular diseases and nitric oxide in humans. *Minerva Cardioangiolog* 2000; 48(11):379-386.
835. Ferrari E, Fioravanti M, Patti AL, Viola C, Solerte SB. Effects of long-term treatment (4 years) with pentoxifylline on haemorrhological changes and vascular complications in diabetic patients. *Pharmatherapeutica* 1987; 5(1):26-39.
836. Ferraris VA, Berry WR, Klingman RR. Comparison of blood reinfusion techniques used during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(3):433-439.
837. Ferrero B, Durelli L. High-dose intravenous immunoglobulin G treatment of myasthenia gravis. *Neurological Sciences - Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2002; 23(7):S9-S24.
838. Ferris FL, Kassof A, Bresnik GH, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982; 94:91-96.
839. Ferro D, Quintarelli C, Russo G, Valesini G, Bonavita MS, Violi F. Successful removal of antiphospholipid antibodies using repeated plasma exchanges and prednisone. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7(1):103-104.
840. Fessenden JD, Coling DE, Schacht J. Detection and characterization of nitric oxide synthase in the mammalian cochlea. *Brain Res* 1994; 668(1-2):9-15.
841. Fettermann B, Saunders E, Luxford W. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otolaryngol* 1996; 17:529-536.
842. Fex E, Larsson BM, Nived K, Eberhardt K. Effect of rheumatoid arthritis on work status and social and leisure time activities in patients followed 8 years from onset. *J Rheumatol* 1998; 25(1):44-50.
843. Fielding CJ, Fielding PE. The activation of lipoprotein lipase by lipase co-protein (apo C-2). *Expos Annu Biochim Med* 1977; 33:165-172.
844. Fielding PE, Fielding CJ. A cholesteryl ester transfer complex in human plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; 77(6):3327-3330.
845. Figulla HR, Stille SM, Mall G, Heim A, Kreuzer H. Myocardial enterovirus infection with left ventricular dysfunction: a benign disease compared with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(5):1170-1175.
846. Fijnvandraat K, Turenhout EA, van den Brink EN, ten Cate JW, van Mourik JA, PETERS M et al. The missense mutation Arg593 --> Cys is related to antibody formation in a patient with mild hemophilia A. *Blood* 1997; 89(12):4371-4377.
847. Filomena CA, Filomena AP, Hudock J, Ballas SK. Evaluation of serum immunoglobulins by protein electrophoresis and rate nephelometry before and after therapeutic plasma exchange. *Am J Clin Pathol* 1992; 98(2):243-248.
848. Findl O, Dallinger S, Rami B, Polak K, Schober E, Wedrich A et al. Ocular haemodynamics and colour contrast sensitivity in patients with type 1 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(5):493-498.
849. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2002; 342:483-492.
850. Fischer A. The use of monoclonal antibodies in allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1993; 83(4):531-534.
851. Fisher DC, Sherrill GB, Hussein A, Rubin P, Vredenburgh JJ, Elkordy M et al. Thrombotic microangiopathy as a complication of high-dose chemotherapy for breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(1):193-198.
852. Flachenecker P, Taleghani BM, Gold R, Grossmann R, Wiebecke D, Toyka KV. Treatment of severe myasthenia gravis with protein A immunoabsorption and cyclophosphamide. *Transfus Sci* 1998; 19 Suppl:43-46.

853. Flamholz R, Tran T, Grad GI, Mauer AM, Olopade OI, Ellman MH et al. Therapeutic plasma exchange for the acute management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: beta(2)-glycoprotein I antibodies as a marker of response to therapy. *J Clin Apheresis* 1999; 14(4):171-176.
854. Fleischmann RM. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis for Improved Outcomes: Focus on Etanercept, a New Biologic Response Modifier. *Clin Ther* 1999; 21(9):1429-1442.
855. Floren CH, Berntorp E, Hagstam KE. Effects of low-density lipoprotein apheresis (dextran sulphate adsorption method) on bleeding tendency in treatment patients. *J Intern Med* 1995; 238(6):559-561.
856. Foulds WS. 50th Bowman lecture. 'Blood is thicker than water'. Some haemorheological aspects of ocular disease. *Eye* 1987; 1 (Pt 3):343-363.
857. Frampton G, Cameron JS, Thom M, Jones S, Raftery M. Successful removal of antiphospholipid antibody during pregnancy using plasma exchange and low-dose prednisolone. *Lancet* 1987; 2(8566):1023-1024.
858. Franceschini G, Apebe P, Calabresi L, Busnach G, Minetti L, Vaccarino V et al. Alterations in the HDL system after rapid plasma cholesterol reduction by LDL-apheresis. *Metabolism* 1988; 37(8):752-757.
859. 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(2-3):197-202.
860. Franceschini G, Calabresi L, Vaccarino V, Busnach G, Cappelleri A, Sirtori CR. Comparison of dextran sulphate cellulose and double filtration plasmaphereses for the treatment of severe hypercholesterolemia. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:112-117.
861. Franceschini G, Busnach G, Chiesa G, Sirtori CR. Management of lipoprotein-X accumulation in severe cholestasis by semi-selective LDL-apheresis. *Am J Med* 1991; 90(5):633-638.
862. Franceschini G, Busnach G, Calabresi L, Chiesa G, Gianfranceschi G, Zoppi F et al. Predictability of low-density lipoprotein levels during apheretic treatment of hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 1991; 21(2):209-214.
863. Francioni C, Galeazzi M, Fioravanti A, Gelli R, Megale F, Marcolongo R. Long-term i.v. Ig treatment in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12(2):163-168.
864. Franke D, Zimmering M, Wolfish N, Ehrlich JH, Filler G. Treatment of FSGS with plasma exchange and immunoadsorption. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(10-11):965-969.
865. Franke GH, Esser J, Voigtländer A, Mähner N. Erste Ergebnisse zur psychometrischen Prüfung des NEI-VFQ (National Eye Institute Visual Function Questionnaire), eines psychodiagnostischen Verfahrens zur Erfassung der Lebensqualität bei Sehbeeinträchtigten. *Z med Psychol* 1998; 7:178-184.
866. Franklin WA, Glaspy J, Pflaumer SM, Jones RB, Hami L, Martinez C et al. Incidence of tumor-cell contamination in leukapheresis products of breast cancer patients mobilized with stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) or with G-CSF alone. *Blood* 1999; 94(1):340-347.
867. Frasca' G, Vangelista A, Nanni CA, Cucudis P. [Plasmapheresis in the treatment of immunological nephropathies]. *G Clin Med* 1981; 62(4):260-269.
868. Frasca G, Vangelista A, DiFelice A, D'Arcangelo GL, Sermasi G, Zucchelli P et al. The rationale for plasmapheresis in renal graft rejection. *Life Support Syst* 1984; 2(2):131-136.
869. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; 94(3):909-913.
870. Fredrickson DS. Phenotyping. On reaching base camp (1950-1975). *Circulation* 1993; 87(4 Suppl):III11-15.
871. Freedman J, Semple JW, Teitel J, Stewart K, Garvey B. Clinical and immunologic effects of staphylococcal protein A immunoadsorption therapy for inhibitor to factor VIII. *Trans Sci* 1992; 13(2):223-232.
872. Freedman J, Russel O, Davis C, et al. Immunoadsorption provides a cost-effective approach to management of some patients with inhibitors to factor VIII [Abstrakt World Federation of Hemophilia 16-21.07.2000]. Ref Type: Generic
873. Freiburghaus C, Ohlson S, Nilsson IM. Extracorporeal systems for adsorption of antibodies in hemophilia A and B. *Methods Enzymol* 1988; 137:458-466.
874. Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Kjellberg BM, Nilsson IM. Immunoadsorption for removal of inhibitors: update on treatments in Malmo-Lund between 1980 and 1995. *Haemophilia* 1998; 4(1):16-20.
875. Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Kjellberg B, Nilsson IM. Tolerance induction using the Malmo treatment model 1982-1995. *Haemophilia* 1999; 5(1):32-39.
876. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barre syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987; 22(6):753-761.
877. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Plasma exchange in Guillain-Barre syndrome: one-year follow-up. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. *Ann Neurol* 1992; 32(1):94-97.
878. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barre syndrome. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41(3):298-306.
879. Frenette L, Cox J, McArdle P, Eckhoff D, Bynon S. Conjugated estrogen reduces transfusion and coagulation factor requirements in orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1998; 86(6):1183-1186.

880. Fresenius AG, Schenzle D. Biometrischer Endbericht der Studie "Chronische Studie mit dem Vollblutadsorber DALI, Prüfplan-Nr. LDL-AD/LZ01". 13-11-1998. Ref Type: Generic
881. Fresenius HemoCare. EG-Konformitätserklärung zu 4008 ADS Hämodsorptionsgerät. 13-1-2000. Ref Type: Generic
882. Fresenius HemoCare. Prosorba; Patienten-Information. 2001. Ref Type: Generic
883. Fresenius HemoCare. Therapie der refraktären Rheumatoiden Arthritis Folienvortrag. 2001. Ref Type: Generic
884. Friedman BA, Schork MA, Mocniak JL, Oberman HA. Short-term and long-term effects of plasmapheresis on serum proteins and immunoglobulins. *Transfusion* 1975; 15(5):467-472.
885. Friedman E, Krupsky S, Lane AM, Oak SS, Friedman ES, Egan K et al. Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1995; 102(4):640-646.
886. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997; 124(5):677-682.
887. Friedrich G, Ott E. Prospektive randomisierte Studie zum Wirkungsvergleich zwischen 10% HES 200/0.5 und 6% HES 200/0.5 bei Hörsturzpatienten. *Laryngorhinootologie* 1991; 70(12):670-674.
888. Frishman WH. Biologic markers as predictors of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998; 104(6A):18S-27S.
889. Frolkis JP. Should one routinely screen for lipoprotein(a)? *Cleve Clin J Med* 1999; 66(8):465-468.
890. Frommel D, Allain JP. Genetic predisposition to develop factor VIII antibody in classic hemophilia. *Clin Immunol Immunopathol* 1977; 8(1):34-38.
891. Frommel D, Allain JP, Saint PE, Bosser C, Noel B, Mannucci PM et al. HLA antigens and factor VIII antibody in classic hemophilia. European study group of factor VIII antibody. *Thromb Haemost* 1981; 46(4):687-689.
892. Fruchart JC, Duriez P. [Reverse cholesterol transport and use of transgenic mice and rabbits to reveal candidate genes for protection against atherosclerosis]. *Bull Acad Natl Med* 1998; 182(2):233-247.
893. Fu C, Yu Y, Chen C. A novel immunoadsorbent for rheumatoid arthritis therapy--preparation and efficacy evaluation. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2000; 28(5):409-414.
894. Fu CX, Chen CZ, Yu YT, Shao XH. Heat-aggregated human IgG as immunosorbent for rheumatoid arthritis. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1998; 26(4):367-375.
895. Fu ML, Wallukat G, Hjalmarsen A, Hoebeke J. Characterization of anti-peptide antibodies directed against an extracellular immunogenic epitope on the human alpha 1-adrenergic receptor. *Clin Exp Immunol* 1994; 97(1):146-151.
896. Fu ML, Schulze W, Wallukat G, Hjalmarsen A, Hoebeke J. A synthetic peptide corresponding to the second extracellular loop of the human M2 acetylcholine receptor induces pharmacological and morphological changes in cardiomyocytes by active immunization after 6 months in rabbits [published erratum appears in *Clin Immunol Immunopathol* 1996 Jul;80(1):101]. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 78(2):203-207.
897. Fuchs C, Windisch M, Wieland H, Armstrong VW, Rieger J, Köstering H et al. Selective Continuous Extracorporeal Elimination of Low Density Lipoproteins from Plasma by Heparin-Precipitation without Cations. Plasma Separation and Plasma Fractionation. Basel: 1983: 272-280.
898. Fuenfstueck R, Oelzner P, Eidner T, Stein G. Epidemiologie und klinische Aspekte der Lupusnephritis. *Nieren Hochdruckkrankh* 1995; 24:678-682.
899. Fujioka S, Umezu M, Saito T, Kitamura K, Takaku F. Long-term remission of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with CD4 T-lymphocytopenia following extracorporeal immunoadsorption therapy with a protein A column. *Acta Haematologica Japonica* 1990; 53(6):989-995.
900. Fujisawa T, Ikegami H, Yamato E, Kawaguchi Y, Ueda H, Shintani M et al. Association of plasma fibrinogen level and blood pressure with diabetic retinopathy, and renal complications associated with proliferative diabetic retinopathy, in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16(6):522-526.
901. Fujita S, Yamaji K, Kanai Y, et al. Changes in blood and plasma viscosities after plasmapheresis therapy. *Ther Plasmapheresis* 1993; XII:711-718.
902. Fukagawa NK, Timblin CR, Buder-Hoffman S, Mossman BT. Strategies for evaluation of signaling pathways and transcription factors altered in aging. *Antioxid Redox Signal* 2000; 2(3):379-389.
903. Fukuo Y, Hayama N, Hara K, Terashi A, Seta K. [Effect of LDL-apheresis on a case of Cerebrotendinous Xanthomatosis]. *Rinsho Shinkeigaku* 1989; 29(2):196-201.
904. Fukuzawa S, Ozawa S, Inagaki M, Morooka S, Inoue T. Secondary prevention with lipid lowering therapy in familial hypercholesterolemia: a correlation between new evolution of stenotic lesion and achieved cholesterol levels after revascularization procedures. *Intern Med* 1999; 38(4):330-335.
905. Fulcher D, Stewart G, Exner T, Trudinger B, Jeremy R. Plasma exchange and the anti-cardiolipin syndrome in pregnancy. *Lancet* 1989; 2(8655):171.
906. Funauchi M, Ikoma S, Enomoto H, Ohno M, Kinoshita K, Horiuchi A et al. High-affinity anti-DNA antibody parallels clinical course of immunoadsorption therapy for systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 1996; 35(5):367-372.
907. Funauchi M, Ikoma S, Imada A, Kanamaru A. Combination of immunoadsorption therapy and high-dose methylprednisolone in patients with lupus nephritis; possible indications in patients with early stage. *J Clin Lab Immunol* 1997; 49(2):47-57.

908. Furst D, Felson D, Thoren G, Gendreau RM. Immunoadsorption zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis. *Dialyse J* 2000; 19(67):18-30.
909. Furst D, Felson D, Thoren G, Gendreau RM. Immunoadsorption for the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a randomized trial. *Prosorba Trial Investigators. Ther Apher* 2000; 4(5):363-373.
910. Furst DE, Felson D, Gendreau RM. Patients with Severe Rheumatoid Arthritis Responding to Treatment Respond again on Retreatment (ACR Poster Session F). 11-11-1998.
Ref Type: Generic
911. Furst DE, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis (May 2000). *Ann Rheum Dis* 2000; 59(Suppl 1):41-42.
912. Furth S, Neu AM, Hart J, Zachary A, Colombani P, Fivush BA. Plasmapheresis, intravenous cytomegalovirus-specific immunoglobulin and reversal of antibody-mediated rejection in a pediatric renal transplant recipient: a case report. *Pediatr Transplant* 1999; 3(2):146-149.
913. Furuta T, Hotta O, Yusa N, Horigome I, Chiba S, Taguma Y. Lymphocytapheresis to treat rapidly progressive glomerulonephritis: a randomised comparison with steroid-pulse treatment. *Lancet* 1998; 352(9123):203-204.
914. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326(4):242-250.
915. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90(4):2126-2146.
916. Futterman LG, Lemberg L. Lp(a) lipoprotein--an independent risk factor for coronary heart disease after menopause. *Am J Crit Care* 2001; 10(1):63-67.
917. Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME, O'Fallon WM. Indirect and Nonmedial Costs Among People with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Compared with Nonarthritic Controls. *J Rheumatol* 1997; 24(1):43-48.
918. Gabriel SE, Coyle D, Moreland LW. A clinical and economic review of disease-modifying antirheumatic drugs. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(7):715-728.
919. Gabriel SE, Crowson CS, Luthra HS, Wagner JL, O'Fallon WM. Modeling the Lifetime Costs of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2002; 26(6):1269-1274.
920. Gaddis TG, Guthrie-TH J, Drew MJ, Sahud M, Howe RB, Mittelman A. Treatment of plasma refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with protein A immunoadsorption. *Am J Hematol* 1997; 55(2):55-58.
921. Gairin D, Monard F, Cachera C, Bard JM, Amouyel P, Duriez P et al. Lipoprotein particles in homozygous familial hypercholesterolemic patients treated with portacaval shunt and LDL apheresis. *Clin Chim Acta* 1990; 193(3):165-179.
922. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann Neurol* 1997; 41(6):789-796.
923. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Immunoglobulin for myasthenia gravis (Protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2000; 3/2002.
924. Gandjini H, Gambert P, Athias A, Mousson C, Riffle G, Lallemand C. Composition and immunoreactivity of serum low density lipoproteins (LDL) before and after LDL-apheresis on dextran sulfate-cellulose columns. *Transfus Sci* 1994; 15(3):289-297.
925. Gannedahl G, Ohlman S, Persson U, Gudmundsson S, Larsson E, Tyden G et al. Rejection associated with early appearance of donor-reactive antibodies after kidney transplantation treated with plasmapheresis and administration of 15-deoxyspergualin. A report of two cases. *Transpl Int* 1992; 5(4):189-192.
926. Gao CL, Li BA, Chen CZ, Yu YT, Yuan P, Song JC. Clinical trials of immunoadsorbent in systemic lupus erythematosus therapy. *Artif Organs* 1995; 19(5):468-469.
927. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(2):334-340.
928. Garber DW, Venkatachalapathi YV, Gupta KB, Ibdah J, Phillips MC, Hazelrig JB et al. Turnover of synthetic class A amphipathic peptide analogues of exchangeable apolipoproteins in rats. Correlation with physical properties. *Arterioscler Thromb* 1992; 12(8):886-894.
929. Garcia-Consuegra J, Merino R, Alonso A, Goded F. Systemic lupus erythematosus: a case report with unusual manifestations and favourable outcome after plasmapheresis. *Eur J Pediatr* 1992; 151(8):581-582.
930. Garcia GM, Yebra BM, Vargas Nunez JA, Mellor PS, Garcia AM, de Abajo AA et al. Giant cell arteritis associated with demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(8):812-813.
931. Garcia M, V, Bayon Darkistade JE, Culebras Fernandez JM, Jorquera PF, Garcia DF. [Hepatic metabolism of cholesterol]. *Nutr Hosp* 1996; 11(1):37-42.
932. Garvey B. Management of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura (ITP) in adults. *Transfus Sci* 1998; 19(3):269-277.
933. Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 1973; 90(3):206-217.
934. Gates GA, Cobb JL, D'Agostino RB, Wolf PA. The relation of hearing in the elderly to the presence of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119(2):156-161.
935. Gaubitz M, Schmitz-Linneweber B, Hartmann M, Schneider M, Domschke W. Ig-immunoadsorption in a patient with SLE-chyleous ascities and cytopenia. *Japanese Journal of Apheresis* 1996; 15:48.
936. Gaubitz M, Seidel M, Kummer S, Schotte H, Perniok A, Domschke W et al. Prospective randomized trial of two different immunoadsorbents in severe systemic lupus ery-

- thematosis. *J Autoimmun* 1998; 11(5):495-501.
937. Gaw A, Packard CJ, Murray EF, Lindsay GM, Griffin BA, Caslake MJ et al. Effects of simvastatin on apoB metabolism and LDL subfraction distribution. *Arterioscler Thromb* 1993; 13(2):170-189.
938. Gaw A, Packard CJ, Lindsay GM, Griffin BA, Caslake MJ, Lorimer AR et al. Overproduction of small very low density lipoproteins (Sf 20-60) in moderate hypercholesterolemia: relationships between apolipoprotein B kinetics and plasma lipoproteins. *J Lipid Res* 1995; 36(1):158-171.
939. Gazitt Y, Liu Q. High steady-state plasma levels of flt3-ligand in the peripheral blood is a good predictor for poor mobilization of CD34+ PBSC in patients undergoing high-dose chemotherapy and stem cell rescue. *J Hematother Stem Cell Res* 2000; 9(2):285-293.
940. Gazitt Y, Liu Q. Plasma levels of SDF-1 and expression of SDF-1 receptor on CD34+ cells in mobilized peripheral blood of non-Hodgkin's lymphoma patients. *Stem Cells* 2001; 19(1):37-45.
941. Geborek P, Wollheim FA, Lindholm A, et al. Modified immunosuppression after apheresis and i.v. gammaglobulin in severe rheumatoid arthritis. *Innov Tech Biol Med* 1985; 6:237-241.
942. Geiss HC, Parhofer KG, Schwandt P. Atorvastatin compared with simvastatin in patients with severe LDL hypercholesterolemia treated by regular LDL apheresis. *J Intern Med* 1999; 245(1):47-55.
943. Geiss HC, Parhofer KG, Donner MG, Schwandt P. Low density lipoprotein apheresis by membrane differential filtration (cascade filtration). *Ther Apher* 1999; 3(3):199-202.
944. Geiß H-C, Richter WO, Schwandt P. Membran-Differential-Filtrations-Lipidapherese (MDF-Lipidapherese). In: Schwandt P, Richer WO, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämie - Prävention der Atherosklerose*. 2001: 566-570.
945. Gelfand MC, Meikka S, McLaughlin PA, Sacher R, Peters S, Helfrich GB. Plasmaleukapheresis decreases fibronectin and alpha-1-antitrypsin concentrations in patients with acute renal transplant rejection. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30:244-247.
946. Gendel' LL, Belotserkovskii MV, Gurevich KI, Strashnov VI, Kostiuhenko AL, Dmitrakova TV et al. [The use of a semiselective method of extracorporeal blood correction for the treatment of patients with disseminated forms of atherosclerosis requiring intensive therapy]. *Anesteziol Reanimatol* 1994;(2):53-56.
947. Gendreau RM. A randomized double-blind sham-controlled trial of the ProSORBA column for treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Ther Apher* 2001; 5(2):79-83.
948. Genest J, Jr. Emerging risk factors associated with cardiovascular diseases. *Can J Cardiol* 1999; 15 Suppl G:73G-76G.
949. Genest J, Jr., Lavoie MA. Images in clinical medicine. Homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1999; 341(7):490.
950. Gennes Jd, Touraine R, Maunand B, Truffert J, Laudat P. [Homozygous cutaneous forms of hypercholesteremic xanthomatosis in an exemplary familial case. Trial of plasmapheresis and heroic treatment] Formes homozygotes cutaneo-tendineuses de xanthomatose hypercholesterolemique dans une observation familiale exemplaire. Essai de plasmapherese a titre de traitement heroique. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1967; 118(15):1377-1402.
951. Georgadze AK, Sokolov SS, Gvozdev NA, Postnikov AA, Sharandak AP. [Plasmapheresis in the treatment of critical stages of ischemia in diabetic angiopathy of the lower extremities]. *Vestn Khir Im I I Grek* 1989; 142(3):20-24.
952. George JN, Kojouri K, Perdue JJ, Vesley SK. Management of patients with chronic, refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000; 37:290f.
953. Georgopoulos A, Phair RD. Abnormal clearance of postprandial Sf 100-400 plasma lipoproteins in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1991; 32(7):1133-1141.
954. Gershfeld NL. Selective phospholipid adsorption and atherosclerosis. *Science* 1979; 204(4392):506-508.
955. Geyer O, Neudorfer M, Snir T, Goldstein M, Rock T, Silver DM et al. Pulsatile ocular blood flow in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77(5):522-525.
956. Ghiselli G, Gaddi A. The relation of LDL receptor activity to lipoprotein(a) plasma concentration in patients without coronary artery disease. *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68:305-311.
957. Giansante C, Bordin P, Fiotti N, Calabrese S, Petrucco A, Da Col PG et al. Activation of coagulation by a LDL-apheresis device. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7(4):447-452.
958. Gibis B, Grenz S, Gawlik C, Sander G, Rheinberger P. Altersabhängige Makuladegeneration - ein Public Health Problem. *ZaeFQ* 2001; 95:357-359.
959. Gil-Vernet S, Grino JM, Martorell J, Castella AM, Seron D, Diaz C et al. Anti-HLA antibody removal by immunoabsorption. *Transplant Proc* 1990; 22(4):1904-1905.
960. Giles AR, Dwosh IL, Ford PM, Pater JL, Anastasiades TP. A controlled trial of plasma exchange in rheumatoid arthritis. *J Clin Apheresis* 1984; 2(1):119-126.
961. Giles AR, Verbruggen B, Rivard GE, Teitel J, Walker I. A detailed comparison of the performance of the standard versus the Njmegen modification of the Bethesda assay in detecting factor VIII:C inhibitors in the haemophilia A population of Canada. Association of Hemophilia Centre Directors of Canada. Factor VIII/IX Subcommittee of Scientific and Standardization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1998; 79(4):872-875.
962. Gilles JG, Desqueper B, Lenk H, Vermeylen J, Saint-Remy JM. Neutralizing antiidiotypic antibodies to factor VIII inhibitors after de-

- sensitization in patients with hemophilia A. *J Clin Invest* 1996; 97(6):1382-1388.
963. Gilles JG, Jacquemin MG, Saint-Remy JM. Factor VIII inhibitors. *Thromb Haemost* 1997; 78(1):641-646.
964. Gillis S, Eldor A. Immune thrombocytopenic purpura in adults: clinical aspects. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11(2):361-372.
965. Ginsburg DS, Dau P. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1997; 48(5):282-287.
966. Ginzler EM. Clinical trials in lupus nephritis. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3(3):199-204.
967. Girard TJ, Warren LA, Novotny WF, Likert KM, Brown SG, Miletich JP et al. Functional significance of the Kunitz-type inhibitory domains of lipoprotein-associated coagulation inhibitor. *Nature* 1989; 338(6215):518-520.
968. Gisinger C, Burghuber OC, Traindl O, Zielinski CC. Plasmapheresis in patients with familial hypercholesterolemia lowers ionized calcium but does not deteriorate left ventricular function. *Atherosclerosis* 1990; 81(1):75-77.
969. Gjorstrup P. Anti-HLA antibody removal in hyperimmunized ESRF patients to allow transplantation. The Collaborative Study Group on Anti-HLA Antibody Removal. *Transplant Proc* 1991; 23(1 Pt 1):392-395.
970. Gjorstrup P, Berntorp E, Larsson L, Nilsson IM. Kinetic aspects of the removal of IgG and inhibitors in hemophiliacs using protein A immunoadsorption. *Vox Sang* 1991; 61(4):244-250.
971. Gladman DD. Indicators of disease activity, prognosis, and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5(5):587-595.
972. Gladman DD. Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8(5):430-437.
973. Glavas-Boras S, Thune S, Puretic Z. Sixteen years of plasma exchange therapy. *Periodicom Biologorum* 2000; 102(1):7-11.
974. Glinoyer D, Gaham N, Sand G, Libert J, Grivegne A, Badjou R et al. [Use of plasmapheresis in a case of Graves' disease with malignant ophthalmopathy (author's transl)]. *Ann Endocrinol (Paris)* 1981; 42(6):545-546.
975. Glinoyer D. [Treatment of severe exophthalmia using intensive plasma exchange]. *Rev Med Brux* 1986; 7(6):379-380.
976. Glinoyer D, Etienne-Decerf J, Schrooyen M, Sand G, Hoyoux P, Mahieu P et al. Beneficial effects of intensive plasma exchange followed by immunosuppressive therapy in severe Graves' ophthalmopathy. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1986; 11(3):133-140.
977. Glinoyer D, Etienne-Decerf J, Schrooyen M, Sand G, Hoyoux P, Mahieu P et al. Beneficial effects of intensive plasma exchange followed by immunosuppressive therapy in severe Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 111(1):30-38.
978. Glinoyer D, Schrooyen M. Plasma exchange therapy for severe Graves' ophthalmopathy. *Horm Res* 1987; 26(1-4):184-189.
979. Glinoyer D. [The medical treatment of endocrine exophthalmos]. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1988; 226:59-64.
980. Glinoyer D, Schrooyen M, Winand R. Plasma exchange therapy for severe Graves' ophthalmopathy. *Dev Ophthalmol* 1989; 20:91-93.
981. Glinoyer D. The role of plasmapheresis in Graves' ophthalmopathy. *Exp Clin Endocrinol* 1991; 97(2-3):328-331.
982. Glockner WM, Sieberth HG, Wichmann HE, Backes E, Bambauer R, Boesken WH et al. Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis: a controlled, multi-center study. *Clin Nephrol* 1988; 29(1):1-8.
983. Gluck O, Dorson WJ, Jr. Lymphoplasmaphoresis for acute systemic lupus erythematosus (SLE). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30:678.
984. 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*. Munich, Basel: Karger, 1993: 208-212.
985. Godehardt E. Versuchsplanung zu der Studie. Treating Age-related Macular Degeneration With Membrane Differential Filtration - A Randomized, Prospective Study -. 18-1-2002.
Ref Type: Generic
986. Godfrey T, Khamashta MA, Hughes GR. Therapeutic advances in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10(5):435-441.
987. Godfrey T, Ryan PF. Systemic lupus erythematosus: Current management. *Med J Aust* 2001; 175(3):125-126.
988. Godfrin Y, Dantal J, Bouhours JF, Heslan JM, Souillou JP. A new method of measuring albumin permeability in isolated glomeruli. *Kidney Int* 1996; 50(4):1352-1357.
989. Gohlke H, Braunagel K, Bestehorn HP, Kettner U, Burggraf E, Bauer M et al. Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.) begünstigt Regression (REG) bei Fam. Hypercholesterinämie (FH) (57. Jahrestag der Deutschen Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung, 1991).
1991.
Ref Type: Generic
990. Gohlke H. Der Einfluss des LDL-/HDL-Cholesterin-Quotienten auf die Progression und Regression von arteriosklerotischen Läsionen. Eine Analyse kontrollierter angiographischer Interventionsstudien. *Wien Klin Wochenschr* 1992; 104(11):309-313.
991. Goldberg AC. The impact of lipid lowering in coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12(5):488-493.
992. Goldenberg MM. Etanercept, a novel drug for the treatment of patients with severe, active rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1999; 21(1):75-87.
993. Goldenberg MM. Leflunomide, a Novel Immunomodulator for the Treatment of Active Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther* 1999; 21(11):1837-1852.
994. Goldstein BL, Hofschire PJ, Sears TD, Rayburn WF. Long-term plasmapheresis in

- the homozygous hyperlipidemic patient. *Am Heart J* 1991; 122(5):1465-1466.
995. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52(7):1544-1568.
996. Goldstein JL, Brown MS. Familial Hypercholesterolemia. In: Stanbury JB, Wynngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill Book Company, 1983: 672-712.
997. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CRA, Beaudet L, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 1981-2030.
998. Goldstein JL, Brown MS. Molecular medicine. The cholesterol quartet. *Science* 2001; 292:1310-1312.
999. Goldwin B, Khan MJ, Shivapuja B, Seidman MD, Quirk WS. Sarthran preserves cochlear microcirculation and reduces temporary threshold shifts after noise exposure. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118(5):576-583.
1000. Golod IS. Age-related occurrence of antibodies to cardiac tissue and vessels in the sera of healthy persons and patients with atherosclerosis. *Mech Ageing Dev* 1973; 2(4):333-343.
1001. Gonzalez Lopez MA, Montoro JA, Martinez J, Sanz MA, Perez CT, Soler MA et al. [Massive plasmapheresis in the conditioning for ABO-incompatible bone-marrow transplant (author's transl)]. *Sangre (Barc)* 1981; 26(4):497-503.
1002. Gonzalo A, Gallego A, Tato A, Ortuno J. Epidemiological features of primary glomerulonephritis in a Spanish population. *J Nephrol* 1996; 9:255-258.
1003. Goodman DS. The role of arachidonic acid metabolites in cardiovascular homeostasis. Biochemical, histological and clinical cardiovascular effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their interactions with cardiovascular drugs. *Drugs* 1987; 33 Suppl 1:47-55.
1004. Goodyear CS, et al. Evidence of a Novel Immunomodulatory Mechanism of Action of ProSORBA Therapy: Release of Staphylococcal Protein A Induces V β Region Targeted Apoptotic Death of B Lymphocytes (ACR Abstract 1462). 2001. Ref Type: Generic
1005. Gordon BR, Sloan BJ, Parker TS, Saal SD, Levine DM, Rubin AL. Humoral immune response following extracorporeal immunoadsorption therapy of patients with hypercholesterolemia. *Transfusion* 1990; 30(4):327-332.
1006. Gordon BR, Kelsey SF, Bilheimer DW, Brown DC, Dau PC, Gotto AM, Jr. et al. Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. The Liposorber Study Group. *Am J Cardiol* 1992; 70(11):1010-1016.
1007. Gordon BR, Saal SD. Immunoadsorption and dextran sulfate cellulose LDL-apheresis for severe hypercholesterolemia: the Rogosin Institute experience 1982-1992. *Transfus Sci* 1993; 14(3):261-268.
1008. Gordon BR. LDL-Apheresis in the Treatment of Severe Hyperlipidemia. *Primary Cardiology* 1993; 19:53-56.
1009. Gordon BR, Saal SD. Advances in LDL-Apheresis for the Treatment of Severe Hypercholesterolemia. *Curr Opin in Lipidology* 1994; 5:69-73.
1010. Gordon BR, Stein E, Jones P, Illingworth DR. Indications for low-density lipoprotein apheresis. *Am J Cardiol* 1994; 74(11):1109-1112.
1011. Gordon BR, Saal SD. Extracorporeal Therapies for Refractory Hypercholesterolemia. *Cardiovasc Surg* 1995;361-365.
1012. Gordon BR, Saal SD. Current status of low density lipoprotein-apheresis for the therapy of severe hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7(6):381-384.
1013. Gordon BR, Saal SD. Low-density lipoprotein apheresis using the Liposorber dextran sulfate cellulose system for patients with hypercholesterolemia refractory to medical therapy. *J Clin Apheresis* 1996; 11(3):128-131.
1014. Gordon BR, Saal SD. Clinical experience and future directions for low-density lipoprotein apheresis in the United States. *Ther Apher* 1997; 1(3):249-252.
1015. Gordon BR, Kelsey SF, Dau PC, Gotto AM, Jr., Graham K, Illingworth DR et al. Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. Liposorber Study Group. *Am J Cardiol* 1998; 81(4):407-411.
1016. Gordon BR. Incorporation of low-density lipoprotein apheresis into the treatment program of patients with severe hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2(4):308-313.
1017. Gordon PA, Carroll DJ, Etches WS, Jeffrey V, Marsh L, Morrice BL et al. A double-blind controlled pilot study of plasma exchange versus sham apheresis in chronic progressive multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1985; 12(1):39-44.
1018. Gordon T, Kannel WB. Multiple risk functions for predicting coronary heart disease: the concept, accuracy, and application. *Am Heart J* 1982; 103(6):1031-1039.
1019. Gorson KC, Ropper AH, Clark BD, Dew RB, III, Simovic D, Allam G. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with interferon-alpha 2a. *Neurology* 1998; 50(1):84-87.
1020. Goss GA, Weinstein R. Pentastarch as partial replacement fluid for therapeutic plasma exchange: effect on plasma proteins, adverse events during treatment, and serum ionized calcium. *J Clin Apheresis* 1999; 14(3):114-121.
1021. Gotsman M, Rosenheck S, Nassar H, Welber S, Sapoznikov D, Mosseri M et al. Angiographic findings in the coronary arteries after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 70(7):715-723.
1022. Gotto-AM J. Lipid lowering, regression, and coronary events. A review of the Interdisciplinary Council on Lipids and Cardiovascu-

- lar Risk Intervention, Seventh Council meeting. *Circulation* 1995; 92(3):646-656.
1023. Gotto AM. The Lipid Hypothesis. *Contrib In-fus Ther* 1988; 23:1-7.
1024. Gotto AM, Farmer JA. Wirtschaftliche Bewertung einer lipidsenkenden Therapie in den USA. In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Stuttgart: Schattauer, 1996: 839-854.
1025. Gotto AM. Application of the National Cholesterol Education Program and joint European treatment Criteria and clinical benefit in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 21:1627-1633.
1026. Gotto AM, Jr., Grundy SM. Lowering LDL cholesterol: questions from recent meta-analyses and subset analyses of clinical trial Data Issues from the Interdisciplinary Council on Reducing the Risk for Coronary Heart Disease, ninth Council meeting. *Circulation* 1999; 99(8):E1-E7.
1027. Goudemand J. Pharmaco-economic aspects of inhibitor treatment. *Eur J Haematol* 1998; 61(Suppl. 63):24-27.
1028. Goudemand J. Treatment of patients with inhibitors: cost issues. *Haemophilia* 1999; 5:397-401.
1029. Goudevenos JA, Bairaktari ET, Chatzidimou KG, Milionis HJ, Mikhailidis DP, Elisaf MS. The effect of atorvastatin on serum lipids, lipoprotein(a) and plasma fibrinogen levels in primary dyslipidaemia—a pilot study involving serial sampling. *Curr Med Res Opin* 2001; 16(4):269-275.
1030. Gourley MF, Austin HA, III, Scott D, Yarbboro CH, Vaughan EM, Muir J et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125(7):549-557.
1031. Graf N, Bambaauer R, Jost W, Schafer M. [Status of plasmapheresis and cyclosporin A in the treatment of systemic lupus erythematosus]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1990; 138(7):395-398.
1032. Graf WD, Katz JS, Eder DN, Smith AJ, Chun MR. Outcome in severe pediatric Guillain-Barre syndrome after immunotherapy or supportive care. *Neurology* 1999; 52(7):1494-1497.
1033. Grandtnerova B, Javorsky P, Kolacny J, Hovorikova B, Dedic P, Laca L. Treatment of acute humoral rejection in kidney transplantation with plasmapheresis. *Transplant Proc* 1995; 27(1):934-935.
1034. Graninger M, Schmaldienst S, Derfler K, Graninger WB. Immunoabsorption therapy (therasorb) in patients with severe lupus erythematosus. *Acta Med Austriaca* 2002; 29(1):26-29.
1035. Graninger W. [Aggressive therapy of highly active systemic lupus erythematosus]. *Acta Med Austriaca* 1996; 23(4):129-133.
1036. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998; 27 Suppl 1:S18-S24.
1037. Grauhan O, Knosalla C, Ewert R, Hummel M, Loebe M, Weng YG et al. Plasmapheresis and cyclophosphamide in the treatment of humoral rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20(3):316-321.
1038. Gräf M, Halbach E, Kaufmann H. Erblindungsursachen in Hessen 1996. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 215:50-55.
1039. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45(3):200-203.
1040. Green D, Rademaker AW, Briet E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost* 1993; 70(5):753-757.
1041. Green DM, Ropper AH. Mild Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol* 2001; 58(7):1098-1101.
1042. Green RH, Watson D, Buchanan S, Morrison AE. A prospective randomised concurrent comparison of the COBE Spectra Version 4.7, COBE Spectra Version 6 (auto PBSC) and Haemonetics MCS+ cell separators for leucapheresis in patients with haematological and non-haematological malignancies. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 24(1):85-90.
1043. Greenwood RJ, Newsom-Davis J, Hughes RA, Aslan S, Bowden AN, Chadwick DW et al. Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet* 1984; 1(8382):877-879.
1044. Greten H, Bleifeld W, Beil FU, Därr W, Strauer E, Kleophas W et al. LDL-Apherese. Ein therapeutisches Verfahren bei schwerer Hypercholesterinämie. *Deutsches Ärzteblatt* 1992; 89:33-34.
1045. Gribble J, Garvey MB. Porcine factor VIII provides clinical benefit to patients with high levels of inhibitors to human and porcine factor VIII. *Haemophilia* 2000; 6(5):482-485.
1046. Grierson I, Hiscott P, Hogg P, Robey H, Mazure A, Larkin G. Development, Repair and regeneration of the retinal pigment epithelium. *Eye* 1994; 8:255-262.
1047. Griffiths RI, Slurzberg JE. Cost-effectiveness of Proserba column therapy for rheumatoid arthritis: a framework for analysis. *Ther Apher* 2001; 5(2):105-110.
1048. Grima KM. Therapeutic apheresis in hematological and oncological diseases. *J Clin Apheresis* 2000; 15(1-2):28-52.
1049. Grivet V, Carli M, MacDonald F, Cancelli M, Pristera G. Plasmapheresis. An additional treatment of psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 146:130-131.
1050. Grob D, Simpson D, Mitsumoto H, Hoch B, Mokhtarian F, Bender A et al. Treatment of myasthenia gravis by immunoabsorption of plasma. *Neurology* 1995; 45(2):338-344.
1051. Groot-Kruseman HA, Baan CC, Loonen EH, Mbl WM, Niesters HG, Maat AP et al. Failure to down-regulate intragraft cytokine mRNA expression shortly after clinical heart transplantation is associated with high incidence of acute rejection. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20(5):503-510.
1052. Grossman M, Rader DJ, Muller DW, Kolansky DM, Kozarsky K, Clark BJ, III et al. A pilot study of ex vivo gene therapy for homozygous familial hypercholesterolaemia [see comments]. *Nat Med* 1995; 1(11):1148-1154.

1053. Grossmann R, Wankmüller H, Schwender S, Kirschner J, Mansouri TB, Keller P et al. Diagnose und Therapie eines erworbenen Faktor-VIII-Inhibitors in Kombination mit Lupus-Antikoagulanzen. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121(28-29):906-910.
1054. Grossmann R, Mansouri TB. Diagnostik und Therapie erworbener Faktorenhemmer. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124(23):740-745.
1055. Großmann R, Wankmüller H, Schwemder S, et al. Diagnose und Therapie eines erworbenen Faktor-VIII-Inhibitors in Kombination mit Lupus-Antikoagulanzen. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura [see comments]. *DMW* 1996; 121:906-910.
1056. Grotta J, Ostrow P, Fraifeld E, Hartmann D, Gary H. Fibrinogen, Blood Viscosity, and Cerebral Ischemia. *Stroke* 2002; 16:192-198.
1057. Grube E, Gerckens U, Yeung AC, Rowold S, Kirchhof N, Sedgewick J et al. Prevention of distal embolization during coronary angioplasty in saphenous vein grafts and native vessels using porous filter protection. *Circulation* 2001; 104(20):2436-2441.
1058. Grundy SM. George Lyman Duff Memorial Lecture. Multifactorial etiology of hypercholesterolemia. Implications for prevention of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11(6):1619-1635.
1059. Grundy SM. Prevention of coronary heart disease through cholesterol reduction. *Am Fam Physician* 1997; 55(6):2250-2258.
1060. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF et al. When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997; 95(6):1683-1685.
1061. Grunewald RW, Ditschuneit HH, Klein J, König W, Grunewald JM, Franz HE. [LDL cholesterol apheresis by adsorption to dextran sulfate]. *Infusionsther Transfusionsmed* 1992; 19(4):194-196.
1062. Grunig E, Brown B, Franz W, Zehelein J, Rottbauer W, Frey N et al. Klinik und Verlauf der dilatativen Kardiomyopathie. *Z Kardiologie* 1995; 84 Suppl 4:39-40.
1063. Grunwald J, Hariprasad S, DuPont J. Effect of aging on foveolar choroidal circulation. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:150-154.
1064. Grunwald JE, Riva CE, Sinclair SH, Brucker AJ, Petrig BL. Laser Doppler velocimetry study of retinal circulation in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1986; 104(7):991-996.
1065. Grunwald JE, Brucker AJ, Grunwald SE, Riva CE. Retinal hemodynamics in proliferative diabetic retinopathy. A laser Doppler velocimetry study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(1):66-71.
1066. Grunwald JE, Brucker AJ, Braunstein SN, Schwartz SS, Baker L, Petrig BL et al. Strict metabolic control and retinal blood flow in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1994; 78(8):598-604.
1067. Grunwald JE, Hariprasad SM, DuPont J, Maguire MG, Fine SL, Brucker AJ et al. Foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39(2):385-390.
1068. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GISNEL). Lupus nephritis: prognostic factors and probability of maintaining life-supporting renal function 10 years after the diagnosis. *Am J Kidney Dis* 1992; 19(5):473-479.
1069. Grützmacher P, Landgraf H, Esser R, Okon J, Vlachoianis J, Ehrly AM et al. In vivo rheologic effects of lipid apheresis techniques: comparison of dextran sulfate LDL adsorption and heparin induced LDL precipitation. *ASAIO Trans* 1990; 36(3):M327-M330.
1070. Grützmacher P, Vallbracht C, Scheuermann E, Kurz P, Schoeppe W. Combined LDL apheresis and hemodialysis in a patient with end-stage renal disease and accelerated coronary atherosclerosis. *ASAIO Trans* 1991; 37(3):M435-M436.
1071. Gu XY, Xu YP. [Nursing care of heparin-induced extracorporeal LDL-precipitation during cerebral embolism]. *Zhonghua Hu Li Za Zhi* 1997; 32(7):383-384.
1072. Gu YJ, Obster R, Haan J, Gallandat Huet RC, Eijgelaar A, van Oeveren W. Biocompatibility of leukocyte removal filters during leukocyte filtration of cardiopulmonary bypass perfusate. *Artif Organs* 1993; 17(7):660-665.
1073. Guidet B, Staikowsky F, Vassal T, Offenstadt G, Amstutz P. [Efficacy and tolerance of Elohes in plasma exchanges]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992; 11(5):534-539.
1074. Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P, Doutre MS, Guillot B, Lambert D et al. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 1988; 124(11):1659-1663.
1075. Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, Picard C, Prost C, Labeille B et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1993; 129(1):49-53.
1076. Guillet B, Kriaa F, Huysse MG, Proulle V, George C, Tchernia G et al. Protein A sepharose immunoabsorption: immunological and haemostatic effects in two cases of acquired haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 114(4):837-844.
1077. Guillevin L, Krivitzky A, Rouby JJ, Guesde D, Bletry O, Langlois P et al. [Fatal polyarteritis nodosa following Graves' disease (author's transl)]. *Sem Hop* 1980; 56(45-46):1877-1878.
1078. Guillevin L. Therapeutic plasma exchange: Definite indications and rescue therapy in rheumatic diseases. *plasma ther transfus technol* 1986; 7(4):533-539.
1079. Guillevin L. Treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angitis: indications of plasma exchange. Results of three prospective trials in 162 patients. The Cooperative Study Group for the Study of Polyarteritis Nodosa. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:309-317.
1080. Guillevin L, Jarrousse B, Lok C, Lhote F, Jais JP, Thi Huong DD et al. Longterm followup after treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angitis with comparison of steroids, plasma exchange and cyclophosphamide to steroids and plasma exchange. A prospective randomized trial of

- 71 patients. The Cooperative Study Group for Polyarteritis Nodosa. *J Rheumatol* 1991; 18(4):567-574.
1081. Guillevin L, Fain O, Lhote F, Jarrousse B, Le Thi HD, Bussel A et al. Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 78 patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35(2):208-215.
1082. Guillevin L, Lhote F, Jarrousse B, Fain O. Treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A meta-analysis of 3 prospective controlled trials including 182 patients over 12 years. *Ann Med Interne (Paris)* 1992; 143(6):405-416.
1083. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Genereau T et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995; 38(11):1638-1645.
1084. Guillevin L. [Immunosuppressive and immunomodulator treatment of severe systemic lupus]. *Ann Med Interne (Paris)* 1996; 147(7):498-505.
1085. Guillevin L. Synchronization of plasma exchange and adjuvant treatments. *Trans Sci* 1998; 19(1):27-33.
1086. Gulden J. Plasmapheresis and shock therapy in patients with lupus-erythematosus. *Fortschr Med* 1991; 109(6):24.
1087. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, Wikeby L, Andreassen AK, Ihlen H et al. Immunomodulating Therapy With Intravenous Immunoglobulin in Patients With Chronic Heart Failure [Record Supplied By Publisher]. *Circulation* 2001; 103(2):220-225.
1088. Gumerlock MK, Ono H, Neuwelt EA. Can a patent extracranial-intracranial bypass provoke the conversion of an intracranial arterial stenosis to a symptomatic occlusion? *Neurosurgery* 1983; 12(4):391-400.
1089. Gunnarsson I, Ronnelid J, Huang YH, Rogberg S, Nilsson B, Lundberg I et al. Association between ongoing anti-C1q antibody production in peripheral blood and proliferative nephritis in patients with active systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1997; 36(1):32-37.
1090. Guo HC, Armstrong VW, Luc G, Billardon C, Goulinet S, Nustede R et al. Characterization of five mouse monoclonal antibodies to apolipoprotein[a] from human Lp[a]: evidence for weak plasminogen reactivity. *J Lipid Res* 1989; 30(1):23-37.
1091. Gupta R, Kastia S, Rastogi S, Kaul V, Nagar R, Enas EA. Lipoprotein(a) in coronary heart disease: a case-control study. *Indian Heart J* 2000; 52(4):407-410.
1092. Gurfinkel E, Bozovich G. Chlamydia pneumoniae: inflammation and instability of the atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* 1998; 140 Suppl 1:S31-S35.
1093. Gurland HJ, Samtleben W, Blumenstein M, Randerson DH, Schmidt B. Clinical applications of macromolecular separations. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1981; 27:356-363.
1094. Gurland HJ, Blumenstein M, Lysaght MJ, Samtleben W, Stoffner D. Plasmapheresis in renal transplantation. *Kidney Int Suppl* 1983;(14):S-4.
1095. Gutensohn K, Zander AR, Rowley SD, Hester J, Kuehnl P. Protein A immunoabsorption in alloimmunized patients refractory to platelet transfusions and in patients with treatment-resistant immune thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998; 19 Suppl:47-52.
1096. Guthrie JA, Turney JH. Plasma exchange for cerebral lupus erythematosus. *Lancet* 1987; 1(8531):506-507.
1097. Guthrie TH, Oral A. Immune thrombocytopenic purpura: a pilot study of staphylococcal protein A immunomodulation in refractory patients. *Semin Hematol* 1989; 36(3f).
1098. Guyatt GH, Rennie D. Users Guide to the Medical Literature. A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. *JAMA & Archives Journals*, 2002.
1099. Guyton JR, Klemp KF. The lipid-rich core region of human atherosclerotic fibrous plaques. Prevalence of small lipid droplets and vesicles by electron microscopy. *Am J Pathol* 1989; 134(3):705-717.
1100. Gvozdenovic B, Macanovic K, Macanovic M. Application of therapeutic plasmapheresis in patients with systemic lupus erythematosus. *Periodicom Biologorum* 1990; 92(1):106-108.
1101. Gyger M, Sahovic E, Aslam M. Randomized trial of autologous filgrastim-primed bone marrow transplantation versus filgrastim-mobilized peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients. *Blood* 1998; 92(9):3489-3490.
1102. 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* 1998; 8:164-171.
1103. Haas A, Walzl M, Faulborn J, Walzl B, Berglöff J, Eckhardt M. Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.) - Eine neue Therapiemöglichkeit bei Gefäßverschlüssen der Netzhaut - Erste Ergebnisse. *Ophthalmologie* 1994; 91:283-287.
1104. Haas A, Walzl M, Hanselmayer R, Walzl B, Faulborn J, Faulbron J. H.E.L.P.-Therapie bei Gefäßverschlüssen am Auge. *Der Mediziner* 1996; 3:30-34.
1105. Haas A, Walzl M, Eckhardt M, Walzl B, Faulborn J, Feigl B. Influence of a single HELP application on hemorheology and retinal hemodynamics. *Ophthalmologica* 1996; 210(3):171-174.
1106. Haas A, Walzl M, Jesenik F, Walzl B, Bergold A, Bergloff J et al. Application of HELP in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a prospective, randomized, controlled study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235(1):14-19.
1107. Haas M, Oberbauer R, Borchhardt K, Druml W, Mayer G. Variable effects of plasma protein adsorption on glomerular permselectivity in primary focal and segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1014.
1108. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained

- adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(5):621-631.
1109. Haas M, Godfrin Y, Oberbauer R, Yilmaz N, Borchhardt K, Regele H et al. Plasma immunoadsorption treatment in patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(8):2013-2016.
1110. Haas M, Mayr N, Zeithofer J, Goldammer A, Derfler K. Long-term treatment of myasthenia gravis with immunoadsorption. *J Clin Apheresis* 2002; 17(2):84-87.
1111. Haberal M, Sert S, Gulay H, Arslan G, Bilgin N. The treatment of steroid-resistant renal allograft rejection with OKT3 and plasmapheresis. *Transplant Proc* 1990; 22(4):1761-1763.
1112. Haberal M, Bulut O, Sert S, Gulay H, Arslan G, Gungen Y et al. Treatment of steroid-resistant renal allograft rejection with OKT-3 and plasmapheresis. *Ren Fail* 1991; 13(1):43-47.
1113. Haberal M, Velidedoglu E, Arslan G, Bilgin N, Buyukpamukcu N, Karamehmetoglu M. Treatment of cytomegalovirus infections with gancyclovir during OKT3 administration. *Transplant Proc* 1995; 27(5):2707.
1114. Haberal M, Ozdemir FN, Kaya S, Bilgin N. Beneficial effect of plasmapheresis on the outcome of transplant patients. *Transplant Proc* 1996; 28(4):2336.
1115. Haberkamp TJ, Tanyeri HM. Management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 1999; 20(5):587-592.
1116. Habersetzer R, Samtleben W, Blumenstein M, Gurland HJ. Plasma exchange in systemic lupus erythematosus. *Int J Artif Organs* 1983; 6 Suppl 1:39-41.
1117. Habib R, Gubler MC. Focal sclerosing glomerulonephritis. *Perspect Nephrol Hypertens* 1973; 1 Pt 1:263-278.
1118. Hadano T, Ohara T, Aikawa A, Hasegawa A. Significance of antidonor blood type antibody for long-term graft acceptance in ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32(7):1847-1849.
1119. Hadden RD, Comblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barre syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. *Ann Neurol* 1998; 44(5):780-788.
1120. Hadden RD, Hughes RA. Treatment of immune-mediated inflammatory neuropathies. *Curr Opin Neurol* 1999; 12(5):573-579.
1121. Hadden RD, Karch H, Hartung HP, Zielasek J, Weissbrich B, Schubert J et al. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 2001; 56(6):758-765.
1122. Haefliger JA, Tschopp J, Vial N, Jenne DE. Complete primary structure and functional characterization of the sixth component of the human complement system. Identification of the C5b-binding domain in complement C6. *J Biol Chem* 1989; 264(30):18041-18051.
1123. Haffner S, Orchard T, Stein E, Schmidt D, LaBelle P. Effect of simvastatin on Lp(a) concentrations. *Clin Cardiol* 1995; 18(5):261-267.
1124. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction [see comments]. *N Engl J Med* 1998; 339(4):229-234.
1125. Hageman GS, Mullins RF, Russell SB, Johnson LV, Andreson DH. Vitronectin is a constituent of ocular drusen and the vitronectin gene is expressed in human retinal pigmented epithelial cells. *FASEB J* 1999; 13:477-484.
1126. Hagen R. [Fibrinolytic therapy in sudden deafness with recombinant tissue-type plasminogen activator. Hemorheologic and therapeutic effects]. *Laryngorhinootologie* 1991; 70(7):353-358.
1127. Hahmann H, Kohring S, Karajanev P, Bois M, Steinhilber W, Becker D et al. Treatment of Raised Levels of Lipoprotein (a) with High Oral Doses of N-acetylcysteine. *European Heart Journal (London)* 1993; 14:20.
1128. Hahmann HW, Schatzer-Klotz D, Bunte T, Becker D, Schieffer HJ. The significance of high levels of lipoprotein (a) compared with established risk factors in premature coronary artery disease: differences between men and women. *Atherosclerosis* 1999; 144(1):221-228.
1129. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Brill V et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119 (Pt 4):1055-1066.
1130. Hahn-Ristic K, Rzany B, Amagai M; Bröcker E.B., Zillikens D. Increased incidence of pemphigus vulgaris in Southern Europeans living in Germany compared to native Germans ("Accepted for publication 17.10.01")
1131. Hahnel D, Thiery J, Brosche T, Engelmann B. Role of plasmalogens in the enhanced resistance of LDL to copper-induced oxidation after LDL apheresis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(10):2431-2438.
1132. Haider AW. Elevated lipoprotein(a) and premature coronary heart disease. *JAMA* 1997; 277(3):209-210.
1133. Hailey D, Topfer LA. Extracorporeal immunoadsorption treatment for rheumatoid arthritis. *Issues Emerg Health Technol* 2002;(28):1-4.
1134. Hajjar KA, Nachman RL. The role of lipoprotein(a) in atherogenesis and thrombosis. *Annu Rev Med* 1996; 47:423-442.
1135. Hakim RM, Milford E, Himmelfarb J, Wingard R, Lazarus JM, Watt RM. Extracorporeal removal of anti-HLA antibodies in transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 1990; 16(5):423-431.
1136. Halbmayr WM, Haushofer A, Radek J, Schon R, Deutsch M, Fischer M. Platelet size, fibrinogen and lipoprotein(a) in coronary heart disease. *Coron Artery Dis* 1995; 6(5):397-402.
1137. Halfmann RH. Immunoadsorption as a new treatment option for patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Perfusion* 2000; 15(4):333-336.

1138. Halonen PE, Toivanen P, Nikkari T. Non-specific serum inhibitors of activity of haemagglutinins of rabies and vesicular stomatitis viruses. *J Gen Virol* 1974; 22(3):309-318.
1139. Hamblin TJ. Apheresis in rheumatoid arthritis. *Int J Artif Organs* 1984; 7(4):229-230.
1140. Hammersjo JA. Plasma exchange in childhood Guillain-Barre syndrome. *Acta Paediatr* 1995; 84(3):355.
1141. Hammersjo JA, Sandstedt P. Plasma exchange in childhood Guillain-Barre syndrome. *Acta Paediatr* 1996; 85(4):iv.
1142. Hammes HP, Brownlee M, Jonczyk A, Sutter A, Preissner KT. Subcutaneous injection of a cyclic peptide antagonist of vitronectin receptor-type integrins inhibits retinal neovascularization. *Nature Medicine* 1996; 2:529-533.
1143. Hampton GR, Nelsen PT. *ARM Degeneration, Principles and Practice*. New York: Raven Press, 1992.
1144. Han YS, Ueda M, Tanabe S, Nakatani T, Kishimoto T, Suzuki S et al. Lipoprotein(a) deposition is associated with the development of transplant renal arteriosclerosis in humans. *Transplant Proc* 1998; 30(7):3017-3020.
1145. Hanaoka N, Hanyu N, Yanagisawa N. [Steroid therapy and plasmapheresis in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a long-term follow-up study]. *Rinsho Shinkeigaku* 1998; 38(3):208-212.
1146. Hancock WS, Sparrow JT. Use of mixed-mode, high-performance liquid chromatography for the separation of peptide and protein mixtures. *J Chromatogr* 1981; 206(1):71-82.
1147. Handa T, Saito H, Tanaka I, Kakee A, Tanaka K, Miyajima K. Lateral interactions of pig apolipoprotein A-1 with egg yolk phosphatidylcholine and with cholesterol in mixed monolayers at the triolein-saline interface. *Biochemistry* 1992; 31(5):1415-1420.
1148. Handelsman H. Protein A columns for Immune Thrombocytopenia. 1991. Ref Type: Generic
1149. Hanefeld M. Klinische Pharmakologie der Statine. Statine. neue Perspektiven der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen Prävention der Arteriosklerose. Unimed, 1900: 76-87.
1150. Hanly JG, Hong C, Zayed E, Jones JV, Jones E. Immunomodulating effects of synchronised plasmapheresis and intravenous bolus cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4(6):457-463.
1151. Hansen PR. [Lipoprotein(a): a link between thrombosis and atherosclerosis?]. *Ugeskr Laeger* 1993; 155(20):1527-1530.
1152. Hansen PS, Solling J, Knudsen TE, Faergeman O. [Non-dietary, non-pharmacological treatment of severe hypercholesterolemia]. *Ugeskr Laeger* 1991; 153(29):2046-2051.
1153. Hansen PS, Defesche JC, Kastelein JJ, Gerdes LU, Frazza L, Gerdes C et al. Phenotypic variation in patients heterozygous for familial defective apolipoprotein B (FDB) in three European countries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(4):741-747.
1154. Hansen RM, Csuka ME, McCarty DJ, Saryan LA. Gold induced aplastic anemia. Complete response to corticosteroids, plasmapheresis, and N-acetylcysteine infusion. *J Rheumatol* 1985; 12(4):794-797.
1155. Hanto DW, Brunt EM, Goss JA, Cole BR. Accelerated acute rejection of an A2 renal allograft in an O recipient: association with an increase in anti-A2 antibodies. *Transplantation* 1993; 56(6):1580-1583.
1156. Harada-Shiba M, Tajima S, Yokoyama S, Miyake Y, Kojima S, Tsushima M et al. Siblings with normal LDL receptor activity and severe hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1992; 12(9):1071-1078.
1157. Harada M, Mabuchi H, Watanabe A, Ueda S, Miyamoto S. [Plasmapheresis in familial hypercholesterolemia and bone marrow transplantation from an ABO incompatible donor]. *Rinsho Ketsueki* 1981; 22(10):1632-1635.
1158. Harada T, Miyazaki M, Ozono Y, Sasaki O, Shiohita K, Kohno S et al. Therapeutic apheresis for renal diseases. *Ther Apher* 1998; 2(3):193-198.
1159. Harata N, Sasaki T, Shibata S, Kameoka J, Hirabayashi Y, Osaki H et al. Selective absorption of anti-DNA antibodies and their idiotype-positive cells in vitro using an anti-idiotypic antibody-affinity column: possible application to plasma exchange. *J Clin Apheresis* 1991; 6(1):34-39.
1160. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation* 1999; 68(5):635-641.
1161. Harper L, Cockwell P, Howie AJ, Michael J, Richards NT, Savage CO et al. Focal segmental necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis. *QJM* 1997; 90(2):125-132.
1162. Harris A, Chung HS, Ciulla TA, Kagemann L. Progress in measurement of ocular blood flow and relevance to our understanding of glaucoma and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18(5):669-687.
1163. Harris ED. Lipoprotein[a]: a predictor of atherosclerotic disease. *Nutr Rev* 1997; 55(3):61-64.
1164. Harrison's. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th edition. 2001.
1165. Hart G, Stokes TC, Harrison BD, Castell D. Erythrapheresis in patients with polycythaemia secondary to hypoxic lung disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286(6373):1284.
1166. Hashiguchi S, Ogasawara N, Yoshino H. [A case of Guillain-Barre syndrome with bulbar palsy and a high titer of anti-GT1a antibody]. *Rinsho Shinkeigaku* 1997; 37(4):331-333.
1167. Hashimoto H, Tsuda H, Kanai Y, Kobayashi S, Hirose S, Shinoura H et al. Selective removal of anti-DNA and anticardiolipin antibodies by adsorbent plasmapheresis using dextran sulfate columns in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18(4):545-551.
1168. Hashimoto H, Yano T, Kawanishi T, Tsuda H, Nagasawa T. Outcome of collagen vascular diseases by treatment with plas-

- mapheresis. *Ther Apher* 1998; 2(4):268-272.
1169. Hatanaka K, Uchida K, Sakai H, Kurata M, Li X, Yamamoto A. The effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma thrombomodulating factors. *ASAIO J* 1992; 38(2):102-107.
1170. Hattori M, Ito K, Kawaguchi H, Tanaka T, Kubota R, Khono M. Treatment with a combination of low-density lipoprotein apheresis and pravastatin of a patient with drug-resistant nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1993; 7(2):196-198.
1171. Haukenes G, Hjeltnes BK. Kinetics of the binding of immunoglobulins, antibodies and virus haemagglutination inhibitors to kaolin. *Biologicals* 1991; 19(1):31-35.
1172. Haupt WF, Borberg H, Rosenow F. Pilot study of a new treatment concept for acute Guillain-Barre syndrome. *Transfus Sci* 1995; 16(2):139-144.
1173. Haupt WF, Rosenow F, van d, V, Borberg H, Pawlik G. Sequential treatment of Guillain-Barre syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. *J Neurol Sci* 1996; 137(2):145-149.
1174. Haupt WF, Rosenow F, van d, V, Borberg H, Pawlik G. Sequential treatment of Guillain-Barre syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. *Ther Apher* 1997; 1(1):55-57.
1175. Haupt WF, Birkmann C, van d, V, Pawlik G. Apheresis and selective adsorption plus immunoglobulin treatment in Guillain-Barre syndrome. *Ther Apher* 2000; 4(3):198-200.
1176. Haupt WF, Rosenow F, van d, V, Birkmann C. Immunoabsorption in Guillain-Barre syndrome and myasthenia gravis. *Ther Apher* 2000; 4(3):195-197.
1177. Haupt WF. Recent advances of therapeutic apheresis in Guillain-Barre syndrome. *Ther Apher* 2000; 4(4):271-274.
1178. Haupt WF, Klingel R. Indications for therapeutic apheresis in neurologic diseases. *Kidney Blood Press Res* 2001; 24:418-421.
1179. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Postpartum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost* 1995; 73(1):1-5.
1180. Hauser SL, Dawson DM, Lehigh JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med* 1983; 308(4):173-180.
1181. Hay CR, Lozier JN, Lee CA, Laffan M, Tradati F, Santagostino E et al. Safety profile of porcine factor VIII and its use as hospital and home-therapy for patients with haemophilia-A and inhibitors: the results of an international survey. *Thromb Haemost* 1996; 75(1):25-29.
1182. Hay CR, Ollier W, Pepper L, Cumming A, Keeney S, Goodeve AC et al. HLA class II profile: a weak determinant of factor VIII inhibitor development in severe haemophilia A. UKHCDO Inhibitor Working Party. *Thromb Haemost* 1997; 77(2):234-237.
1183. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost* 1997; 78(6):1463-1467.
1184. Hay CR. Acquired haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11(2):287-303.
1185. Hay CR. Hemophilia treatment. Immune tolerance induction: prospective clinical trials. *Haematologica* 2000; 85(10 Suppl):52-56.
1186. Hay JW, Yu WM, Ashraf T. Pharmacoeconomics of lipid-lowering agents for primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Pharmacoeconomics* 1999; 15(1):47-74.
1187. Healy KE, Ducheyne P. A physical model for the titanium-tissue interface. *ASAIO Trans* 1991; 37(3):M150-M151.
1188. Hebert LA, Dillon JJ, Middendorf DF, Lewis EJ, Peter JB. Relationship between appearance of urinary red blood cell/white blood cell casts and the onset of renal relapse in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(3):432-438.
1189. Hedner U, Kisiel W. Use of human factor VIIa in the treatment of two hemophilia A patients with high-titer inhibitors. *J Clin Invest* 1983; 71(6):1836-1841.
1190. Hedner U, Glazer S, Falch J. Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeding episodes in patients with inherited and acquired bleeding disorders. *Transfus Med Rev* 1993; 7(2):78-83.
1191. Hedner U. Dosing and monitoring NovoSeven treatment. *Haemostasis* 1996; 26 Suppl 1:102-108.
1192. Hedner U, Ingerslev J. Clinical use of recombinant FVIIa (rFVIIa). *Transfus Sci* 1998; 19(2):163-176.
1193. Hedner U. Recombinant coagulation factor VIIa: from the concept to clinical application in hemophilia treatment in 2000. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(4):363-366.
1194. Heemann U, Fritschka E, Weber F, Kribben K, Wagner K, Philipp T. Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der extrakorporalen Plasmatherapie. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1992; 21:343-350.
1195. Hegele RA, Brunt JH, Connelly PW. Genetic and biochemical factors associated with variation in blood pressure in a genetic isolate. *Hypertension* 1996; 27(2):308-312.
1196. Hegele RA. Is it time to measure Lp(a) as part of coronary heart disease risk assessment? *Clin Biochem* 1997; 30(5):443-445.
1197. Hehmke B, Salzsieder E, Matic GB, Winkler RE, Tiess M, Ramlow W. Immunoabsorption of immunoglobulins alters intracytoplasmic type 1 and type 2 T cell cytokine production in patients with refractory autoimmune diseases. *Ther Apher* 2000; 4(4):296-302.
1198. Heibert A. The risk of arteriosclerotic vascular diseases in subjects with xanthomatosis. *Acad Med Scand* 1975; 198:249-251.
1199. Heilman RL, Offord KP, Holley KE, Velosa JA. Analysis of risk factors for patient and renal survival in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1987; 9(2):98-107.
1200. Heininger K. [In-vitro and in-vivo studies on the selective immunoabsorption treatment of neurological diseases]. *Schritenr Neurol* 1993; 33:1-91.

1201. Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann G. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost* 1995; 73(3):374-379.
1202. Helderman JH, Gailiunas P, Jr., Silva F. Plasmapheresis and renal transplant rejection. *Prog Clin Biol Res* 1982; 106:271-282.
1203. Helft G, Worthley SG, Beygui F, Zaman AG, Le Feuvre C, Vacheron A et al. [Identification of unstable coronary atherosclerotic plaques]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001; 94(6):583-590.
1204. Henderson JW. *Orbital Tumors*. 3 ed. New York: Raven press, 2002.
1205. Hennerici M, Kleophas W, Gries FA. Regression of carotid plaques during low density lipoprotein cholesterol elimination. *Stroke* 1991; 22(8):989-992.
1206. Herak JN, Pifat G, Brnjac-Kraljevic J, Jurgens G. Adsorption of Mn(II) ions to human low density lipoproteins. Magnetic resonance studies. *Biochim Biophys Acta* 1982; 710(3):324-331.
1207. Hernandez GA, Rubio QF, Quintero OS, Cozar NL, Canibano MA, Capote Huelva FJ et al. [The treatment of the Guillain-Barre syndrome in childhood by plasmapheresis]. *An Esp Pediatr* 1993; 39(3):240-242.
1208. Herren T, Stricker H, Haerberli A, Do DD, Straub PW. Fibrin formation and degradation in patients with arteriosclerotic disease. *Circulation* 1994; 90(6):2679-2686.
1209. Herrera C, Torres A, Garcia-Castellano JM, Roman J, Martin C, Serrano J et al. Prevention of graft-versus-host disease in high risk patients by depletion of CD4+ and reduction of CD8+ lymphocytes in the marrow graft. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(5):443-450.
1210. Herrera CJ, Frazin LJ, Dau PC, DeFrino P, Stone NJ, Mehlman DJ et al. Atherosclerotic plaque evolution in the descending thoracic aorta in familial hypercholesterolemic patients. A transesophageal echo study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(11):1723-1729.
1211. Herrington DM, Pusser BE, Riley WA, Thuren TY, Brosnihan KB, Brinton EA et al. Cardiovascular effects of droloxifene, a new selective estrogen receptor modulator, in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(6):1606-1612.
1212. Hertl M, Schuler G, Bullöse Autoimmundermatosen, Teil 1 Klassifikation, *Hautarzt* 2002-53:207-221
1213. Hertl M, Schuler G, Bullöse Autoimmundermatosen, Teil 2 Pathogenese, *Hautarzt* 2002- 53: 277-285
1214. Hertl M, Schuler G, Bullöse Autoimmundermatosen, Teil 3 Diagnostik und Therapie, *Hautarzt* 2002-53:352 - 366
1215. Hess L, Unkrig C, Zeitler H, Nettekoven W, Effenberger W, et al. Clinical Experience with the Modified Bonn-Malmö Protocol since 1996, Abstrakt des 31. Hemophilia Symposium Hamburg. 2000. Ref Type: Generic
1216. Hess L, Unkrig C, Zeitler H. Modifiziertes Bonn- und Malmö-Protokoll: Behandlung erworbener Hemmkörper bei Nichthämophilien. In: Scharrer I, Schramm W, editors. 29. Hämophilie-Symposium Hamburg 1998. Berlin Heidelberg: Springer, 2000.
1217. Hessemer T, Kolling GH. [A new method for measuring exophthalmos. The slit lamp exophthalmometer]. *Ophthalmologie* 1994; 91(1):36-40.
1218. Hetland G, Mollnes TE, Garred P. Activation of complement during apheresis. *Clin Exp Immunol* 1991; 84(3):535-538.
1219. Hetzer R, Schuler S, Warnecke H, et al. Heart transplantation in cardiomyopathy. *Herz* 1985; 10(3):149-153.
1220. Hickstein H, Korten G, Bast R, Barz D, Templin R, Schneidewind JM et al. Protein A immunoabsorption (i.a.) in renal transplantation patients with vascular rejection. *Transfus Sci* 1998; 19 Suppl:53-57.
1221. Hickstein H, Korten G, Bast R, Barz D, Nizze H, Schmidt R. Immunoabsorption of sensitized kidney transplant candidates immediately prior to surgery. *Clin Transplant* 2002; 16(2):97-101.
1222. Hida M, Takamiya T, Kitamura M, Iida T, Kitajima N, Hiraga S et al. Clinical reports on plasma exchange in the Kidney Center, Tokai University School of Medicine. *Tokai J Exp Clin Med* 1987; 12(1):61-66.
1223. Hidaka T, Suzuki K. Efficacy of filtration leukocytapheresis on rheumatoid arthritis with vasculitis. *Ther Apher* 1997; 1(3):212-214.
1224. Hidaka T, Suzuki K. The mechanism of the efficiency of leukocytapheresis on rheumatoid arthritis. *Ther Apher* 1997; 1(3):215-218.
1225. Hidaka T, Suzuki K, Matsuki Y, Takamiyama-Matsumoto M, Okada M, Ishizuka T et al. Changes in CD4+ T lymphocyte subsets in circulating blood and synovial fluid following filtration leukocytapheresis therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ther Apher* 1999; 3(2):178-185.
1226. Hidaka T, Suzuki K, Matsuki Y, et al. Evaluation of adsorption selectivity dextran sulfate bound cellulose beads for the removal of anti-DNA antibodies. *Ther Apher* 1999; 3(1):75-80.
1227. Hidaka T, Suzuki K, Matsuki Y, Takamiyama-Matsumoto M, Kataharada K, Ishizuka T et al. Filtration leukocytapheresis therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42(3):431-437.
1228. Hidaka T, Suzuki K, Okada M, Takamiyama-Matsumoto M, Kawakami M, Hayashi T et al. Forearm heating band used in apheresis therapy that employs a positive-temperature coefficient polymer heater. *J Clin Apheresis* 1999; 14(2):63-68.
1229. Hidaka T, Suzuki K, Kawakami M, et al. Dynamic changes in cytokine levels in serum and synovial fluid following filtration leukocytapheresis therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Apheresis* 2001; 16(2):74-81.
1230. Hidasi E, Soltész P. [The effect of plasmapheresis and other immunomodulating therapies on the course of severe Guillain-Barre syndrome]. *Orv Hetil* 2001; 142(7):335-339.
1231. Hiepe F, Wolbart K, Schössler W, Speer A, Montag T, Mielke F et al. Development of a DNA-adsorbent for the specific removal of

- anti-DNA autoantibodies in systemic lupus erythematosus (SLE). *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1990; 18(5):683-688.
1232. Hiepe F, Apostoloff E. [Selected aspects of therapy of systemic lupus erythematosus]. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1992; 86(7-8):383-387.
1233. Hiepe F, Burmester GR. [The therapy of systemic lupus erythematosus]. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121(37):1129-1133.
1234. Hiepe F, Pfuller B, Wolbart K, Bruns A, Leinenbach HP, Hepper M et al. C1q: a multifunctional ligand for a new immunoadsorption treatment. *Ther Apher* 1999; 3(3):246-251.
1235. Hiesse C, Kriaa F, Rousseau P, Farahmand H, Bismuth A, Fries D et al. Immunoadsorption of anti-HLA antibodies for highly sensitized patients awaiting renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(9):944-951.
1236. Higgins RM, Streather CP, Buhler R, Hendry BM. Relapse of systemic lupus erythematosus after extracorporeal immunoadsorption[letter]. *Nephron* 1995; 69(2):183.
1237. Higgins RM, Bevan DJ, Vaughan RW, Phillips AO, Snowden S, Bewick M et al. 5-year follow-up of patients successfully transplanted after immunoadsorption to remove anti-HLA antibodies. *Nephron* 1996; 74(1):53-57.
1238. Higgins RM, Bevan DJ, Carey BS, Lea CK, Fallon M, Buhler R et al. Prevention of hyperacute rejection by removal of antibodies to HLA immediately before renal transplantation. *Lancet* 1996; 348(9036):1208-1211.
1239. Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, Pritchard PH. Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1991; 11(2):290-297.
1240. Hillebrand G, Castro LA, Illner WD, Schleibner S, Land W, Gurland HJ. [Combined immunosuppression (cyclosporin, azathioprine, methylprednisolone) in patients at immunological risk after kidney transplantation]. *Z Urol Nephrol* 1985; 78(12):667-671.
1241. Hillebrand CG, Nyberg B, Einarsson K, Eriksson M. The effect of plasma low density lipoprotein apheresis on the hepatic secretion of biliary lipids in humans. *Gut* 1997; 41(5):700-704.
1242. Hinzpeter B, Klever DG, Wendland G, Lauterbach KW. [Coronary disease and social security. A simulation model on cost analysis] Die koronare Herzkrankheit und die Sozialversicherung. Ein Simulationsmodell zur Kostenanalyse. *Herz* 2000; 25(5):515-525.
1243. Hirano Y, Ohira T, Ishikawa A, Ushiyama T, Suzuki K, Fujita K. [A case of renal transplantation from an ABO-incompatible donor successfully pretreated with double filtration plasmapheresis]. *Hinyokika Kyo* 1996; 42(11):887-890.
1244. Hirvelae H, Laatikainen L. Visual acuity in a population aged 70 years or older; prevalence and causes of visual impairment. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73:99-104.
1245. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group [see comments]. *JAMA* 2000; 283(10):1295-1302.
1246. Ho AD, Young D, Maruyama M, Law P, Corringham RE, Mason JR et al. Mobilization and purification of CD34+ cells from normal donors-regimens with G-CSF, GM-CSF, or a combination of both. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17 Suppl 2:S34-S37.
1247. Ho CH, Britt DW, Hlady V. Human low density lipoprotein and human serum albumin adsorption onto model surfaces studied by total internal reflection fluorescence and scanning force microscopy. *J Mol Recognit* 1996; 9(5-6):444-455.
1248. Ho TW, Li CY, Cornblath DR, Gao CY, Asbury AK, Griffin JW et al. Patterns of recovery in the Guillain-Barre syndromes. *Neurology* 1997; 48(3):695-700.
1249. Hobbs HH, White AL. Lipoprotein(a): intricacies and insights. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10(3):225-236.
1250. Hochberg M, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 Revised Criteria for the Classification of Global Functional Status in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35(5):498-502.
1251. Hoeg JM, Starzl TE, Brewer-HB J Liver transplantation for treatment of cardiovascular disease: comparison with medication and plasma exchange in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1987; 59(6):705-707.
1252. Hoeg JM. Pharmacologic and surgical treatment of dyslipidemic children and adolescents. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 623:275-284.
1253. Hoeg JM. Familial hypercholesterolemia. What the zebra can teach us about the horse. *JAMA* 1994; 271(7):543-546.
1254. Hoffkes HG, Heemann UW, Teschendorf C, Uppenkamp M, Philipp T. Hyperviscosity syndrome: efficacy and comparison of plasma exchange by plasma separation and cascade filtration in patients with immunocytoma of Waldenstrom's type. *Clin Nephrol* 1995; 43(5):335-338.
1255. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients [see comments]. *Ann Intern Med* 1992; 116(6):488-498.
1256. Hoffmann F, Beck C, Schutz A, Offermann P. Ginkgoextrakt EGb 761 (Tebonin)/HAES versus Naftidrofuryl (Dusodril)/HAES. Eine randomisierte Studie zur Hörsturztherapie. *Laryngorhinootologie* 1994; 73(3):149-152.
1257. Hoffmann JN, Faist E. Removal of mediators by continuous hemofiltration in septic patients. *World J Surg* 2001; 25(5):651-659.
1258. Hoffmann U, Bodlaj G, Derfler K, Bernhard C, Wicke L, Herold CJ et al. Quantification of coronary artery calcification in patients with FH using EBCT. *Eur J Clin Invest* 2001; 31(6):471-475.
1259. Hofmeister H, Junge B. Rheumatische Krankheiten aus sozialmedizinischer Sicht. *Bundesgesundheitsblatt* 1980; 23(2):25-32.
1260. Holdsworth S, Boyce N, Thomson NM, Atkins RC. The clinical spectrum of acute

- glomerulonephritis and lung haemorrhage (Goodpasture's syndrome). *Q J Med* 1985; 55(216):75-86.
1261. Holvoet P, Stassen JM, Van Cleemput J, Collen D, Vanhaecke J. Oxidized low density lipoproteins in patients with transplant-associated coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(1):100-107.
1262. Holvoet P, Van Cleemput J, Collen D, Vanhaecke J. Oxidized low density lipoprotein is a prognostic marker of transplant-associated coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(3):698-702.
1263. Holz FG, Wolfensberger TJ, Piguët B, Gross-Jendroska M, Wells JA, Minassian DC et al. Bilateral macular drusen in age-related macular degeneration. Prognosis and risk factors. *Ophthalmology* 1994; 101(9):1522-1528.
1264. Holz FG, Pauleikhoff D. *Altersabhängige Makuladegeneration*. Heidelberg: Springer Verlag, 1997.
1265. Hombach V, Borberg H, Gadzkowski A, Oette K, Stoffel W. Regression der Koronarsklerose bei familiärer Hypercholesterinämie IIa durch spezifische LDL-Apherese. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111(45):1709-1715.
1266. Homma Y, Watanabe K, Tamachi H, Nakaya N, Nakamura H, Goto Y. The changes in plasma lipoproteins in a case of heterozygous familial hypercholesterolemia after plasmapheresis. *Jpn J Med* 1984; 23(3):205-210.
1267. Homma Y, Mikami Y, Tamachi H, Nakaya N, Nakamura H, Goto Y. Comparison of selectivity of LDL removal by double filtration and dextran-sulfate cellulose column plasmapheresis, and changes of subfractionated plasma lipoproteins after plasmapheresis in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 1987; 36(5):419-425.
1268. Homma Y. [Treatment of hyperlipoproteinemia by plasma exchange]. *Nippon Rinsho* 1992; 50 Suppl:370-373.
1269. Horch B, Erley C, et al. Erfolgreiche Behandlung der perakuten Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation mittels Immunadsorption und 15-Deoxpergualin. *Transplantation S* 2000, 135. 2000. Ref Type: Abstract
1270. Horiuchi T, Emura M, Usami M, Malchesky PS, Nose Y. Membrane plasma filtration (MPF): effect of temperature on heparin and macromolecule sieving. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1985; 31:692-697.
1271. Horiuchi T, Malchesky PS, Usami M, Emura M, Nose Y. Effect of plasma solute-membrane interaction on mean pore diameter. *ASAIO Trans* 1986; 32(1):429-434.
1272. Horning SJ, Negrin RS, Chao JC, Long GD, Hoppe RT, Blume KG. Fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide plus autografting in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1994; 12(12):2552-2558.
1273. Hosokawa S, Oyamaguchi A. Safety, stability, and effectiveness of immunoadsorption under membrane plasmapheresis treatment for myasthenia gravis. *ASAIO Trans* 1990; 36(3):M207-M208.
1274. Hosokawa T, Hamaguchi K, Tomioka R, Tsuji T, Nomura K, Ohno R et al. Comparative study of efficacy of plasma exchange versus intravenous gammaglobulin treatment on acute postinfectious polyradiculoneuropathy: a preliminary report. *Ther Apher* 1998; 2(4):288-291.
1275. Howe RB, Christie DJ. Protein A immunoadsorption treatment in hematology: an overview. *J Clin Apheresis* 1994; 9(1):31-32.
1276. Howell WM, Navarrete C. The HLA system: an update and relevance to patient-donor matching strategies in clinical transplantation. *Vox Sang* 1996; 71(1):6-12.
1277. Hoyer LW. Hemophilia A [see comments]. *N Engl J Med* 1994; 330(1):38-47.
1278. Hoyer LW. Why do so many haemophilia A patients develop an inhibitor? *Br J Haematol* 1995; 90(3):498-501.
1279. Huang CT, Gopalakrishna GS, Nichols BL. Fiber, intestinal sterols, and colon cancer. *Am J Clin Nutr* 1978; 31(3):516-526.
1280. Hubbard AR, Jennings CA. Inhibition of the tissue factor-factor VII complex: involvement of factor Xa and lipoproteins. *Thromb Res* 1987; 46(4):527-537.
1281. Hubbard AR, Parr LJ. The effect of phospholipase C on plasma factor VII. *Br J Haematol* 1989; 73(3):360-364.
1282. Hudson-Peacock MJ, Joseph SA, Cox J, Munro CS, Simpson NB. Systemic lupus erythematosus complicating complement type 2 deficiency: successful treatment with fresh frozen plasma. *Br J Dermatol* 1997; 136(3):388-392.
1283. Huemer HP, Menzel HJ, Potratz D, Brake B, Falke D, Utermann G et al. Herpes simplex virus binds to human serum lipoprotein. *Intervirology* 1988; 29(2):68-76.
1284. Huestis DW, Pineda AA. [Therapeutic applications of hemapheresis]. *Sangre (Barc)* 1982; 27(6):1059-1072.
1285. Hughes G. Hughes syndrome. In: Khamashta MA, editor. *Antiphospholipid Syndrome*. London: Springer, 2000.
1286. Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, Guay ME. Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29(3):393-405.
1287. Hughes LB, Moreland LW. New therapeutic approaches to the management of rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2001; 15(6):379-393.
1288. Hughes RA. Plasma exchange in Guillain-Barre syndrome and related disorders. *Transfus Sci* 1993; 14(1):3-8.
1289. Hughes RA. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Ther Apher* 1997; 1(2):129-130.
1290. Hughes RA, Hadden RD, Rees JH, Swan AV. The Italian Guillain-Barre Study Group. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barre syndrome: a multicentre prospective study of 297 patients. *Brain* 1998; 121 (Pt 4):767-769.
1291. Hughes RA. Pathogenesis and treatment of inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Acta Neurol Belg* 2000; 100(3):167-170.
1292. Hughes RA. Peripheral neuropathy. *BMJ* 2002; 324(7335):466-469.

1293. Hugon S, Pierrot M, Blaise M, Gabry AL, Cupa M. [Anesthesia in surgery of Basedow's disease]. *Cah Anesthesiol* 1984; 32(2):107-111.
1294. Huh M, Davis W. Intravenous immune globulin versus plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327(11):817.
1295. Hummelsheim T, Borberg H, Brunner R, Oette K. Acute changes of haemorheological parameters by LDL apheresis: specific immunoabsorption versus cascade filtration. In: Gotto AM, Mancini M, Richter WO, Schwandt P, editors. Treatment of severe dyslipoproteinemia in the prevention of coronary heart disease. Munich, Basel: Karger, 1993: 194-203.
1296. Humpe A, Riggert J, Munzel U, Repas-Humpe LM, Vehmeyer K, Brunner E et al. A prospective, randomized, sequential, crossover trial of large-volume versus normal-volume leukapheresis procedures: effect on progenitor cells and engraftment. *Transfusion* 1999; 39(10):1120-1127.
1297. Humpe A, Riggert J, Munzel U, Kohler M. A prospective, randomized, sequential crossover trial of large-volume versus normal-volume leukapheresis procedures: effects on serum electrolytes, platelet counts, and other coagulation measures. *Transfusion* 2000; 40(3):368-374.
1298. Humpe A, Legler TJ, Nubling CM, Riggert J, Unger G, Wolf C et al. Hepatitis C virus transmission through quarantine fresh-frozen plasma. *Thromb Haemost* 2000; 84(5):784-788.
1299. Hunsicker LG. Apheresis is of no value in SLE. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30:697-699.
1300. Huth-Kühne A, Lages P, Zimmerman R. A New therapeutic options for inhibitor elimination in patients with acquired hemophilia. Abstract des 30. Hemophilia Symposium Hamburg. 45-52. 1999. Ref Type: Generic
1301. Huth-Kühne A, von Depka M. Nationale Multizenterstudie zur Evaluierung der Inhibitorelimination einschließlich Immunadsorption bei Patienten mit erworbener Hä-mophilie A (Heidelberg Protokoll) im Auftrag des Ärztlichen Beirats der Deutschen Hä-mophilie Gesellschaft (Entwurf). 2001. Ref Type: Generic
1302. Huttunen JK, Ehnholm C, Nikkila EA, Ohta M. Effect of fasting on two postheparin plasma triglyceride lipases and triglyceride removal in obese subjects. *Eur J Clin Invest* 1975; 5(6):435-445.
1303. Hyden H. Enzyme therapy and immuno-adsorption by an extra-corporeal device. *Biomater Med Devices Artif Organs* 1980; 8(1):1-11.
1304. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, Fine SL. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1983; 118(2):213-227.
1305. Hyman LG. Epidemiology of AMD. In: Hampton GR, Nelsen PT, editors. Age related macular degeneration. Principals and practice. New York: Raven Press, 1993: 1-35.
1306. Hyman LR, Burkholder PM. Focal sclerosing glomerulonephropathy with segmental hyalinosis. A clinicopathologic analysis. *Lab Invest* 1973; 28(5):533-544.
1307. Iakhnina EI, Savchenko VG, Voronova GA. [The effectiveness of plasmapheresis in treating long-term nonhealing gastroduodenal ulcers]. *Ter Arkh* 1990; 62(7):114-120.
1308. Iarovaia EB, Rostapshova TV, Susekov AV, Kukharchuk VV. [The choice of the optimal regimen for apheresis of the low-density lipoproteins in patients with familial hypercholesterolemia by using mathematical modelling]. *Kardiologiya* 1993; 33(10):50-4, 6.
1309. Ibdah JA, Phillips MC. Effects of lipid composition and packing on the adsorption of apolipoprotein A-I to lipid monolayers. *Biochemistry* 1988; 27(18):7155-7162.
1310. Ibdah JA, Lund-Katz S, Phillips MC. Molecular packing of high-density and low-density lipoprotein surface lipids and apolipoprotein A-I binding. *Biochemistry* 1989; 28(3):1126-1133.
1311. Ibdah JA, Krebs KE, Phillips MC. The surface properties of apolipoproteins A-I and A-II at the lipid/water interface. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1004(3):300-308.
1312. Ichikawa M, Koh CS, Hata Y, Tohyama M, Tsuno T, Komiyama A. Immunoabsorption plasmapheresis for severe generalised myasthenia gravis. *Arch Dis Child* 1993; 69(2):236-238.
1313. Ideura T, Hora K, Kaneko Y, Yamazaki T, Tokunaga S, Shigematsu H et al. Effect of low-density lipoprotein-apheresis on nephrotic syndrome due to membranous nephropathy in renal allograft: a case report. *Transplant Proc* 2000; 32(1):223-226.
1314. Ihara H, Shino Y, Hashizume N, Aoki T, Suzuki Y, Igarasi Y et al. Decline in plasma retinol in unconjugated hyperbilirubinemia treated with bilirubin adsorption using an anion-exchange resin. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1998; 44(2):329-336.
1315. Iizuka T, Takeda H, Inoue H, Miyamoto T, Ito H, Omura M et al. Clinical trial of low density lipoprotein-apheresis for treatment of diabetic gangrene. *Intern Med* 1997; 36(12):898-902.
1316. Ikkala E. A study of its laboratory, clinical, genetic and social aspects based on known haemophiliacs in Finland. *Scan J Clin Lab Invest* 1960;(S 46):1-144.
1317. Ikononov V, Samtleben W, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland HJ. Adsorption profile of commercially available adsorbents: an in vitro evaluation. *Int J Artif Organs* 1992; 15(5):312-319.
1318. Illei GG, Klippel JH. Apheresis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26(1):63-73, viii.
1319. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001; 135(4):248-257.
1320. Illingworth DR. New risk factors for coronary heart disease. *Am J Med* 1999; 107(2A):19S-21S.
1321. Imai N, Miyata K, Terayama Y, Ishihara N. [A case of Guillain-Barre syndrome treated with plasma exchange and intravenous high-dose immune globulin]. *Rinsho Shinkeigaku* 1997; 37(6):520-522.

1322. Imbach P, Kuhne T. Immune thrombocytopenic purpura ITP. *Vox Sang* 1998; 74 Suppl 2:309-314.
1323. Imbasciati E, Cagnoli L, Case N, Pasquali S, Di Filippo G, Limido D et al. [Controlled study of treatment of steroids and chlorambucil, in alternate months, for membranous nephropathy and focal glomerulosclerosis. Preliminary evaluation of the results] Studio controllato di un trattamento a mesi alterni di steroidi e clorambucil nella nefropatia membranosa e nella glomerulosclerosi focale. Valutazione preliminare dei risultati. *Minerva Nefrol* 1980; 27(4):571-575.
1324. Inbal A, Bank I, Zivelin A, Varon D, Dardik R, Shapiro R et al. Acquired von Willebrand disease in a patient with angiodysplasia resulting from immune-mediated clearance of von Willebrand factor. *Br J Haematol* 1997; 96(1):179-182.
1325. Incandela L, Cesarone MR, Belcaro G, De Sanctis MT, Nicolaidis AN, Griffin M et al. Treatment of vascular inner ear disease with pentoxifylline: a 4-week, controlled, randomized trial. *Angiology* 2002; 53 Suppl 1:S19-S22.
1326. Indovina A, Liberti G, Majolino I, Buscemi F, Scime R, Gentile S et al. Cyclophosphamide 4 g/m² plus rhG-CSF for mobilization of circulating progenitor cells in malignant lymphomas. *Int J Artif Organs* 1993; 16 Suppl 5:30-34.
1327. Inganas M. Comparison of mechanisms of interaction between protein A from *Staphylococcus aureus* and human monoclonal IgG, IgA and IgM in relation to the classical FC gamma and the alternative F(ab')₂ epsilon protein A interactions. *Scand J Immunol* 1981; 13(4):343-352.
1328. Ingerslev J. Hemophilia. Strategies for the treatment of inhibitor patients. *Haematologica* 2000; 85(10 Suppl):15-20.
1329. Inhoffen W, Nussgens Z. Rheological studies on patients with posterior subretinal neovascularization and exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228(4):316-320.
1330. Inoue A, Oguchi K, Iwahashi T, Arakura H, Koh CS. Prominent effect of immunoadsorption plasmapheresis therapy in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with hepatitis B infection. *Ther Apher* 1998; 2(4):305-307.
1331. Inoue K, Bambauer R. Evaluation of microparticles released from an adsorber used for low density lipoprotein apheresis. *ASAIO J* 1998; 44(5):M470-M474.
1332. Interdisciplinary European Society for Haemapheresis and Haemotherapy. Recommendations for the Application of Haemapheresis in Medicine. 24-11-1998. Ref Type: Generic
1333. Internationale AG über den Diabetischen Fuß. Internationaler Konsensus über den Diabetischen Fuß. der Diabetische Fuß, eine Herausforderung für Experten und Gesundheitsforscher (Auszug). 1900. Ref Type: Generic
1334. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, Drosos AA, Skopouli FN, Boletis JN et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000; 57(1):258-264.
1335. Isbister JP. Plasma exchange: a selective form of blood-letting. *Med J Aust* 1979; 2(4):167-173.
1336. Isbister JP. Cytapheresis: the first 25 years. *Ther Apher* 1997; 1(1):17-21.
1337. Ishibashi S. Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(1):1-2.
1338. Ishida H, Shimizu Y, Imada K, Itagaki T, Urushidani Y, Shimoyama R et al. Immunoadsorption with PH-350: as a beneficial therapy for acute Guillain-Barre syndrome. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991; 19(1):267-275.
1339. Ishida H, Koyama I, Sawada T, Utsumi K, Murakami T, Sannomiya A et al. Anti-AB titer changes in patients with ABO incompatibility after living related kidney transplantations: survey of 101 cases to determine whether splenectomies are necessary for successful transplantation. *Transplantation* 2000; 70(4):681-685.
1340. Ishikawa A, Itoh M, Ushiyama T, Suzuki K, Fujita K. Experience of ABO-incompatible living kidney transplantation after double filtration plasmapheresis. *Clin Transplant* 1998; 12(2):80-83.
1341. Ishikawa K. [LDL apheresis in the treatment of hyperlipoproteinemia]. *Nippon Rinsho* 1994; 52(12):3298-3302.
1342. Issa JS, Garrido A, Jr., Giannini SD, Forti N, Diamant J, Pinotti HW. Clinical outcome of patients with familial hypercholesterolemia and coronary artery disease undergoing partial ileal bypass surgery. *Arq Bras Cardiol* 2000; 75(1):49-58.
1343. Itakura H. [Treatment of hyperlipidemia]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1992; 81(11):1750-1755.
1344. Ito H, Okada H, Kakuta S, Fujisawa K, Nagase M, Naito C. Plasmapheresis in conjunction with the dextran sulfate cellulose column for hypertriglyceridemic patient: a comparison with familial hypercholesterolemia. *Blood Purif* 1991; 9(2):85-91.
1345. Ivashchenko VV, Ezhelev VF. [The combined treatment of diabetic angiopathy of the lower extremities]. *Klin Khir* 1993;(1):39-42.
1346. Ivers RQ, Mitchell P, Cumming RG. Sensory impairment and driving: the Blue Mountains eye study. *Am J Public Health* 1999; 89:85-87.
1347. Ivers RQ, Norton R, Cumming RG, Butler M, Campbell AJ. Visual impairment and risk of hip fracture. *Am J Epidemiol* 2000; 152:633-639.
1348. Iwahori T, Yoshida M, Sugiura M, Ioya N, Kawaguchi M. [Excellent antiproteinuric effect by LDL apheresis in a case with severe renal dysfunction due to focal segmental glomerulosclerosis]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1996; 38(2):91-97.
1349. Iwahori T, Yoshida M. Low-density lipoprotein apheresis can improve type AA systemic amyloidosis. *Nephron* 2000; 86(2):248-250.
1350. Izumi M, Nagataki S. [New therapeutic manual of malignant exophthalmos].

- Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi 1991; 67 Suppl 1:112-120.
1351. Jackson GE, Blewet R, Rodgers AL, Wood L, Jacobs P. Trace metal excretion in patients with homozygous hypercholesterolemia. *J Trace Elem Med Biol* 1999; 13(1-2):62-67.
1352. Jackson JM, Lee HA. The effect of probucol and cholestyramine combination therapy in severe familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1984; 51(2-3):189-197.
1353. Jacob BG, Richter WO, Schwandt P. Therapy of severe familial heterozygous hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis with immunoabsorption: effects of the addition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors to therapy. *Clin Investig* 1993; 71(11):908-912.
1354. Jacobs P, Marais D. Perspectives for apheresis in hypercholesterolemia. *Transfus Sci* 1993; 14(3):219-221.
1355. Jacobson TA, Chin MM, Fromell GJ, Jokubaitis LA, Amorosa LF. Fluvastatin with and without niacin for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1994; 74(2):149-154.
1356. A Combined Treatment of Statins and H.E.L.P. apheresis for Treatment of Cardiac Allograft Vasculopathy. Salzburg: 2002.
1357. Jaeger BR, Meiser B, Nagel D, Überfuhr P, Thiery J, Brandl U 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.
1358. Jaeger BR, Meiser B, Nagel D, Brandl U, Ueberfuhr P, Thiery J et al. Early and drastic reduction of plasma fibrinogen and LDL-cholesterol by H.E.L.P.-apheresis for the prevention of graft vessel disease after cardiac transplantation. *Transplantationsmedizin* 1997; 9(4):192-197.
1359. Jaeger BR, Meiser B, Nagel D, Brandl U, Ueberfuhr P, Thiery J et al. Prävention der Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation durch drastische Senkung von Plasma LDL-Cholesterin, Fibrinogen und Lp(a). *Transplantationsmedizin* 1997; 9:192-197.
1360. Jaeger BR, Schirmer J, Thiery J, Meiser BM, Überfuhr P, Kreuzer E et al. Coronary risk factor management for the prevention and treatment of graft vessel disease in heart transplant patients. *Ther Apher* 1999; 3(3):214-218.
1361. Jaeger BR, Oberhoffer M, Kreuzer E, Ueberfuhr P, Reichart B, Seidel D. Drastic Cholesterol and Fibrinogen Reduction Improves Long-term Survival in Heart Transplant Recipients with Transplant Coronary Artery Disease. *Ther Umsch* 1999.
1362. Jaeger BR, Marx P, Pfefferkom T, Hamann G, Seidel D. Heparin-mediated extracorporeal LDL/fibrinogen precipitation--H.E.L.P.--in coronary and cerebral ischemia. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1999; 73:81-84.
1363. Jaeger BR, Bengel F, Odaka K, Überfuhr P, Kreuzer E, Reichart B et al. Der akute Einfluss der H.E.L.P.-Apherese auf den myokardialen Blutfluss und die koronare Flussreserve bei herztransplantierten Patienten. *Z Kardiol* 2000; 89 Suppl 5:A1114.
1364. Jaeger BR, Seidel D. [Hyperlipoproteinemia and LDL apheresis. Clinical experiences with the H.E.L.P. system]. *Herz* 2001; 26(8):531-544.
1365. Jaeger BR, Goehring P, Schirmer J, Uhrig S, Lohse P, Kreuzer E et al. Consistent lowering of clotting factors for the treatment of acute cardiovascular syndromes and hypercoagulability: a different pathophysiological approach. *Ther Apher* 2001; 5(4):252-259.
1366. Jaeger BR. Evidence for maximal treatment of atherosclerosis: drastic reduction of cholesterol and fibrinogen restores vascular homeostasis. *Ther Apher* 2001; 5(3):207-211.
1367. Jaeger BR, Seidel D. Hyperlipoproteinämie und LDL-Apherese. *Herz* 2001; 8(26):531-544.
1368. Jaeger BR, Thiery J, Tsobanelis T, Kurz P, Bengel F, Schwaiger M et al. Prevention of Premature Coronary Atherosclerosis in Homozygous Familial Hypercholesterolemia by H.E.L.P.-apheresis - a Follow-up Study over 13 Years. *J Pediatr* 2001.
1369. Jahns R, Boivin V, Siegmund C, Inselmann G, Lohse MJ, Boege F. Autoantibodies activating human beta1-adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99(5):649-654.
1370. Jais JP, Chastang C, Raphael JC. A transient state model for analysing ventilatory status in a randomized clinical trial. *Stat Med* 1987; 6(7):795-803.
1371. Jakoet A, Martell RW, Jacobs P. Plasma viscosity changes after sham plasmapheresis. *Lancet* 1987; 2 (8566):1031-1032.
1372. Jakway JL. Acquired von Willebrand's disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6(6):1409-1419.
1373. James RW, Martin B, Pometta D, Fruchart JC, Duriez P, Puchois P et al. Apolipoprotein B metabolism in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1989; 30(2):159-169.
1374. Jansen M, Gabriel H, Banyai S, Pidlich J, Weidinger F, Horl WH et al. Regression of coronary atherosclerosis and amelioration of renal function during LDL-immunoabsorption therapy in a renal transplant recipient. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108(14):425-431.
1375. Jansen M, Banyai S, Schmaldienst S, Goldammer A, Rohac M, Horl WH et al. 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. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112(2):61-69.
1376. Jansen M, Schmaldienst S, Mayr W, et al. Long-term IgG-immunoabsorption (IA) in highly sensitized renal transplant recipients. *Kidney Blood Pressure Research* 2000; 23 (P 379):214-347.
1377. Jansen M, Derfler K, Hoerl WH, Knöbl P. Treatment of acquired factor VIII autoantibodies by immunoabsorption (4) . *Br J Haematol* 2001; 114(4):957-958.
1378. Jansen M, Schmaldienst S, Banyai S, Quehenberger P, Pabinger I, Derfler K et al. Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immunoabsorption (Ig-Therasorb). *Br J Haematol* 2001; 112(1):91-97.

1379. Jansen PW, Perkin RM, Ashwal S. Guillain-Barre syndrome in childhood: natural course and efficacy of plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1993; 9(1):16-20.
1380. Januszkiewicz A, Essen P, McNurlan MA, Ringden O, Garlick PJ, Wernerman J. A combined stress hormone infusion decreases in vivo protein synthesis in human T lymphocytes in healthy volunteers. *Metabolism* 2001; 50(11):1308-1314.
1381. Jaudon MC, Assogba U, Bourely B, Dairou F, Bruckert E, Delattre J. Selenium deficiency in hypercholesterolaemic patients treated with LDL apheresis. *Lancet* 1994; 343(8906):1160.
1382. Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y, Ferris FL, Canner JK, Greenfield S. Preventive eye care in people with diabetes in cost-saving to the federal government. *Diabetes Care* 1994; 17:909-917.
1383. Jay RH, Jones SL, Hill CE, Richmond W, Viberti GC, Rampling MW et al. Blood rheology and cardiovascular risk factors in type 1 diabetes: relationship with microalbuminuria. *Diabet Med* 1991; 8(7):662-667.
1384. Jean G, Gaussorgues P, Robert D. [64 plasma exchange during 14 months for Guillain-Barre syndrome]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991; 10(2):177.
1385. Jefford E. The nurse's role in caring for patients undergoing LDL-Apheresis. *Intensive Crit Care Nurs* 1993; 9(1):62-66.
1386. Jensen LS, Andersén AJ, Christiansen PM, Hokland P, Juhl CO, Madsen G et al. [Blood transfusion increases the risk of surgical infection]. *Ugeskr Laeger* 1993; 155(41):3263-3266.
1387. Jensen LS, Hokland M, Nielsen HJ. A randomized controlled study of the effect of bedside leucocyte depletion on the immunosuppressive effect of whole blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1996; 83(7):973-977.
1388. Jiang Y, Genant HK, Watt I, Cobby M, Bresnihan B, Aitchison R et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum* 2000; 43(5):1001-1009.
1389. Jimenez C, Rosenow F, Grieb P, Haupt WF, Borberg H. Adsorption therapy with tryptophan-conjugated polyvinyl alcohol gels in 10 patients with acute Guillain-Barre syndrome. *Transfus Sci* 1993; 14(1):9-11.
1390. Jimenez J, Young JB. Case 2: cardiogenic shock due to acute vascular rejection in a heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19(8):817-818.
1391. Joachim M, Andris C, Duchesne B. [Pharma-clinics. How I treat ... thyroid ophthalmopathy]. *Rev Med Liege* 1996; 51(7):449-452.
1392. Jochmann C, Hammes HP. Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. *ZaeFQ* 2002; 96:167-174.
1393. Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1997; 336(5):332-336.
1394. John R, Rajasinghe HA, Itescu S, Suratwalla S, Lietz K, Weinberg AD et al. Factors affecting long-term survival (>10 years) after cardiac transplantation in the cyclosporine era. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(1):189-194.
1395. John S, Schlaich M, Langenfeld M, Weihprecht H, Schmitz G, Weidinger G et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation* 1998; 98(3):211-216.
1396. Johnson JP, Whitman W, Briggs WA, Wilson CB. Plasmapheresis and immunosuppressive agents in antibasement membrane antibody-induced Goodpasture's syndrome. *Am J Med* 1978; 64(2):354-359.
1397. Johnson K, Aarden L, Choi Y, De Groot E, Creasey A. The proinflammatory cytokine response to coagulation and endotoxin in whole blood. *Blood* 1996; 87(12):5051-5060.
1398. Johnson PM, Smalley HB. Idiotypic interactions between rheumatoid factors and other antibodies. *Scand J Rheumatol Suppl* 1988; 75:93-96.
1399. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med* 1990; 150(4):863-869.
1400. Jolimoy C, Rivat C, Regnault V, Mousson C, Guignier F, Voisin P et al. Specific anti-HLA antibody immunoadsorption with columns of fibroblasts or membrane proteins coupled to microcarriers--methodology. *Transplant Proc* 1995; 27(2):1667-1668.
1401. Jones HR, Jr. Guillain-Barre syndrome: perspectives with infants and children. *Semin Pediatr Neurol* 2000; 7(2):91-102.
1402. Jones JJ, Gelfand M. Fasting serum lipoproteins in rural Africans in Rhodesia, measured by membrane filtration and nephelometry. *Clin Chim Acta* 1974; 57(2):131-134.
1403. Jones JV. Apheresis in rheumatic diseases. *Dialysis Transpl* 1985; 14(4):204-212.
1404. Jones JV. Apheresis: past and present. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:xxxiii-xxxiv.
1405. Jones JV. Plasmapheresis in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Trans Sci* 1996; 17(2):283-288.
1406. Jones JW, McCoy TA, Rawitscher RE, Lindsley DA. Effects of intraoperative plasmapheresis on blood loss in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1990; 49(4):585-589.
1407. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study) [published erratum appears in *Am J Cardiol* 1998 Jul 1;82(1):128] [see comments]. *Am J Cardiol* 1998; 81(5):582-587.
1408. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Dosis-Wirkungs-Studie zum Vergleich von Atorvastatin mit simvastatin, Pravastatin, Lovastatin und Fluvastatin bei

- Patienten mit Hypercholesterinämie (CURVES-Studie)
Übersetzung der Originalarbeit "Comparative Dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES study)". Am J Cardiol 1998; 81(5):582-587.
1409. Jones PH. The use of combined LDL affinity apheresis utilizing dextran sulfate cellulose columns and hypolipidemic medications in patients with severe hypercholesterolemia to assess regression of atherosclerosis. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:142-145.
1410. Jones PH, Pownall HJ, Patsch W, Herd JA, Farmer JA, Payton-Ross C et al. Effect of gemfibrozil on levels of lipoprotein[a] in type II hyperlipoproteinemic subjects. *J Lipid Res* 1996; 37(6):1298-1308.
1411. Jones PJ. Cholesterol-lowering action of plant sterols. *Curr Atheroscler Rep* 1999; 1(3):230-235.
1412. Jonsson B. Economics of drug treatment: for which patients is it costeffective to lower cholesterol? *Lancet* 2001; 358(9289):1251-1256.
1413. Jordan SC, Ho W, Ettenger R, Salusky IB, Fine RN. Plasma exchange improves the glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus in selected pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 1987; 1(3):276-280.
1414. Jorstad S, Smeby LC, Balstadt T, Wideroe TE, Osterud B. Effect of long-term plasmapheresis with single versus double membrane filtration. In: Smeby LC, Jorstad S, Wideroe TE, editors. *Immune and metabolic aspects of therapeutic blood purification systems*. Basel: Karger, 1985: 338-344.
1415. Jovin IS, Taborski U, Heidinger K, Muller-Berghaus G. Low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995; 346(8967):117-118.
1416. Jovin IS, Taborski U, Muller-Berghaus G. Comparing low-density lipoprotein apheresis procedures: difficulties and remedies. *J Clin Apheresis* 1996; 11(3):168-170.
1417. Jovin IS, Taborski U, Muller KD, Muller-Berghaus G. Improvement of myocardial perfusion after low-density lipoprotein apheresis treatment. *Eur Heart J* 1997; 18(3):531-532.
1418. Jovin IS, Taborski U, Muller-Berghaus G. Analysis of the long-term efficacy and selectivity of immunoabsorption columns for low density lipoprotein apheresis. *ASAIO J* 2000; 46(3):298-300.
1419. Jovin IS, Taborski U, Stehr A, Muller-Berghaus G. Lipid reductions by low-density lipoprotein apheresis: a comparison of three systems. *Metabolism* 2000; 49(11):1431-1433.
1420. Julius U, Lütthke K, Hanefeld M. Nutzen der Cholesterolsenkung für den Koronarpatienten. *ABS* 1993; 11:783-793.
1421. Julius U, Patzak A, Schaich M, Ehninger G, Kamin G. [Immune thrombocytopenia, anemia and leukopenia during pregnancy. Successful therapy with extracorporeal immunoabsorption]
Immunogene Thrombozytopenie, Anämie und Leukopenie während Schwangerschaft. Erfolgreiche Extrakorporaltherapie mit Immunadsorption. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122(8):220-224.
1422. 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(3):199-206.
1423. Julius U, Pietzsch J, Gromeier S, Schorr H, Herrmann W. Homocysteine levels in patients treated with lipid apheresis: effect of a vitamin therapy. *Eur J Clin Invest* 2001; 31(8):667-671.
1424. Julius U, Metzler W, Pietzsch J, Faßbender T, Klingel R. Intraindividual Comparison of Two Extracorporeal LDL Apheresis Methods: Lipidfiltration and HELP. 2001. Ref Type: Generic
1425. Jump DB, Clarke SD. Regulation of gene expression by dietary fat. *Annu Rev Nutr* 1999; 19:63-90.
1426. Jung F, Pindur G, Kiesewetter H. Plasma viscosity dependence on proteins and lipoproteins: results of the Aachen study. *Clin Hemorheol* 1992; 12:557-571.
1427. Jung F, Blasi U, Radtke H, Mrowietz C, Pindur G, Kiesewetter H et al. Platelet-apheresis-induced increase in platelet reactivity using different cell separators. *Infusionsther Transfusionsmed* 1995; 22(4):237-243.
1428. Jung F, Scharrer I. Cardiac and cerebral manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Hämostaseologie* 2001; 2:60-27-65/34.
1429. Junker R, Heinrich J, Ulbrich H, Schulte H, Schönfeldt R, Köhler E et al. Relationship between Plasma Viscosity and the Severity of Coronary Heart Disease. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 1998; 18:870-875.
1430. Kabisch A, Kroll H, Wedi B, Kiefel V, Pralle H, Mueller-Eckhardt C. Severe adverse effects of protein A immunoabsorption. *Lancet* 1994; 343(8889):116.
1431. Kaden J, Janisch W, Groth J, May G, Kaden K, Nitschke H et al. [Effect of plasmapheresis treatment on immunoglobulin and immune complex levels in patients following kidney transplantation]. *Z Urol Nephrol* 1984; 77(5):277-284.
1432. Kahaly G, Beyer J. Immunosuppressant therapy of thyroid eye disease. *Klin Wochenschr* 1988; 66(21):1049-1059.
1433. Kahaly G, Moncayo R, Stover C, Beyer J. Relationship of eye muscle antibodies with HLA phenotypes and thyroid-stimulating immunoglobulins in endocrine orbitopathy. *Res Exp Med (Berl)* 1991; 191(2):137-144.
1434. Kajinami K, Mabuchi H. [Familial hypercholesterolemia]. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu* 1998;(19 Pt 2):67-72.
1435. Kajinami K, Mabuchi H. Therapeutic effects of LDL apheresis in the prevention of atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10(5):401-406.
1436. Kalashnikova LA, Efremov EE, Nasonov EL, Aleksandrova EN, Kosheleva NM, Rshetniak TM. [Antibodies to low density oxidated lipoprotein and ischemic cerebrovascular disorders in young patients]. *Ter Arkh* 1998; 70(5):48-51.
1437. Kalinin NN. [Methods of plasmapheresis using blood fractionation devices]. *Sov Med* 1989;(8):40-45.

1438. Kalinin NN, Petrov MM, Petrova VJ. [Therapeutic plasmapheresis using a cell separator]. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1989; 116(2):177-182.
1439. Kalmann R, Mourits MP. Prevalence and management of elevated intraocular pressure in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(7):754-757.
1440. Kamanabroo D, Ulrich K, Grobe H, Assmann G. Plasma exchange in type II hypercholesterolemia. *Prog Clin Biol Res* 1988; 255:347-356.
1441. Kambic HE, Nose Y. Historical perspective on plasmapheresis [see comments]. *Ther Apher* 1997; 1(1):83-108.
1442. Kampik A. Einsatz extrakorporaler Behandlungsverfahren bei ausgewählten Augenerkrankungen von R. Brunner et al. *Ophthalmologe* 1999; 96:679-683.
1443. Kanai Y, Yamauaki Y, Kimura K, et al. Therapeutic plasmapheresis for the treatment of pregnant systemic lupus erythematoses patients with antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1998; 7(Suppl 1):114.
1444. Kandolf R, Ameis D, Kirschner P, Canu A, Hofschneider PH. In situ detection of enteroviral genomes in myocardial cells by nucleic acid hybridization: an approach to the diagnosis of viral heart disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84(17):6272-6276.
1445. Kanemitsu S, Tekekoshi N, Murakami E. Effects of LDL apheresis on restenosis after angioplasty. *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68:339-343.
1446. Kanemitsu S, Takekoshi N, Matsui S, Tsugawa H, Ohkubo S, Kitayama M et al. Short-term and long-term effects of low-density lipoprotein (LDL) apheresis on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): is lowering Lp(a) by LDL apheresis effective on restenosis after PTCA? *Ther Apher* 1998; 2(1):65-70.
1447. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979; 90(1):85-91.
1448. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP. Obesity, lipids, and glucose intolerance. The Framingham Study. *Am J Clin Nutr* 1979; 32(6):1238-1245.
1449. Kano M, Koizumi J, Jadhav A, Thompson GR. Plasma exchange and low density lipoprotein apheresis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arteriosclerosis* 1987; 7(3):256-261.
1450. Kanzaki J. Diagnostic criteria for acute profound deafness. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994; 514:7-8.
1451. Kao KJ, Mickel M, Braine HG, Davis K, Enright H, Gernsheimer T et al. White cell reduction in platelet concentrates and packed red cells by filtration: a multicenter clinical trial. The Trap Study Group. *Transfusion* 1995; 35(1):13-19.
1452. Kapadia SR, Nissen SE, Ziada KM, Rincon G, Crowe TD, Boparai N et al. Impact of lipid abnormalities in development and progression of transplant coronary disease: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(1):206-213.
1453. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange for the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis. *Ther Apher* 1997; 1(3):255-259.
1454. Kaplan AA. Therapeutic apheresis for renal disorders. *Ther Apher* 1999; 3(1):25-30.
1455. Kaplan AA. Complications and Management. In: Kaplan AA, editor. *A Practical guide to therapeutic apheresis*. Blackwell Science, 1999: 56-59.
1456. Kaplan AA. Therapeutic apheresis for renal disorders. *Ther Apher* 1999; 3(1):25-30.
1457. Kaplan AA. Therapeutic apheresis for cancer related hemolytic uremic syndrome. *Ther Apher* 2000; 4(3):201-206.
1458. Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(6):1126-1133.
1459. Kaplan J, Genyeva C, Secord E. Factor VIII inhibitors. Potential for prevention of inhibitor formation by immune tolerance. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(2):173-178.
1460. Karadogan I, Oezdogan M, Uendar L. Immunoadsorption apheresis in patients with immune-mediated diseases: A single center experience. *Turk J Haematol* 2001; 18(1):41-46.
1461. Kariakin AM, Kucher VV, Kirienko IV. [The pathogenetic and clinical grounds for the advantages of nondrug procedures in the preoperative preparation of patients with diffuse toxic goiter]. *Vestn Khir Im I I Grek* 1992; 148(5):216-220.
1462. Karlsmose B, Pedersen HB, Lauritzen T, Parving A. Audiometry in general practice: validation of a pragmatic pure-tone audiometry method. *Scand Audiol* 1998; 27(3):137-142.
1463. Karmansky I, Gruener N. Structure and possible biological roles of Lp(a). *Clin Biochem* 1994; 27(3):151-162.
1464. Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1985; 22:260f.
1465. Karpe F. Mechanisms of postprandial hyperlipidaemia--remnants and coronary artery disease. *Diabet Med* 1997; 14 Suppl 3:S60-S66.
1466. Karpov RS, Dudko VA, Shipulin VM, Kanskaia NV, Koshe'skaia OA, Stepanian NA et al. [The clinical instrumental evaluation of treatment efficacy in patients with concomitant atherosclerosis of the coronary, cerebral and peripheral arteries]. *Ter Arkh* 1991; 63(4):90-93.
1467. Karras JG, Wang Z, Huo L, Howard RG, Frank DA, Rothstein TL. Signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) is constitutively activated in normal, self-renewing B1 cells but only inducibly expressed in conventional B lymphocytes [see comments]. *J Exp Med* 1997; 185(6):1035-1042.
1468. Kashiwagi N, Hirata I, Kasukawa R. A role for granulocyte and monocyte apheresis in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Apher* 1998; 2(2):134-141.
1469. Kashyap ML, McGovern ME, Berra K, Guyton JR, Kwiterovich PO, Harper WL et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for pa-

- tients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002; 89(6):672-678.
1470. Kasper CK, Aledort L, Aronson D, Counts R, Edson JR, van Eys J et al. Proceedings: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 34(2):612.
1471. Kasper EK, Agema WR, Hutchins GM, Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients [see comments]. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(3):586-590.
1472. Kasprisin DO, Strauss RG, Ciavarella D, Gilcher RO, Kiproff DD, Klein HG et al. Management of metabolic and miscellaneous disorders. *J Clin Apheresis* 1993; 8(4):231-241.
1473. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätssicherungsvereinbarung gemäß § 135 Abs. 2 SGB V zur photodynamischen Therapie am Augenhintergrund. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 98((31-32)):C1653-C1655.
1474. Kassner U, Thomas HP, Steinhagen-Thiessen E. Lipoprotein(a): Epidemiologie und therapeutische Ansätze [Lipoprotein(a): epidemiology and therapeutic approaches]. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125(44):1337-1343.
1475. Katsume C, Abe Y, Horiuchi T, Matsubara S, Ueno M, Matsugane T et al. Cryogel studies for the optimization of cryofiltration (CF) therapy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 29:463-467.
1476. Katsuragi Y, Sugiura Y, Otsuji K, Kurihara K. Characteristics of phosphatidic acid-containing lipoproteins which selectively inhibit bitter taste: high affinity to frog tongue surface and hydrophobic model membranes. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1289(3):322-328.
1477. Kauppinen-Makelin R, Koivisto V, Virtanen KS, Taskinen MR, Miettinen T. [LDL apheresis—an effective treatment of homozygous familial hypercholesterolemia]. *Duodecim* 1990; 106(21):1465-1470.
1478. Kawai C, Yui Y, Hosoda S. [Large scale multicenter cooperative study for cardiovascular therapy (Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Drugs/Therapies, JMIC)--results and perspectives]. *Nippon Rinsho* 1994; 52(7):1937-1946.
1479. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999; 99(8):1091-1100.
1480. Kawamura A, Yonekawa M, Takahashi M, Meguro J, Yanagida N, Kurauchi N et al. Reduction of EDA(+) fibronectin and its clinical importance on cryofiltration. *Int J Artif Organs* 1994; 17(10):559-564.
1481. Kawanishi T, Kanai Y, Fujita S, et al. Effects of immunoabsorption therapy using immunoabsorbent PH-350 on patients with rheumatoid arthritis (comparison with double filtration plasmapheresis) (Abstract 40). *J Clin Apheresis* 1991; 6:174.
1482. Kawasaki Y, Suzuki J, Sike T, Isome M, Nozawa R, Suzuki S et al. [A pediatric case of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic (ANCA)-related crescentic glomerulonephritis associated with propylthiouracil treatment for Graves' disease]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1998; 40(8):612-617.
1483. Kawasuji M, Sakakibara N, Takemura H, Matsumoto Y, Mabuchi H, Watanabe Y. Coronary artery bypass grafting in familial hypercholesterolemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(2):364-369.
1484. Kawasuji M, Sakakibara N, Fujii S, Yasuda T, Watanabe Y. Coronary artery bypass surgery with arterial grafts in familial hypercholesterolemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119(5):1008-1013.
1485. Kay RM. Dietary fiber. *J Lipid Res* 1982; 23(2):221-242.
1486. Kaysen GA. Plasma composition in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1993; 13(5):347-359.
1487. Kaysen GA. Nonrenal complications of the nephrotic syndrome. *Annu Rev Med* 1994; 45:201-210.
1488. Kazerooni EA, Cascade PN, Gross BH. Transplanted lungs: nodules following transbronchial biopsy. *Radiology* 1995; 194(1):209-212.
1489. Kazimirov VG, Perlin DV, Shcherbakova EO, Prokopenko EI, Nesterenko IV. [Use of plasmapheresis in intensive therapy of acute steroid-resistant rejection reaction in renal transplants]. *Anesteziol Reanimatol* 1998;(6):62-65.
1490. Käbisch A, Kroll H, Wedi B, et al. Severe adverse effects of protein A immunoadsorption. *The Lancet* 1994; 343:116.
1491. Keane WF. Lipids and progressive renal failure. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108(14):420-424.
1492. Keck BM, Bennett LE, Fiol BS, Daily OP, Novick RJ, Hosenpud JD. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT International Registry for Thoracic Organ Transplantation. *Clin Transpl* 1998;39-52.
1493. Keller C, Zöllner N. Familiäre Hypercholesterinämien. *Hypercholesterinämien*. 1900: 146-164.
1494. Keller C, Hailer S, Demant T, Wolfram G, Zollner N. Effect of plasma exchange with and without concomitant drug treatment on lipids and lipoproteins in patients with familial hypercholesterolemia confirmed by tissue culture. *Atherosclerosis* 1985; 57(2-3):225-234.
1495. Keller C, Schmitz H, Theisen K, Zollner N. Regression of valvular aortic stenosis due to homozygous familial hypercholesterolemia following plasmapheresis. *Klin Wochenschr* 1986; 64(7):338-341.
1496. Keller C, Spengel FA. Changes of atherosclerosis of the carotid arteries due to severe familial hypercholesterolemia following long-term plasmapheresis, assessed by duplex scan. *Klin Wochenschr* 1988; 66(4):149-152.
1497. Keller C, Zollner N. Long-term plasmapheresis in the management of severe hypercholesterolemia. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:81-86.
1498. Keller C. LDL-apheresis: results of longterm treatment and vascular outcome. *Atherosclerosis* 1991; 86(1):1-8.
1499. Keller C, Grützmacher P, Bahr F, Schwarzbek A, Kroon AA, Kiral A. LDL-apheresis

- with dextran sulphate and anaphylactoid reactions to ACE inhibitors. *Lancet* 1993; 341(8836):60-61.
1500. Keller E, Beeser H, Peter HH, et al. Comparison of fresh frozen plasma with a standardized serum protein solution following therapeutic plasma exchange in patients with autoimmune disease: A prospective controlled clinical trial. *Ther Apher* 2000; 4(5):332-337.
1501. Keller F, Wagner K, Faber U, Scholle J, Neumayer HH, Maiga M et al. Elimination kinetics of plasma exchange. *Klin Wochenschr* 1983; 61(22):1115-1122.
1502. Keller H, Riesen WF. [The determination of apolipoproteins Apo A-I and Apo B. A comparative study of methods]. *Z Med Lab Diagn* 1990; 31(4):200-210.
1503. Kelly PT, Haponik EF. Goodpasture syndrome: molecular and clinical advances. *Medicine Baltimore* 1994; 73(4):171-185.
1504. Kelly W, Longson D, Smithard D, Fawcitt R, Wensley R, Noble J et al. An evaluation of plasma exchange for Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 18(5):485-493.
1505. Kendler DL, Lipka J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(2):197-201.
1506. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990; 65(13):903-908.
1507. Keogh AM, Valantine HA, Hunt SA, Schroeder JS, McIntosh N, Oyer PE et al. Impact of proximal or midvessel discrete coronary artery stenoses on survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11(5):892-901.
1508. Kerr PG, Chadban SJ, Atkins RC. Is there a role for plasma exchange in rapidly progressive glomerulonephritis? *Nephrol* 2001; 6(3):141-143.
1509. Kes P. Therapeutic plasma exchange in neurologic disorders. *Acta Med Croatica* 1997; 51(4-5):225-228.
1510. Kes P. Efficacy of therapeutic plasma exchange in specific renal disease. *Acta Med Croatica* 1998; 52(1):49-63.
1511. Kes P, Reiner Z. Extracorporeal treatment for refractory hyperlipidemia. *Acta Med Croatica* 1999; 53(2):83-92.
1512. Kessler CM, Ludlam CA. The treatment of acquired factor VIII inhibitors: worldwide experience with porcine factor VIII concentrate. International Acquired Hemophilia Study Group. *Semin Hematol* 1993; 30(2 Suppl 1):22-27.
1513. Ketter C, Zöllner N. Hypercholesterinämien. In: Schwandt P, Richter WO, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Stuttgart: Schattauer, 1996: 145-167.
1514. Kevy SV, Kim HC, Sink B, Smith J, Vamvakas EC, Weinstein R. Principles of apheresis technology. Tucson: ASFA, 1998.
1515. Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 1998; 80(6):912-918.
1516. Kfoury Baz EM, Mahfouz RA, Masri AF. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with rheumatoid arthritis treated by plasmapheresis. *Ther Apher* 1999; 3(4):314-316.
1517. Khalid BA, Ng ML. Thyroid eye disease-medical or surgical therapy? *Ann Acad Med Singapore* 1991; 20(2):273-276.
1518. Khan MA, Baseer A. Lipoprotein(a) status in coronary heart disease. *J Pak Med Assoc* 2000; 50(2):47-50.
1519. Khashimov K, Vorontsov VI, Kurdanov K, Kononov GA, Atakhanov S. [Effect of plasmapheresis on plasma hormone levels in patients with hereditary hypercholesterolemia]. *Biull Vsesoiuznogo Kardiolog Nauchn Tsentra AMN SSSR* 1986; 9(1):79-83.
1520. Khashimov K, Orekhov AN, Tertov VV, Kurdanov K, Pokrovskii SN. [Decreased lipid levels in arteriosclerotic plaques of the human aorta after LDL-apheresis (an in vitro study)]. *Kardiologiya* 1987; 27(11):102-105.
1521. Khoo JC, Drevon CA, Steinberg D. Dissociation of the lipid-enzyme complex of hormone-sensitive lipase using high density lipoprotein or apolipoprotein A-I. *Biochim Biophys Acta* 1980; 617(3):540-544.
1522. Kiesewetter H, Blume J, Jung F, Gerhards M, Spitzer S, Leipnitz G et al. [Bag plasmapheresis in patients with stage IIb peripheral arterial occlusive disease]. *Klin Wochenschr* 1988; 66(7):284-291.
1523. Kikkawa T. [Clinical study on therapeutic plasmapheresis--mechanism of its efficacy, indications, and clinical application. c. Therapy of familial hypercholesterolemia by plasmapheresis]. *Nippon Rinsho* 1984; 42(8):1866-1869.
1524. Kim H, Marcovina SM, Edwards KL, McKnight B, Bradley CM, McNeely MJ et al. Lipoprotein(a) as a risk factor for maternal cardiovascular disease mortality in kindreds with familial combined hyperlipidemia or familial hypertriglyceridemia. *Clin Genet* 2001; 60(3):188-197.
1525. Kim HC. Therapeutic pediatric apheresis. *J Clin Apheresis* 2000; 15(1-2):129-157.
1526. Kim SS, Kutsumi Y, Nakai T, Miyabo S. In vitro characterization of two types of LDL apheresis module and effect of repetitive LDL apheresis on plasma cholesterol levels and aortic atherosclerosis in heterozygous WHHL rabbits. *Jpn Circ J* 1991; 55(1):68-80.
1527. Kimberly RP, Lockshin MD, Sherman RL, McDougal JS, Inman RD, Christian CL. High-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981; 70(4):817-824.
1528. Kimoto K, Odaka M, Yuki N, Hirata K. [Complications with plasma exchange]. *Rinsho Shinkeigaku* 2000; 40(10):1044-1046.
1529. Kincaid-Smith P, Yeung CK. Focal and segmental proliferative glomerulonephritis, focal and segmental hyalinosis and sclerosis, and focal sclerosis in the adult. *Glomerulonephritis*. New York: Wiley and Sons, 1978: 231-245.

1530. Kincaid-Smith P, Dowling JP, Mathews DC. Atlas of Glomerular Disease. Morphological and Clinical Correlation. Sydney, Auckland etc.: ADIS Health Science Press, 1985.
1531. Kincaid JC. Apheresis in treatment of the inflammatory demyelinating peripheral neuropathies. *Ther Apher* 2002; 6(1):53-56.
1532. King GL, Szuma K. Pigment-epithelium-derived factor - a key coordinator of retinal neuronal and vascular functions. *N Engl J Med* 2000; 342:349-351.
1533. King ME, Breslow JL, Lees RS. Plasma-exchange therapy of homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1980; 302(26):1457-1459.
1534. Kinlay S, Dobson AJ, Heller RF, McElduff P, Alexander H, Dickeson J. Risk of primary and recurrent acute myocardial infarction from lipoprotein(a) in men and women. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(4):870-875.
1535. Kinoshita M, Aotsuka S, Funahashi T, Tani N, Yokohari R. Selective removal of anti-double-stranded DNA antibodies by immuno-adsorption with dextran sulphate in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1989; 48(10):856-860.
1536. Kiproff DD, Kwiatkowska BJ, Miller RG. Therapeutic apheresis in human immunodeficiency virus-related syndromes. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 1990;(57):184-197.
1537. Kiproff DD, Golden P, Røhe R, et al. Adverse reactions associated with mobile therapeutic apheresis: Analysis of 17,940 procedures. *J Clin Apheresis* 2001; 16(3):130-133.
1538. Kirchhof B, Kupsch S. Die altersabhängige Makuladegeneration
Kommentar zu dem Leserbrief von Kupsch S. *Deutsches Ärzteblatt* 2000;C1111 und A3274-C1115.
1539. Kirubakaran MG, Disney AP, Norman J, Pugsley DJ, Mathew TH. A controlled trial of plasmapheresis in the treatment of renal allograft rejection. *Transplantation* 1981; 32(2):164-165.
1540. Kishino B, Kikkawa T, Fushimi H. [Clinical study on therapeutic plasmapheresis--mechanism of its efficacy, indications, and the clinical application. *J. Endocrine diseases*]. *Nippon Rinsho* 1984; 42(8):1905-1907.
1541. Kisiel W, Fujikawa K. Enzymological aspects of blood coagulation. *Behring Inst Mitt* 1983;(73):29-42.
1542. Kitabatake A, Sato H, Hori M, Kamada T, Kubori S, Hoki N et al. Coronary atherosclerosis reduced in patients with familial hypercholesterolemia after intensive cholesterol lowering with low-density lipoprotein-apheresis: 1-year follow-up study. The Osaka LDL-Apheresis Multicenter Trial Group. *Clin Ther* 1994; 16(3):416-428.
1543. Kitamoto Y, Yuan X, Wu Q, McCourt DW, Sadler JE. Enterokinase, the initiator of intestinal digestion, is a mosaic protease composed of a distinctive assortment of domains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91(16):7588-7592.
1544. Kitamura Y, Yoshida T, Tsusaka N, Akizuki M, Handa M, Ikeda Y et al. [Case of EMO syndrome treated with plasma exchange]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1994; 83(2):308-310.
1545. Kitano Y, Thompson GR. Role of LDL apheresis in the management of hypercholesterolemia. *Transfus Sci* 1993; 14(3):269-280.
1546. Kitano Y, Thompson GR. The familial hypercholesterolemia regression study: a randomized comparison of therapeutic reduction of both low-density lipoprotein and lipoprotein(a) versus low-density lipoprotein alone. *Ther Apher* 1997; 1(2):187-190.
1547. Kitatani M, Mabuchi H, Ueda K. [Arteriosclerosis obliterans]. *Nippon Rinsho* 1993; 51(8):2160-2164.
1548. Kito Y, Takahashi J, Endo M, Agishi T, Kitamura S, Matsuda H et al. [The effect of LDL-apheresis on the long-term prognosis of hypercholesterolemic patients with coronary artery bypass grafts: a multicenter study]. *Kyobu Geka* 1993; 46(5):399-404.
1549. Kizaki Y, Ueki Y, Yoshida K, Yano M, Matsumoto K, Miyake S et al. Does the production of nitric oxide contribute to the early improvement after a single low-density lipoprotein apheresis in patients with peripheral arterial obstructive disease? *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10(6):341-349.
1550. Kjellberg BM, Segelmark M, Freiburghaus C. A comparative study between plasma exchange and immuno-adsorption on the removal of ANCA. *Abstract des 2nd International Congress of the International Society for Apheresis*. 104. 1999. Ref Type: Generic
1551. Klaver CC. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:653-658.
1552. Klaver CC, Assink JJ, van Leeuwen R, Wolfs RC, Vingerling JR, Stijnen T et al. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(10):2237-2241.
1553. Klein BEK, Klein R, Lee KE, Moore EL, Danforth L. Risk of incident age-related eye diseases in people with an affected sibling. The Beaver Dam Eye Study. *J Epidemiol* 2001;207-211.
1554. Klein HG, Balow JE, Dau PC, Hamburger MI, Leitman SF, Pineda AA et al. Clinical applications of therapeutic apheresis. Report of the Clinical Applications Committee, American Society for Apheresis. *J Clin Apheresis* 1986; 3(1):i-92.
1555. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(4):527-532.
1556. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med* 1989; 149(11):2427-2432.
1557. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 1992; 99:933-943.
1558. Klein R, Rowland ML, Harris MI. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy. *Ophthalmology* 1995; 102:371-381.
1559. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meurer SM. The five-year incidence and progres-

- sion of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study [see comments]. *Ophthalmol* 1997; 104(1):7-21.
1560. Kleinman S, Nichols M, Strauss F, Goldfinger D. Use of lymphoplasmapheresis or plasmapheresis in the management of acute renal allograft rejection. *J Clin Apheresis* 1982; 1(1):14-17.
1561. Klemm E, Altmann E, Lange O. [Rheologic problems of microcirculation and consequences of drug therapy for sudden deafness]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1983; 62(2):62-64.
1562. Klemm E, Schaarschmidt W. Epidemiologische Erhebungen zu Hörsturz. *HNO-Praxis* 1989;295-299.
1563. Kleophas W, Leschke M, Tschöpe D, Martin J, Schauseil S, Schottenfeld Y et al. Akute Wirkungen der extrakorporalen LDL-Cholesterin- und Fibrinogen-Elimination auf Blutrheologie und Mikrozirkulation [Acute effects of extracorporeal LDL cholesterol and fibrinogen elimination on blood rheology and microcirculation]. *Dtsch Med Wochenschr* 1990; 115(1):3-7.
1564. Kleyweg RP, van der Meche FG. Treatment related fluctuations in Guillain-Barre syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54(11):957-960.
1565. Kleyweg RP, van der Meche FG, Schmitz Pl. A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *Transfus Sci* 1994; 15(4):389-392.
1566. Kliachkin ML, Marchenko VB. [Immediate and long-term results of the use of plasmapheresis in obliterating atherosclerosis of the vessels of the lower limbs]. *Kardiologiia* 1990; 30(8):7-10.
1567. Kliachkin ML, Osipova OV, Marchenko VB, Shesterikov IN. [Mechanisms of the positive clinical effect of plasmapheresis for arteriosclerosis obliterans in the lower extremities]. *Kardiologiia* 1992; 32(2):68-72.
1568. Klingel R: Therapeutische Apherese - Interdisziplinäre Indikationen der ambulanten, stationären und intensivmedizinischen Therapie, Teil 2 (Publikationsorgan und Datum aus der dem Ausschuss zugeschickten Kopie nicht ersichtlich)
1569. Klingel R, Swartz M, Rabetoy G, Cheung A, Davis R, Fassbender C et al. Rheopheresis, a novel therapeutic option for age-related macular degeneration (AMD) - data of the Utah-trail Rheopherese, eine neue Therapieoption für die altersbezogene Makuladegeneration (AMD) - Daten der Utah-Studie Sitzungsberichte der 161. Versammlung des Vereins Rheinisch-Westfälischer Augenärzte. unknown 161, 131-133. 1999. Ref Type: Generic
1570. Klingel R, Fassbender C, Fassbender T, Erdtracht B, Berrouschot J. Rheopheresis: rheologic, functional, and structural aspects. *Ther Apher* 2000; 4(5):348-357.
1571. Klingel R, Fassbender C, Wahls W, Fell A, Engelmann K, Erdtracht B. Implementation of Rheopheresis into clinical practice - evidence based medicine and quality management. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2001; 24:119-120.
1572. Klingel R. Stellungnahme des Apherese Forschungsinstituts zu den Mitteilungen der Kommission zur Evaluation alternativer/Komplementärer Angebote in der Augenheilkunde. Arens BVA, et al., editors. 6-9-2001. Ref Type: Personal Communication
1573. Klinkmann H, Behm E, Ivanovich P. Removal of low density lipoproteins (LDL) from plasma: the state of the art. *Int J Artif Organs* 1989; 12(4):207-210.
1574. Klinkmann H. The prospects of apheresis in the 21st century by new adsorption technologies. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(S 6):97-98.
1575. Klippel JH. Apheresis. Biotechnology and the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1984; 27(10):1081-1085.
1576. Klippel JH. Is aggressive therapy effective for lupus? *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19(1):249-261.
1577. Klippel JH. Biologic Therapy for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343(22):1640-1641.
1578. Klose G. [Primary prevention of cardiovascular diseases by lowering lipids]. *Internist (Berl)* 1997; 38(6):615-616.
1579. Kloss TM, Haupt WF, Philipp T, Diener HC. Therapie des akuten Guillain-Barré-Syndroms. Eine nationale multizentrische Studie. *Nervenarzt* 1994; 65(12):881-883.
1580. Knisel W, Müller M, Besenthal I, Di Nicuolo A, Rebstock M, Risler T et al. Application of a new LDL apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in combination with an automatic column-regenerating unit and a blood cell separator. *J Clin Apheresis* 1991; 6(1):11-15.
1581. Knisel W, Di Nicuolo A, Pfohl M, Müller H, Risler T, Eggstein M et al. Different effects of two methods of low-density lipoprotein apheresis on the coagulation and fibrinolytic systems. *J Intern Med* 1993; 234(5):479-487.
1582. Knisel W, Pfohl M, Müller M, Besenthal I, Di Nicuolo A, Voelker W et al. Comparative long-term experience with immunoadsorption and dextran sulfate cellulose adsorption for extracorporeal elimination of low-density lipoproteins. *Clin Investig* 1994; 72(9):660-668.
1583. Knöbel P, Derfler K. Immunologisch bedingte hämatologische und hämostatische Erkrankungen, Vortrag auf der Symposium der MHH Klinische Immunoadsorption. 1-3-1997. Ref Type: Generic
1584. Knöbl P, Derfler K, Korninger L, Kapiotis S, Jäger U, Maier DT et al. Elimination of acquired factor VIII antibodies by extracorporeal antibody-based immunoadsorption (Ig-Therasorb). *Thromb Haemost* 1995; 74(4):1035-1038.
1585. Knöbl P, Derfler K. Extracorporeal immunoadsorption for the treatment of haemophilic patients with inhibitors to factor VIII or IX. *Vox Sang* 1999; 77 Suppl 1:57-64.
1586. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 333(10):621-627.

1587. Kobayashi J, Yoshida S. [LDL-adsorption therapy of familial hypercholesterolemia]. *Nippon Rinsho* 1992; 50 Suppl:382-387.
1588. Kobayashi S, Tamura N, Tsuda H, Mokuno C, Hashimoto H, Hirose S. Immunoabsorbent plasmapheresis for a patient with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(3):399-401.
1589. Kobayashi S, Fujishiro N, Sugiyama K. Systemic lupus erythematosus with sensorineural hearing loss and improvement after plasmapheresis using the double filtration method. *Intern Med* 1992; 31(6):778-781.
1590. Kobayashi S. LDL-Apheresis for diabetic nephropathy: a possible new tool. *Nephron* 1998; 79(4):505-506.
1591. Kobayashi T, Yokoyama I, Nagasaka T, Liu D, Kato T, Tokoro T et al. Comparative study of antibody removal before pig-to-baboon and human ABO-incompatible renal transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32(5):1097.
1592. Kobayashi T, Yokoyama I, Morozumi K, Nagasaka T, Hayashi S, Uchida K et al. Comparative study of the efficacy of removal of anti-ABO and anti-gal antibodies by double filtration plasmapheresis. *Xenotransplantation* 2000; 7(2):101-108.
1593. Kobelt G, Eberhardt K, Jonsson L, Jonsson B. Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis Rheum* 1999; 42(2):347-356.
1594. Koch F, Fischer I, Hattenbach LO, Gumbel H, Hofstetter HJ, Schölzel-Klatt A et al. Rheopheresis for age-related macular degeneration. *Kidney Blood Press Res* 2001; 24:415-418.
1595. Koch KM, Risler T. Glomeruläre Erkrankungen. *Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin*. München: Urban & Fischer, 2001.
1596. Kochinke F, Baeyer HV, Schwaner I, Schwerdtfeger R. Comparison of plasma-fractionation filters and filtration techniques in the clinical practice of LDL-apheresis. *ASAIO Trans* 1986; 32(1):388-391.
1597. Kodama M, Hanasawa K, Tani T. Blood purification for critical care medicine: endotoxin adsorption. *Ther Apher* 1997; 1(3):224-227.
1598. Kodama M. Japanese Society for Apheresis Annual Meeting: Present, past, and future of therapeutic apheresis. *Ther Apher* 1999; 3(4):279.
1599. Koegh A, Simon L, Spatt P, et al. Hyperlipidemia after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988; 7:171.
1600. Koenig W, Ditschuneit HH, Hehr R, Grunewald RW, Ernst E, Hombach V. Blood rheology after LDL apheresis using dextran sulfate cellulose absorption—a case report. *Angiology* 1992; 43(7):606-609.
1601. Koga N, Kohchi K, Okazaki H, Ueda O, Nishida H, Maw PR et al. Clinical effects and new evaluation trials of plasmapheresis for FH—computed quantitative coronary angiography and MRI changes in Achilles tendon. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:189-192.
1602. Koga N, Satoh T, Watanabe K, Kohchi K, Iwata Y, Minami H. LDL-apheresis and improvement in the coronary atherosclerosis of familial hypercholesterolemia—correlation of computerized quantitative coronary angiography with autopsy findings. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991; 19(1):37-52.
1603. Koga N, Iwata Y. Pathological and angiographic regression of coronary atherosclerosis by LDL-apheresis in a patient with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1991; 90(1):9-21.
1604. Koga N, Iwata Y, Yamamoto A. Angiographic and pathological studies on regression of coronary atherosclerosis of FH patients who received LDL-apheresis treatment. *Artif Organs* 1992; 16(2):171-176.
1605. Koga N, Nagano T, Sato T, Kagasawa K. Anaphylactoid reactions and bradykinin generation in patients treated with LDL-apheresis and an ACE inhibitor. *ASAIO J* 1993; 39(3):M288-M291.
1606. Koga N. The retardation of progression, stabilization, and regression of coronary and carotid atherosclerosis by low-density lipoprotein apheresis in patients with familial hypercholesterolemia. *Ther Apher* 1997; 1(3):260-270.
1607. Koga N. Efficacy and safety measures for low density lipoprotein apheresis treatment using dextran sulfate cellulose columns. *Ther Apher* 1999; 3(2):155-160.
1608. Koga N, Watanabe K, Kurashige Y, Sato T, Hiroki T. Long-term effects of LDL apheresis on carotid arterial atherosclerosis in familial hypercholesterolemia patients. *J Intern Med* 1999; 246(1):35-43.
1609. Koga N. Effects of low-density lipoprotein apheresis on coronary and carotid atherosclerosis and diabetic scleredema in patients with severe hypercholesterolemia. *Ther Apher* 2001; 5(4):244-251.
1610. Koga N. The role of low-density lipoprotein apheresis in the treatment of hypercholesterolemia and arteriosclerosis. *Ther Apher* 2001; 5(4):219.
1611. Koizumi J, Koizumi I, Uno Y, Inazu A, Kajinami K, Haraki T et al. Reduction of lipoprotein(a) by LDL-apheresis using a dextran sulfate cellulose column in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1993; 100(1):65-74.
1612. Kojima S, Shiba M, Nomura S, Kimura G, Tsushima M, Kuramochi M et al. Evaluation of albumin loss during low-density lipoprotein apheresis. *ASAIO Trans* 1990; 36(4):830-833.
1613. Kojima S, Harada-Shiba M, Nomura S, Kimura G, Tsushima M, Kuramochi M et al. Effect of nafamostat mesilate on bradykinin generation during low-density lipoprotein apheresis using a dextran sulfate cellulose column. *ASAIO Trans* 1991; 37(4):644-648.
1614. Kojima S, Harada-Shiba M, Toyota Y, Kimura G, Tsushima M, Kuramochi M et al. Changes in coagulation factors by passage through a dextran sulfate cellulose column during low-density lipoprotein apheresis. *Int J Artif Organs* 1992; 15(3):185-190.
1615. Kojima S, Toyota Y, Shiba M, Tsushima M, Matsuoka H, Yamamoto A. Different apheresis methods in the treatment of hypercholesterolemia in primary biliary cirrhosis: a case report. *Artif Organs* 1995; 19(9):938-941.

1616. Kojima S, Shiba M, Kuramochi M, Yamamoto A. Effect of nafamostat mesilate on bradykinin generation and hemodynamics during LDL apheresis. *Artif Organs* 1995; 19(2):135-139.
1617. Kojima S, Ogi M, Yoshitomi Y, Kuramochi M, Ikeda J, Naganawa M et al. Changes in bradykinin and prostaglandins plasma levels during dextran-sulfate low-density-lipoprotein apheresis. *Int J Artif Organs* 1997; 20(3):178-183.
1618. Kojima S, Ogi M, Sugi T, Matsumoto Y, Yoshitomi Y, Kuramochi M. Changes in plasma levels of nitric oxide derivative during low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher* 1997; 1(4):356-361.
1619. Kojima S, Harada-Shiba M, Yamamoto A. Plasma constituents other than low-density lipoprotein adsorbed by dextran-sulfate column. *Ther Apher* 1997; 1(4):309-313.
1620. Kojima S, Yoshitomi Y, Sugi T, Matsumoto Y, Yano M, Kuramochi M. Changes in plasma levels of cyclic nucleotides during low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher* 1998; 2(4):263-267.
1621. Kojima S, Yoshitomi Y, Saotome M, Tanaka K, Shida M, Kuramochi M. Effects of losartan on low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher* 1999; 3(4):303-306.
1622. Kojima S, Shida M, Tanaka K, Takano H, Yokoyama H, Kuramochi M. Acute changes in plasma levels of hepatocyte growth factor during low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher* 2001; 5(1):2-6.
1623. Kojima S, Shida M, Takano H, Inami S, Yodogawa K, Yokoyama H et al. Effects of losartan on blood pressure and humoral factors in a patient who suffered from anaphylactoid reactions when treated with ACE inhibitors during LDL apheresis. *Hypertens Res* 2001; 24(5):595-598.
1624. Kojima S. Low-density lipoprotein apheresis and changes in plasma components. *Ther Apher* 2001; 5(4):232-238.
1625. Kokawa T, Enjyoji K, Kumeda K, Kamikubo Y, Harada-Shiba M, Koh H et al. Measurement of the free form of TFPI antigen in hyperlipidemia. Relationship between free and endothelial cell-associated forms of TFPI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(6):802-808.
1626. Koll RA. Ig-therasorb immunoadsorption for selective removal of human immunoglobulins in diseases associated with pathogenic antibodies of all classes and IgG subclasses, immune complexes, and fragments of immunoglobulins. *Ther Apher* 1998; 2(2):147-152.
1627. Koll RA. LDL-Therasorb immunoadsorption for the treatment of severe hypercholesterolemia refractory to conventional therapy. *Ther Apher* 1998; 2(2):142-146.
1628. Koll RA, Klinkmann J, Richter WO. RheoSorb: a specific adsorber for fibrinogen elimination in clinical situations with impaired rheology. *Artif Organs* 2002; 26(2):145-151.
1629. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16(5):285-292.
1630. Komura T, Takahara K, Sugano M, Fujinishi A, Tasaki H, Nakashima Y et al. Effect of LDL-apheresis on the pharmacokinetics of the lipophilic antilipidemic agent probucol. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1997; 22(3):201-206.
1631. Kong DL, Chen CZ, Lin EF, Yu YT. Clinical trials of type I and in vitro studies of type II immunoadsorbents for systemic lupus erythematosus therapy. *Artif Organs* 1998; 22(8):644-650.
1632. Kong DL, Schuett W, Boeden HF, Kunkel S, Holtz M, Matic G et al. Development of a DNA immunoadsorbent: coupling DNA on sepharose 4FF by an efficient activation method. *Artif Organs* 2000; 24(11):845-851.
1633. Kongshaug M, Moan J, Cheng LS, Garbo GM, Kolboe S, Morgan AR et al. Binding of drugs to human plasma proteins, exemplified by Sn(IV)-etiopurpurin dichloride delivered in cremophor and DMSO. *Int J Biochem* 1993; 25(5):739-760.
1634. Kongshaug M, Moan J, Cheng LS, Morgan AR. Binding of etiopurpurin to human plasma proteins. Delivery in cremophor EL and dimethyl sulphoxide. III. *Int J Biochem Cell Biol* 1995; 27(5):481-492.
1635. Kongshaug M, Cheng LS, Moan J, Morgan AR. Binding of etiopurpurin and tin-coordinated etiopurpurin to human plasma proteins. Delivery in cremophore EL and dimethyl sulfoxide (paper II). *Int J Biochem Cell Biol* 1995; 27(1):71-87.
1636. Konno S, Feki GT, Yoshida A, Fujio N, Goger DG, Buzney SM. Retinal blood flow changes in type I diabetes. A long-term follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37(6):1140-1148.
1637. Konovalov GA, Vedernikov AV, Sitina VK, Kurdanov K, Kukharchuk VV. [Methodology of plasmapheresis in the treatment of patients with hereditary hypercholesterolemia]. *Kardiologija* 1986; 26(10):42-44.
1638. Konovalov GA, Kukharchuk VV, Sinitsin VV, Trakht IN, Adamova II. [Apheresis of low-density lipids in the treatment of hereditary hypercholesterolemia]. *Vutr Boles* 1989; 28(4):133-136.
1639. Konovalov GA, Osipov SG, Kushebaeva AE, Nasonov EL, Kukharchuk VV. [The effect of plasmapheresis and the plasmadsorption and immunosorption of low-density lipoproteins on the humoral immunity function of patients with hereditary hypercholesterolemia]. *Ter Arkh* 1990; 62(1):39-42.
1640. Konovalov GA. [Extracorporeal methods for low-density lipoprotein apheresis in treating patients with severe forms of hereditary hypercholesterolemia. A review]. *Ter Arkh* 1991; 63(10):111-119.
1641. Konovalov GA, Pokrovskii SN, Trakht IN, Bokchubaev E, Volkova EI, Kukharchuk VV. [The plasmoidimmunoadsorption of low-density lipoproteins in the treatment of patients with hereditary hypercholesterolemia]. *Ter Arkh* 1991; 63(7):65-70.
1642. Koo AP. Therapeutic apheresis in autoimmune and rheumatic diseases. *J Clin Apheresis* 2000; 15(1-2):18-27.
1643. Kopprasch S, Julius U, Gromeier S, Kuhne H, Graessler J. Distinct effects of LDL apheresis by hemoperfusion (DALI) and heparin-induced extracorporeal precipitation (HELP) on leukocyte respiratory burst

- activity of patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Apheresis* 2000; 15(4):249-255.
1644. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23(6):773-783.
1645. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis* 2000; 35(5):904-914.
1646. Koren E, Koscec M, Laughlin LO, Lane DM. Extracorporeal Heparin-induced Low Density Lipoprotein Precipitation (H.E.L.P.) Increases Cholesterol Unloading Capacity of Human Serum. *Arteriosclerosis* 1990; 10:838a.
1647. Koren E, Armstrong V, Mueller G, Wilson PR, Schuff-Werner P, Thiery J 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.
1648. Koriakova NN, Rozhdestvenskaia ED, Zbozkazov VB. [The evaluation of the efficacy of hemosorption and plasmapheresis in IHD complicated by chronic heart failure]. *Ter Arkh* 1996; 68(5):71-73.
1649. Korinthenberg R, Sauer M. [Guillain-Barre syndrome in childhood. Characteristic course and therapeutic possibilities]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1992; 140(11):792-798.
1650. Korinthenberg R, Monting JS. Natural history and treatment effects in Guillain-Barre syndrome: a multicentre study. *Arch Dis Child* 1996; 74(4):281-287.
1651. Korinthenberg R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children and their response to treatment. *Neuropediatrics* 1999; 30(4):190-196.
1652. Korte GE, Perlman JI, Pollack A. Regeneration of mammalian retinal pigment epithelium. *Int Rev Cytol* 1994; 152:223-263.
1653. Koski CL. Humoral mechanisms in immune neuropathies. *Neurol Clin* 1992; 10(3):629-649.
1654. Kost C, Benner K, Stockmann A, Linder D, Preissner KT. limited plasmin proteolysis of vitronectin - characterization of the adhesion protein as morpho-regulatory and angiostatin-binding factor. *Eur J Biochem* 1996; 236:682-688.
1655. Kostner G, el Eisch IA. [The binding of thyroid hormones to human serum lipoproteins]. *Z Klin Chem Klin Biochem* 1970; 8(1):60-64.
1656. Kostner GM. The influence of various lipoproteins and apolipoproteins on the in vitro esterification of cholesterol in human serum by the enzyme lecithin:cholesterol acyltransferase. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1978; 150:66-71.
1657. Kostner GM, Steinmetz A. Standardization of Lp(a) measurements. *Clin Genet* 1997; 52(5):393-397.
1658. Kostner K, Banyai S, Jansen M, Khoschorur G, Horl WH, Maurer G et al. Low density lipoprotein immunoadsorption does not increase plasma lipid peroxidation products in vivo. *Clin Chim Acta* 1999; 288(1-2):21-30.
1659. Kostner KM. [Radical therapy of refractory hyperlipidemia: extracorporeal cholesterol elimination]. *Wien Med Wochenschr* 1994; 144(12-13):333-335.
1660. Kostner KM, Jansen M, Maurer G, Derfler K. LDL-apheresis significantly reduces urinary apo(a) excretion. *Eur J Clin Invest* 1997; 27(1):93-95.
1661. Kostner KM, Kostner GM. [Lowering cholesterol 1998. Cholesterol synthesis inhibitors compared]. *Wien Klin Wochenschr* 1998; 110(18):625-630.
1662. Kostner KM. [Aggressive therapy and combination therapy in severe hyperlipidemia]. *Wien Med Wochenschr* 1999; 149(5-6):146-148.
1663. Kottke BA, Pineda AA, Case MT, Orsuzar AM, Brzys KA. Hypercholesterolemia and atherosclerosis: present and future therapy including LDL-apheresis. *J Clin Apheresis* 1988; 4(1):35-46.
1664. Kottke BA. Problems in the measurement of Lp(a) (millimoles per liter versus milligrams percent). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(5):1584-1585.
1665. Kowal P, Walz M, Walz B, Lechner H. The influence of the H.E.L.P. System on Yield Shear Stress in Vascular Disease. *Clin Hemorheology* 1993; 13:701-706.
1666. Köhler E, Hertel G, Janzen RWC, Kunze K. Myasthenia gravis. State of the Art Symposium. *Aktuelle Neurologie* 1998; 25(Suppl 2):S21-S80.
1667. Köhler W, Bucka C, Hertel G. Immunoadsorption bei Myasthenia gravis. *Akt neurol* 1998; 25:S57-S61.
1668. Köhler W, et al. Immunoadsorption versus plasmaexchange. A randomised clinical trial in myasthenia gravis. *Kidney Blood Press Res* 2000; 23:214-347 (279).
1669. Köhler W, Sieb JP. Myasthenia gravis. Bremen: UNI-MED Verlag, 2000.
1670. Kraft HG, Lingenhel A, Raal FJ, Hohenegger M, Utermann G. Lipoprotein(a) in homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(2):522-528.
1671. Kravitz M, Warden GD, Sullivan JJ, Saffle JR. A randomized trial of plasma exchange in the treatment of burn shock. *J Burn Care Rehabil* 1989; 10(1):17-26.
1672. Krebs A, Zellner D, Bruan N, Mertz A, Hanel KD, Samwer KF et al. Multicentre comparison of 5 methods for long-term lipid apheresis between years 1986 to 2001 in 20 patients. Abstracts at the Joint scientific meeting. *Kidney Blood Press Res* 2001; 25:213-440.
1673. Kresse S, Marx M, et al. Long term immunoadsorption intermittent immunoadsorption (IA) - safe and effective outpatient treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathie (CIPD). *Kidney Blood Press Res* 2000; 23(114):214-347 (259).
1674. Kreuz W, Becker S, Lenz E, Martinez S, I, Escuriola EC, Funk M et al. Factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A: epidemiology of inhibitor development and induction of immune tolerance for factor VIII. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21(4):382-389.

1675. Kreuz W, Mentzer D, Auerswald G, Becker S, et al. Successful immunotolerance therapy of factor VIII inhibitor in children after changing from high to intermediate purity factor VIII concentrate. *Haemophilia* 1996; 2(S 1):19.
1676. Kriaa F, Rousseau P, Hiesse C, Farahmand H, Brocard JF, Rieu P et al. Anti-HLA antibodies depletion on protein A-sepharose columns in hyperimmunized patients awaiting renal transplantation. *Ann Med Interne (Paris)* 1992; 143 Suppl 1:39-42.
1677. Kriaa F, Hiesse C, Farahmand H, Bismuth A, Charpentier B. [Immunoabsorption of anti-HLA antibodies on protein A-sepharose columns in hyperimmunized recipients waiting for transplantation]. *Ann Med Interne (Paris)* 1994; 145(5):324-327.
1678. Kriaa F, Laurian Y, Hiesse C, Tchernia G, Charpentier B. Five year experience with protein A immunoabsorption in patients with allo/auto-antibodies (anti-HLA antibodies, autoimmune bleeding disorders) and transplant patients with relapsing focal glomerular sclerosis. *Transplant Proc* 1995; 27(1):1031-1032.
1679. Kriaa F, Laurian Y, Hiesse C, Tchernia G, Charpentier B. Five years' experience at one centre with protein A immunoabsorption in patients with deleterious allo/autoantibodies (anti-HLA antibodies, autoimmune bleeding disorders) and post-transplant patients relapsing with focal glomerular sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 Suppl 6:108-110.
1680. Krieger MS, Schiller G, Berenson JR, Stewart K, Noga SJ, Ballester O et al. Collection of peripheral blood progenitor cells (PBPC) based on a rising WBC and platelet count significantly increases the number of CD34+ cells. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(1):25-28.
1681. Kriss JP. Treatment of exophthalmos and pretibial myxoedema with plasmapheresis. *Br Med J* 1979; 1(6171):1149-1150.
1682. Kritharides L, Jessup W, Gifford J, Dean RT. A method for defining the stages of low-density lipoprotein oxidation by the separation of cholesterol- and cholesteryl ester-oxidation products using HPLC. *Anal Biochem* 1993; 213(1):79-89.
1683. Kritz H, Sinzinger H. Atherosclerotic lesions in humans--plaque stabilization and regression. *Wien Klin Wochenschr* 1995; 107(18):555-566.
1684. Kroger N, Zeller W, Hassan HT, Kruger W, Renges H, Hummel K et al. Successful mobilization of peripheral blood stem cells in heavily pretreated myeloma patients with G-CSF alone. *Ann Hematol* 1998; 76(6):257-262.
1685. Kroger N, Renges H, Kruger W, Gutensohn K, Loliger C, Carrero I et al. A randomized comparison of once versus twice daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. *Br J Haematol* 2000; 111(3):761-765.
1686. Krone W, Müller-Wieland D. Lipidstoffwechsel. *Thiemes Innere Medizin - TIM*. Stuttgart; New-York: 1999: 322-334.
1687. Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(1):1-25.
1688. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, Trenkwalder E, Santer P, Oberhollenzer F et al. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1999; 100(11):1154-1160.
1689. Kronenberg J, Almagor M, Bendet E, Kushnir D. Vasoactive therapy versus placebo in the treatment of sudden hearing loss: a double-blind clinical study. *Laryngoscope* 1992; 102(1):65-68.
1690. Kroon AA, Mol MJ, Stalenhoef AF. ACE inhibitors and LDL-apheresis with dextran sulphate adsorption. *Lancet* 1992; 340(8833):1476.
1691. Kroon AA, Swinkels DW, van Dongen PW, Stalenhoef AF. Pregnancy in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia treated with long-term low-density lipoprotein apheresis. *Metabolism* 1994; 43(9):1164-1170.
1692. Kroon AA, van Asten WN, Stalenhoef AF. Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1996; 125(12):945-954.
1693. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der WT, Uijen GJ, Reiber JH, Brusckhe AV et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93(10):1826-1835.
1694. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der WT, van Asten W, Stalenhoef AF. The LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). *Jpn J Apheresis* 1997; 16(1):69-71.
1695. Kroon AA, Demacker PN, Kleinvelde HA, Stalenhoef AF. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Effects on chemical composition and LDL-oxidizability. *Atherosclerosis* 1999; 147(1):105-113.
1696. Kroon PA. Cholesterol and atherosclerosis. *Aust N Z J Med* 1997; 27(4):492-496.
1697. Krott R, Heimann K. Altersabhängige Makuladegeneration. *Deutsches Ärzteblatt* 1996; 93(16):A-1039-A-1042.
1698. Krsnak J. Immunoabsorption column treatment for refractory ITP. *ANNA J* 1994; 21(4):198-199.
1699. Kruger K, Schattenkirchner M. [Pathogenetically oriented therapy approaches in the treatment of chronic polyarthritis]. *Internist (Berl)* 1989; 30(10):656-663.
1700. Krumdieck R, Shaw DR, Huang ST, Poon MC, Rustagi PK. Hemorrhagic disorder due to an isoniazid-associated acquired factor XIII inhibitor in a patient with Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Med* 1991; 90(5):639-645.
1701. Krumpaszký HG, Klauß V. Erblindungsur-sachen in Bayern. Auswertung einer repräsentativen Stichprobe der Blindengeldempfänger in Oberbayern. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 200:142-146.
1702. Krumpaszký HG, Klauß V. Epidemiology of blindness and eye disease. *Ophthalmologica* 1996; 210(1):1-84.

1703. Krumpaszyk HG, Dietz K, Mickler A, Selbmann HK. Mortality in blind subjects. *Karger AG Basel* 1999; 213:48-53.
1704. Kubo T, Matsunaga T, Asai H, Kawamoto K, Kusakari J, Nomura Y et al. Efficacy of defibrinogenation and steroid therapies on sudden deafness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114(6):649-652.
1705. Kuhl H, Marz W, Jung-Hoffmann C, Weber J, Siekmeier R, Gross W. Effect on lipid metabolism of a biphasic desogestrel-containing oral contraceptive: divergent changes in apolipoprotein B and E and transitory decrease in Lp(a) levels. *Contraception* 1993; 47(1):69-83.
1706. Kuhl U, Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP. Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart* 1996; 75(3):295-300.
1707. Kukharchuk VV, Konovalov GA, Kurdanov K, Perova NV, Vedernikov AI. [Experiences using long-term (4-12 months) plasmapheresis in patients with hereditary hypercholesterolemia]. *Kardiologija* 1986; 26(10):19-23.
1708. Kukharchuk VV, Arabidze GG. [Use of various extracorporeal methods of treatment in cardiology]. *Kardiologija* 1986; 26(10):7-11.
1709. Kukharchuk VV. [Plasmapheresis and immunosorption in cardiology]. *Ter Arkh* 1994; 66(9):71-72.
1710. Kulakov GP, Kukharchuk VV, Konovalov GA, Barsukov I, Semavin IE. [A method of plasmapheresis in patients with hereditary hypercholesterolemia]. *Ter Arkh* 1985; 57(7):107-108.
1711. Kulinski W, Cholewa M, Rybak T, Woloszczak J, Szulecka I. [Guillain-Barre syndrome with an especially severe course]. *Neurol Neurochir Pol* 1997; 31(1):155-160.
1712. Kulkarni R, Aledort LM, Berntorp E, Brackman HH, Brown D, Cohen AR et al. Therapeutic choices for patients with thrombophilia and high-titer inhibitors. *Am J Hematol* 2001; 67(4):240-246.
1713. Kullich W, Machreich K. [The significance of lipoprotein(a) in assessment of risk for atherosclerosis]. *Wien Med Wochenschr* 1994; 144(17):407-411.
1714. Kullich W, Machreich K. Die Bedeutung von Lipoprotein(a) bei der Beurteilung des Atheroskleroserisikos. *Wien Med Wochenschr* 1994; 144(17):408-411.
1715. Kullo IJ, Gau GT, Tajik AJ. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(4):369-380.
1716. Kulschar R, Engelmann B, Bräutigam C, Duhm J, Thiery J, Richter WO. Fast Transmission of Alterations in Plasma Phosphatidylcholine/Sphingomyelin ratio and Lyso Phosphatidylcholine Levels into Changes of Red Blood Cell Membrane Phospholipid Composition after Low Density Lipoprotein Apheresis. *Eur J Clin Invest* 1995; 25:258-265.
1717. Kumar V, Krasny S, Beutner EH. Specificity of the Crithidia luciliae method for detecting anti-DNA antibodies. Effect of absorption for lipoproteins. *Immunol Invest* 1985; 14(3):199-210.
1718. Kumazawa K, Sobue G, Okamoto H, Yuasa K, Mitsuma T. [Two cases of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) associated with Graves' disease]. *Rinsho Shinkeigaku* 1991; 31(7):768-771.
1719. Kumazawa K, Sobue G, Yamamoto K, Kitano M, Nakamura S, Kato K et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; different beneficial effects and their correlation to the clinical features. *Intern Med* 1995; 34(6):537-541.
1720. Kumazawa K, Yuasa N, Mitsuma T, Nagamatsu M, Sobue G. [Double filtration plasmapheresis (DFPP) in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)]. *Rinsho Shinkeigaku* 1998; 38(8):719-723.
1721. Kunkel JF, Sarode R, Verba M, Yomtovian R. Heparin-induced coagulopathy associated with staphylococcal protein A immunoadsorption treatment columns: an in vitro and in vivo analysis. *Transfusion* 2000; 40(6):697-701.
1722. Kunkel S, Holtz M, Grossjohann B, Schuett W, Klinkmann H, Kong D et al. Selective removal of circulating immune complexes from patient plasma. *Artif Organs* 2002; 26(2):124-132.
1723. Kunz K, Kuppermann M, Bowe T, Williamson A, Mazonson P. Protein A immunoadsorption column versus splenectomy in the treatment of steroid-resistant immune thrombocytopenic purpura. A cost-effectiveness analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; 12(3):436-449.
1724. Kupin WL, Venkat KK, Hayashi H, Mozes MF, Oh HK, Watt R. Removal of lymphocytotoxic antibodies by pretransplant immunoadsorption therapy in highly sensitized renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51(2):324-329.
1725. Kupsch S. Geringere Prävalenz. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 97(48-A):3273-3274.
1726. Kurekci AE, Kiss JE, Koehler M. Mobilization of peripheral blood progenitor cells using 16 versus 10 mg/kg/d G-CSF in children with malignancies. *Pediatr Transplant* 1998; 2(2):160-164.
1727. Kuruvila KC, Raman G, Shah BG, Krishnaswamy PR. Pretransplant plasmapheresis in the prevention of acute renal graft rejection. *J Assoc Physicians India* 1982; 30(3):127-128.
1728. Kutsuki H, Takata S, Yamamoto K, Tani N. Therapeutic selective adsorption of anti-DNA antibody using dextran sulfate cellulose column (Selesorb) for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ther Apher* 1998; 2(1):18-24.
1729. Kutsumi Y, Nakanishi S. [Long-term effects of repetitive plasmapheresis on coronary arterial feature of familial hypercholesterolemia]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1986; 75(3):347-351.
1730. Kutsumi Y, Tada H, Iwamuro A, Kabuto H. Is low density lipoprotein apheresis effective for coronary artery disease? *ASAIO J* 1998; 44(5):M666-M669.
1731. Kuwabara S, Nakajima M, Moroo I, Hirayama K. [Double filtration and immunoadsorption plasmapheresis in Guillain-Barre syndrome]. *Rinsho Shinkeigaku* 1996; 36(2):289-292.

1732. Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, Hattori T, Oda S, Koga M et al. Intravenous immunoglobulin therapy for Guillain-Barre syndrome with IgG anti-GM1 antibody. *Muscle Nerve* 2001; 24(1):54-58.
1733. Kuzuya N, DeGroot LJ. Effect of plasmapheresis and steroid treatment on thyrotropin binding inhibitory immunoglobulins in a patient with exophthalmos and a patient with pretibial myxedema. *J Endocrinol Invest* 1982; 5(6):373-378.
1734. Kühl U, Seeberg B, Schultheiss HP, Strauer BE. Immunohistological characterization of infiltrating lymphocytes in biopsies of patients with clinically suspected dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1994; 15:62-66.
1735. Kwiterovich PO. Dyslipoproteinämien bei Kindern und Jugendlichen. In: Schwandt P, Richter WO, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Stuttgart: Schattauer, 1996: 425-443.
1736. Kyogoku M, Kasukawa R. Clinical and basic studies on the G-1 column, a new extracorporeal therapeutic device effective in controlling rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 1998; 47 Suppl 3:S166-S176.
1737. L'Abbate A, Paciucci A, Bartolomeo F, Misefari V, Nobile F, Cerrai T et al. Selective removal of plasma cryoglobulins in cryoglobulinaemia. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1977; 14:486-494.
1738. Labarrere CA, Pitts D, Halbrook H, Faulk WP. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and fibrin as indexes of clinical course in cardiac allograft recipients. An immunocytochemical study. *Circulation* 1994; 89(4):1599-1608.
1739. Labarrere CA, Pitts D, Nelson DR, Faulk WP. Vascular tissue plasminogen activator and the development of coronary artery disease in heart-transplant recipients. *N Engl J Med* 1995; 333(17):1111-1116.
1740. Labarrere CA. Relationship of fibrin deposition in microvasculature to outcomes in cardiac transplantation. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14(2):133-139.
1741. Labarrere CA, Nelson DR, Park JW. Pathologic markers of allograft arteriopathy: insight into the pathophysiology of cardiac allograft chronic rejection. *Current Opinion in Cardiology* 2001; 16:110-117.
1742. Lachin JM, Lan SP. Termination of a clinical trial with no treatment group difference: the Lupus Nephritis Collaborative Study. *Control Clin Trials* 1992; 13(1):62-79.
1743. Lacki JK. Management of the patient with severe refractory rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2000; 13:425-435.
1744. Lacki L. [Management in bleedings in children with hemophilia] Postepowanie w krwawieniach u dzieci z hemofilia. *Pol Tyg Lek* 1967; 22(45):1725-1727.
1745. Lacqua H. Kommentar zur Arbeit Widder et al. Beeinflussung des Visus durch Änderung 1999. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 215(6):381.
1746. Laczika K, Knapp S, Derfler K, Soleiman A, Horl WH, Druml W. Immunoabsorption in Goodpasture's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(2):392-395.
1747. Laforge RG, Spector WD, Sternberg J. The relationship of vision and hearing impairment to one-year mortality and functional decline. *Journal of Aging and Health* 1992; 1992:126-148.
1748. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11(5):352-356.
1749. Laine J, Holmberg C, Hayry P. Chronic rejection and late renal allograft dysfunction. *Pediatr Nephrol* 1996; 10(2):221-229.
1750. Lalanne MC, Doutremepuich C, Boj F, Traissac L, Quichaud F. Some hemostatic and hemorheological disorders in auditory and vestibular impairments. *Thromb Res* 1992; 66(6):787-791.
1751. Lanchoney DM, Maguire MG, Fine SL. A model of the incidence and consequences of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Comparative effects of current treatment and potential prophylaxis on visual outcomes in high-risk patients. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(8):1045-1052.
1752. Lane DM, McConathy WJ, Laughlin LO, Comp PC, von Albertini B, Gibson SM et al. Weekly treatment of diet/drug-resistant hypercholesterolemia with the heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (HELP) system by selective plasma low-density lipoprotein removal. *Am J Cardiol* 1993; 71(10):816-822.
1753. Lane DM. Treatment of Diet- and Drug-Resistant Hypercholesterolemia. *Primary Cardiology* 1994; 20:39-48.
1754. Lane DM. Another indication for low-density lipoprotein apheresis. *Am J Cardiol* 1995; 75(15):1082.
1755. Lane DM, Alaupovic P, Knight GC, Dudley VS, Laughlin LO. Changes in plasma lipid and apolipoprotein levels between heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (HELP) treatments. *Am J Cardiol* 1995; 75(16):1124-1129.
1756. Lane DM, McConathy WJ, Laughlin LO, Comp PC, von Albertini B, Bricker LA et al. Selective removal of plasma low density lipoprotein with the HELP system: biweekly versus weekly therapy. *Atherosclerosis* 1995; 114(2):203-211.
1757. Lane DM, Schuff-Werner P. Cardiac-allograft vasculopathy and HELP therapy. *Am J Cardiol* 1998; 82(8):1000.
1758. Lane DM, Bricker LA, Schuff-Werner P. The role of LDL Apheresis in lipid lowering therapy for hyperlipidemic patients: Current Opinion in Cardiovascular, Pulmonary and Renal Investigational Drugs. *Current Opinion in Cardiovascular, Pulmonary and Renal Investigational Drugs* 2000; 2(3):216-218.
1759. Langham ME, Grebe R, Hopkins S, Marcus S, Sebag M. Choroidal blood flow in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 1991; 52(2):167-173.
1760. Lansberg PJ, Kastelein JJ, Defesche JC, ten Cate JW. [The treatment of familial hypercholesterolemia]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136(15):734-738.
1761. Larcen A, Stoltz JF. [Blood hyperviscosity syndromes. Classification and physiopathological understanding. Therapeutic deductions]. *Ann Med Interne (Paris)* 1983; 134(5):395-410.
1762. Largo R, Sigg P, Felten Av, Straub PW. Acquired factor-IX inhibitor in a nonhaemo-

- philic patient with autoimmune disease. *Br J Haematol* 1974; 26(1):129-140.
1763. Larsen FS, Hansen BA, Jorgensen LG, Secher NH, Bondesen S, Linkis P et al. Cerebral blood flow velocity during high volume plasmapheresis in fulminant hepatic failure. *Int J Artif Organs* 1994; 17(6):353-361.
1764. Larson DF, Elkund DK, Arabia F, Copeland JG. Plasmapheresis during cardiopulmonary bypass: a proposed treatment for pre-sensitized cardiac transplantation patients. *J Extra Corpor Technol* 1999; 31(4):177-183.
1765. Larue C, Gueraud V, Rivat C. Suitable hollow fibre immunobioreactors for specific ex vivo removal of antibodies and antigens from plasma. *Clin Exp Immunol* 1985; 62(1):217-224.
1766. Laske A, Carrel T, Bauer E, Schonbeck M, Schmid ER, von Segesser LK et al. [Blood transfusion and reducing the need for blood in heart transplantation]. *Helv Chir Acta* 1991; 57(6):883-888.
1767. Lasuncion MA, Teruel JL, Alvarez JJ, Gomez-Coronado D, Ortuno J, Herrera E. [Serum lipoprotein (a) levels during treatment with LDL apheresis for homozygous familial hypercholesterolemia]. *Med Clin (Barc)* 1992; 99(14):541-544.
1768. Lasuncion MA, Teruel JL, Alvarez JJ, Carrero P, Ortuno J, Gomez-Coronado D. Changes in lipoprotein(a), LDL-cholesterol and apolipoprotein B in homozygous familial hypercholesterolaemic patients treated with dextran sulfate LDL-apheresis. *Eur J Clin Invest* 1993; 23(12):819-826.
1769. Laub GW, Dharan M, Riebman JB, Chen C, Moore R, Bailey BM et al. The impact of intraoperative autotransfusion on cardiac surgery. A prospective randomized double-blind study. *Chest* 1993; 104(3):686-689.
1770. Lauer B, Padberg K, Schultheiss HP, Strauer BE. Autoantikörper gegen kardiales Myosin bei Patienten mit Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 1995; 84(4):301-310.
1771. Laukli E, Fjermedal O. Reproducibility of hearing threshold measurements. Supplementary data on bone-conduction and speech audiometry. *Scand Audiol* 1990; 19(3):187-190.
1772. Laundry GJ, Bradley BA. The predictive value of epitope analysis in highly sensitized patients awaiting renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59(8):1207-1213.
1773. Lauterbach KW. [Socioeconomic aspects of therapy of cardiovascular diseases (editorial)]
Sozioökonomische Aspekte der Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Herz* 2000; 25(5):473-475.
1774. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? [see comments]. *BMJ* 1994; 308(6925):367-372.
1775. Lawrie M. Factors Influencing Aorto-Coronary Vein Graft Deterioration: Influence of the Plasma Lipids. *Contrib Infus Ther* 1998; 23:97-102.
1776. Lazarus HM, Cohen SB, Clegg DO, Menitove JE, Sorin SB, Hinkle S et al. Selective in vivo removal of rheumatoid factor by an extracorporeal treatment device in rheumatoid arthritis patients. *Transfusion* 1991; 31(2):122-128.
1777. Lazarus HM, Pecora AL, Shea TC, Koc ON, White JM, Gabriel DA et al. CD34+ selection of hematopoietic blood cell collections and autotransplantation in lymphoma: overnight storage of cells at 4 degrees C does not affect outcome. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(5):559-566.
1778. Lazzeri M, Mora M, Mulder LC, Marsicano G, Marinucci G, Boschi M et al. Kidneys derived from mice transgenic for human complement blockers are protected in an in vivo model of hyperacute rejection. *J Urol* 1998; 159(4):1364-1369.
1779. Le Conte P, Nicolas F, Adjou C, N'Guyen JM, Billaud E, Moreau P. Replacement fluids in plasmapheresis: cross-over comparative study. *Intensive Care Med* 1997; 23(3):342-344.
1780. Le Jeune C, Roujansky C, Barrande G, Hugues FC. [Ocular involvement in Basedow disease. Therapeutic strategy]. *Ann Med Interne (Paris)* 1996; 147(2):93-98.
1781. Leaker BR, Becker GJ, Dowling JP, Kincaid-Smith PS. Rapid improvement in severe lupus glomerular lesions following intensive plasma exchange associated with immunosuppression. *Clin Nephrol* 1986; 25(5):236-244.
1782. Lebedev LV, Vinogradov AG, Sedletskii I, Shneider I, Pizin VM, Azovtsev RA et al. [Surgical treatment of chronic ischemic heart disease]. *Khirurgiia (Mosk)* 1990;(5):11-16.
1783. LeBlanc BA, Urowitz MB, Gladman OD. Serologically active, clinically quiescent systemic lupus erythematosus—longterm followup [letter]. *J Rheumatol* 1994; 21(1):174-175.
1784. Lechner H, Walzl M, Walzl-Lechner B, Kleinert G, Köck T. The Influence of the H.E.L.P.-System in Cerebrovascular Disease, weighted on Hemorheologic Factors. *Medical Biophysics* 1991; 2:147-150.
1785. Lechner H, Walzl M, Walzl B. [Hemorheology and H.E.L.P. in multi-infarct dementia]. *Wien Klin Wochenschr* 1992; 104(10):290-293.
1786. Lechner H, Walzl M, Walzl B, Freidl W. H.E.L.P. - A Possibility to Change the Hemorheologic Profile in Cerebrovascular Disease. *Clin Hemorheology* 1992; 12:705-711.
1787. Lechner H, Walzl M, Walzl B, Kleinert G. H.E.L.P. Application in Cerebrovascular Disease. In: Ernst E, Koenig W, Lowe GD, Meade TW, editors. *Fibrinogen: A "New" Cardiovascular Risk Factor*. Blackwell-MZV, 1992: 408-412.
1788. Lechner H, Walzl M, Walzl B, Kleinert G, Freidl W. H.E.L.P. Application in Multi-Infarct Dementia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1992; 2:228-231.
1789. Lechner H, Walzl M, Walzl B. Hämorheologie und H.E.L.P. bei Multiinfarkt-Demenz. *Wien Klin Wochenschr* 1992; 104:290-293.
1790. Lechner H, Walzl M, Walzl B, Kleinert G, Schied G. Die Anwendung der Heparin-induzierten extrakorporalen LDL-Präzipitation (H.E.L.P.) bei zerebraler Multiinfarkt-Demenz. *Klin Mikrozirkulation und*

- Hämorheologie. Berlin: Landgraf,H.; Jung,F.; Ehrly,A.M., 1993: 23-27.
1791. Lechner H, Walzl M, Walzl B, Kleinert G. First Experience in Application of Heparin-induced Extracorporeal LDL Precipitation (H.E.L.P.) in Acute Thromboembolic Stroke. *Ital J Neurol Sci* 1993; 14:251-255.
1792. Lechner H, Walzl M, Walzl B. The Position of Heparin-induced LDL Precipitation (H.E.L.P.) in Haemorheological Research in Cerebrovascular Disease. *Clin Hemorheology* 1993; 13:637-639.
1793. Lechner H, Walzl M, Walzl B, Kleinert G. Zur Frage der Größe des therapeutischen Fensters bei cerebraler Ischämie. *Der Mediziner* 1993; 1:54-55.
1794. Lechner H, Walzl M, Walzl B, Kleinert G, Freidl W. Heparin-induced Extracorporeal Low-Density-Lipoprotein Precipitation (H.E.L.P.). *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1994; 4:S70-S73.
1795. Lechner H, Walzl M, Walzl B. The Impact of H.E.L.P. on Haemorheology in Peripheral Arterial Disease. *Clin Hemorheology* 1994; 13:181-188.
1796. Lechner H. Status of Treatment of Vascular Dementia. *Neuroepidemiology* 1998; 17:10-13.
1797. Lechner K. Factor IX-inhibitors. Report of two cases and a study of the biological, chemical and immunological properties of the inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1971; 25(3):447-459.
1798. Lechner P. H.E.L.P. in der Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). Ergebnisse einer kontrollierten prospektiven Studie. *Der Mediziner* 1996; 3:22-25.
1799. Lechtleitner M. Die Therapie von Lipidstoffwechselstörungen. *Forum Dr Med, Sonderteil Stoffwechsel* 1998; 10:49-50.
1800. Lecomte P, Labussiere AS, Nduwayo L, Osorio-Salazar C, Lasfargues G, Diot E et al. Experience with immunoglobulins in thyroid autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14 Suppl 15:S103-S107.
1801. Lee JH, Leitman SF, Klein HG. A controlled comparison of the efficacy of hetastarch and pentastarch in granulocyte collections by centrifugal leukapheresis. *Blood* 1995; 86(12):4662-4666.
1802. Lee YJ. [LDL-apheresis therapy of hyperlipidemia]. *Nippon Rinsho* 1990; 48(11):2629-2635.
1803. Leehey DJ, Katz AI, Azaran AH, Aronson AJ, Spargo BH. Silent diffuse lupus nephritis: long-term follow-up. *Am J Kidney Dis* 1982; 2(1 Suppl 1):188-196.
1804. Lees RS, Holmes NN, Stadler RW, Ibrahim SF, Lees AM. Treatment of hypercholesterolemia with heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (HELP). *J Clin Apheresis* 1996; 11(3):132-137.
1805. Lees RS, Cashin-Hemphill L, Lees AM. Non-pharmacological lowering of low-density lipoprotein by apheresis and surgical techniques. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10(6):575-579.
1806. Legallais C, Moriniere P, Jaffrin M, Lalau JD. [Influence of the primary membrane on lipid apheresis selectivity in cascade filtration]. *Ann Med Interne (Paris)* 1994; 145(5):333-336.
1807. Legallais C, Moriniere P, Wojcicki JM, Lalau JD, Fournier A, Jaffrin MY. A high selectivity cascade filtration technique for LDL-cholesterol and Lp(a) removal. *Artif Organs* 1995; 19(9):887-895.
1808. Legallais C, Moriniere P, Fournier A, Jaffrin MY. Pulsed flow cascade filtration. Long-term experience in low density lipoprotein and lipoprotein a removal. *ASAIO J* 1996; 42(5):M463-M467.
1809. Lehnhardt E. Die akute Innenohrschwerhörigkeit. *HNO* 1991; 39(10):378-385.
1810. Lehto S, Ronnema T, Haffner SM, Pyörala K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997; 46(8):1354-1359.
1811. Leibowitz HM, et al. The Framingham Eye Study: VI. Macular Degeneration. *Surv Ophthalmol* 1980; 24:428-457.
1812. Leitman SF, Smith JW, Gregg RE. Homozygous familial hypercholesterolemia. Selective removal of low-density lipoproteins by secondary membrane filtration. *Transfusion* 1989; 29(4):341-346.
1813. Leitner GC, Roob JM, Bahadori B, Wallner S, Wascher TC. Leptin deficiency due to lipid apheresis: a possible reason for ravenous hunger and weight gain. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(2):259-260.
1814. Lekokhmakher SS. [Effect of blood gravitation surgery on lipid metabolism in patients with ischemic heart disease]. *Gematol Transfuziol* 1991; 36(9):8-10.
1815. Lenk H, Kertscher F, Bartsch M, AG deutscher Hämophiliebehandler. Immuntoleranztherapie bei Hämophilie A und B - Ergebnisse des ITT-Registers 10/1997. Vortrag auf dem 27. Hemophilia Symposium Hamburg. 1997. Springer Verlag. Ref Type: Generic
1816. Lenk H, Brackman HH, Auerswald G, et al. The German registry of immune tolerance treatment in hemophilia - 1999 update. *Haematologica* 2000; 85(10 Suppl.):45-47.
1817. Lennertz A, Parhofer KG, Samtleben W, Bosch T. Therapeutic plasma exchange in patients with chylomicronemia syndrome complicated by acute pancreatitis. *Ther Apher* 1999; 3(3):227-233.
1818. Leone CR, Jr. The management of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmology* 1984; 91(7):770-779.
1819. Lepage S, Bonnefont-Rousselot D, Bruckert E, Bourelly B, Jaudon MC, Delattre J et al. Antioxidant status of hypercholesterolemic patients treated with LDL apheresis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10(5):567-571.
1820. Lepage S, Nigon F, Bonnefont-Rousselot D, Assogba U, Goulinet S, Chancharme L et al. Oxidizability of atherogenic low-density lipoprotein subspecies in severe familial hypercholesterolemia: impact of long-term low-density lipoprotein apheresis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2000; 5(2):87-103.
1821. Lerebours E, Bussel A, Modigliani R, Bastit D, Florent C, Rabian C et al. Treatment of Crohn's disease by lymphocyte apheresis: a randomized controlled trial. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections*

- Inflammatoires Digestives. Gastroenterology 1994; 107(2):357-361.
1822. Leren P, Helgeland A, Hjermann I, Holme I. The Oslo study: CHD risk factors, socio-economic influences, and intervention. *Am Heart J* 1983; 106(5 Pt 2):1200-1206.
1823. Leren TP, Fagerhol MK, Leren P. Sixteen years of plasma exchange in a homozygote for familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 1993; 233(2):195-200.
1824. Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 1993; 341(8859):1496-1500.
1825. Leventhal JR, John R, Fryer JP, Witson JC, Derlich JM, Remiszewski J et al. Removal of baboon and human antiporcine IgG and IgM natural antibodies by immunoadsorption. Results of in vitro and in vivo studies. *Transplantation* 1995; 59(2):294-300.
1826. Levey AS, Lan SP, Corwin HL, Kasinath BS, Lachin J, Neilson EG et al. Progression and remission of renal disease in the Lupus Nephritis Collaborative Study. Results of treatment with prednisone and short-term oral cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1992; 116(2):114-123.
1827. Levi M. Pathogenesis and treatment of disseminated intravascular coagulation in the septic patient. *J Crit Care* 2001; 16(4):167-177.
1828. Levine GN, Keaney JF, Jr., Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1995; 332(8):512-521.
1829. Levine JS, Branch W, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346(10):752-763.
1830. Levy JG. Photosensitizers in photodynamic therapy. *Semin Oncol* 1994; 21(6 Suppl 15):4-10.
1831. Levy RA, Ostlund RE, Jr., Goldberg AC, Grundy SM. Long-term changes in cholesterol biosynthesis and the effect of plasmapheresis therapy in a hypercholesterolemia homozygote. *Metabolism* 1986; 35(5):415-418.
1832. Levy RV, Souza KS, Neville CB. The MATRIX Approach: Microbial Retention Testing of Sterilizing-Grade Filters with Final Parenteral Products, Part I. *Pharm Technol* 1990.
1833. Lewinska D, Rosinski S, Piatkiewicz W. A new pectin-based material for selective LDL-cholesterol removal. *Artif Organs* 1994; 18(3):217-222.
1834. Lewis B. Dietary and Drug Treatment of Severe Hypercholesterolaemia. *Contrib Hfus Ther* 1988; 18:39-46.
1835. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326(21):1373-1379.
1836. Lewis EJ. Plasmapheresis for lupus nephritis [reply]. *N Engl J Med* 1992; 327(14):1029-1030.
1837. Lewis EJ. Plasmapheresis therapy is ineffective in SLE. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *J Clin Apheresis* 1992; 7(3):153.
1838. Lewis EJ. Plasmapheresis in collagen vascular diseases. *Ther Apher* 1999; 3(2):172-177.
1839. Lewis RA, Slater N, Croft DN. Exophthalmos and pretibial myxoedema not responding to plasmapheresis. *Br Med J* 1979; 2(6186):390-391.
1840. Lewis RA, Selwa JF, Lisak RP. Myasthenia gravis: immunological mechanisms and immunotherapy. *Ann Neurol* 1995; 37 Suppl 1:S51-S62.
1841. Lhote F, Guillevin L, Leon A, Bussel A, Lok C, Sobel A et al. Complications of plasma exchange in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis and the contribution of adjuvant immunosuppressive therapy: a randomized trial in 72 patients. *Artif Organs* 1988; 12(1):27-33.
1842. Li A, Wun TC. Proteolysis of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) by plasmin: effect on TFPI activity. *Thromb Haemost* 1998; 80(3):423-427.
1843. Li T, Li Y, Yang Z. [Xenogeneic antigens and immune response in pig to man xenograft]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 1998; 12(1):42-47.
1844. Lian EC, Larcada AF, Chiu AY. Combination immunosuppressive therapy after factor VIII infusion for acquired factor VIII inhibitor [see comments]. *Ann Intern Med* 1989; 110(10):774-778.
1845. Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum* 1988; 31(7):817-825.
1846. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32(9):1107-1118.
1847. Libby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2001; 104:365-372.
1848. Liebert A, Quietzsch D, Zimmermann S. [Immunomodulation with apheresis techniques]. *Allerg Immunol (Leipz)* 1986; 32(1):5-18.
1849. Lien LM, Chen WH, Chen JR, Chiu HC, Tsai YF, Choi WM et al. Comparison of transcranial color-coded sonography and magnetic resonance angiography in acute ischemic stroke. *J Neuroimaging* 2001; 11(4):363-368.
1850. Lilleyman JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. Paediatric Haematology Forum of the British Society for Haematology. *Arch Dis Child* 1994; 71(3):251-253.
1851. Limas CJ. Cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy: a pathogenetic role? [editorial; comment]. *Circulation* 1997; 95(8):1979-1980.
1852. Lin S, Quaroni L, White WS, Cotton T, Chumanov G. Localization of carotenoids in plasma low-density lipoproteins studied by surface-enhanced resonance Raman spectroscopy. *Biopolymers* 2000; 57(4):249-256.
1853. Linden T, Taddei-Peters W, Wilhelmsen L, Herlitz J, Karlsson T, Ullstrom C et al. Serum lipids, lipoprotein(a) and apo(a) isoforms in patients with established coronary artery disease and their relation to disease and prognosis after coronary by-pass sur-

- gery. *Atherosclerosis* 1998; 137(1):175-186.
1854. Lindenbaum Y, Kissel JT, Mendell JR. Treatment approaches for Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurol Clin* 2001; 19(1):187-204.
1855. Linseisen J, Wilhelm M, Hoffmann J, Hailer S, Keller C, Wolfram G. Acute effects of LDL-apheresis on cholesterol oxidation products and antioxidants in plasma and lipoproteins of patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Med Res* 1999; 4(10):433-441.
1856. Lip PL, Jones AF, Price N, Headon M, Beevers DG, Lip GY. Do intraocular angiotensin II levels, plasma prothrombotic factors and endothelial dysfunction contribute to proliferative diabetic retinopathy? *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76(5):533-536.
1857. Lip PL, Blann AD, Hope-Ross M, Gibson JM, Lip GY. Age-related macular degeneration is associated with increased vascular endothelial growth factor, hemorheology and endothelial dysfunction. *Ophthalmology* 2001; 108(4):705-710.
1858. LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1998; 339(19):1349-1357.
1859. Lipinski B. Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2001; 15(4):203-210.
1860. Lippert LE, Fisher LM, Schook LB. Relationship of major histocompatibility complex class II genes to inhibitor antibody formation in hemophilia A. *Thromb Haemost* 1990; 64(4):564-568.
1861. Lippi G, Guidi G. Lipoprotein (a) and δ -chaemic cerebrovascular disease. *Ann Clin Biochem* 1998; 35 (Pt 2):327-329.
1862. Lippi G, Guidi G. Standardization and clinical management of lipoprotein(a) measurements. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(1):5-16.
1863. Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a): from ancestral benefit to modern pathogen? *QJM* 2000; 93(2):75-84.
1864. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW. Infliximab and methotrexat in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1594-1602.
1865. Little HL, Wall RT, Myers B, Basso LV, Casten M, Rubenstein MD et al. Intensive plasmapheresis in the treatment of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1983; 101(12):1889-1893.
1866. Liu JD, Zhang C, Li WS, Lun LD. Double filtration plasmapheresis for the treatment of rheumatoid arthritis: a study of 21 cases. *Artif Organs* 1997; 21(2):96-98.
1867. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina [see comments]. *N Engl J Med* 1994; 331(7):417-424.
1868. Lloyd GW, Jackson G, Foley DP, Boersma E, Shepherd J, Serruys PW. The influence of plasma lipoprotein (a) on angiographic restenosis and coronary events in patients undergoing planned coronary balloon angioplasty. Ancillary analysis of the Fluvastatin Angioplasty Restenosis (FLARE) trial. *Atherosclerosis* 2001; 158(2):445-454.
1869. Lloyd W, Schur PH. Immune complexes, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE). *Medicine Baltimore* 1981; 60(3):208-217.
1870. Lobdell DD. Extracorporeal methods in lipid reduction pursuant to improvement in risk factors associated with atherosclerosis. *J Clin Apheresis* 1991; 6(4):211-215.
1871. Lockwood CM, Savage CO, Pusey CD. Specific immunoabsorption. *Ciba Found Symp* 1987; 129:234-257.
1872. Loew H. [Use of dialysis and related procedures in edematous diseases and lung failure without renal failure]. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1989; 95:226-232.
1873. Logacheva IV, Leshchinskii LA, Odnozovov II, Chernysheva NG. [Therapeutic plasmapheresis and alpha-tocopherol in patients with coronary heart disease]. *Klin Med (Mosk)* 1998; 76(10):29-32.
1874. Lolekha P, Leowattana W, Kangkagate C, Mahanonda N, Pokum S. Serum lipoprotein (a) level and restenosis after percutaneous coronary intervention. *J Med Assoc Thai* 2001; 84 Suppl 3:S628-S635.
1875. Lombardi G, Colao A, Ferone D, Marzullo P, Orio F, Longobardi S et al. Effect of growth hormone on cardiac function. *Horm Res* 1997; 48 Suppl 4:38-42.
1876. Lombardo R, Cepparrone F, Di Pietro G, Franco C, Graziani G, Avanzi G. Plasma exchange in systemic lupus erythematosus. Experience in thirty-seven patients. *Int J Artif Organs* 1993; 16 Suppl 5:177-179.
1877. Lopatkin NA, Kozlov VA, Iarmolinskii IS, Danilov AP, Khalatov AS. [Plasmapheresis in the combined therapy of the acute rejection reaction and of suppurative-septic complications in the pretransplantation period]. *Urol Nefrol (Mosk)* 1989;(4):3-7.
1878. Lopukhin I. [New approaches to the prevention and treatment of atherosclerosis]. *Kardiologija* 1986; 26(10):5-7.
1879. Lopukhin Y, Zuevsky VV, Markin SS, Nalivaiko ES, Rabovsky AB. LDL-apheresis on affine haemosorbents. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1990; 18(5):571-578.
1880. Lorenzini JL, Dutrillaux F, Mousson C, Lassale B, Maynadie M, Riffe G. Extracorporeal circuit heparinization in selective low density lipoprotein apheresis: changes in patient hemostasis and low molecular weight heparin benefit. *J Clin Apheresis* 1993; 8(3):141-146.
1881. Losev RZ, Burov I, Moskalenko AN, Gavrilov VA, Mikul'skaia EG, Gusev VP et al. [Surgical treatment of patients with critical ischemia of the lower limbs of atherosclerotic etiology]. *Vestn Khir Im I I Grek* 1999; 158(4):42-44.
1882. Loss GE, Jr., Grewal HP, Siegel CT, Peace D, Mead J, Bruce DS et al. Reversal of delayed hyperacute renal allograft rejection with a tacrolimus-based therapeutic regi-

- men. *Transplant Proc* 1998; 30(4):1249-1250.
1883. Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS. Acquired hemophilia. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch Intern Med* 1987; 147(6):1077-1081.
1884. Lowe G, Rumley A, Norrie J, Ford I, Shepherd J, Cobbe S et al. Blood rheology, cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease: the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Thromb Haemost* 2000; 84(4):553-558.
1885. Lowe GD, Ghafour IM, Belch JJ, Forbes CD, Foulds WS, MacCuish AC. Increased blood viscosity in diabetic proliferative retinopathy. *Diabetes Res* 1986; 3(2):67-70.
1886. Lu JJ, Liu SY. [Immunoabsorption therapy and its clinical uses]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1989; 69(4):235-236.
1887. Luchtman-Jones L, Broze GJ, Jr. The current status of coagulation. *Ann Med* 1995; 27(1):47-52.
1888. Ludgate M, Crisp M, Lane C, Costagliola S, Vassart G, Weetman A et al. The thyrotropin receptor in thyroid eye disease. *Thyroid* 1998; 8(5):411-413.
1889. Luetje CM. Theoretical and practical implications for plasmapheresis in autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 1989; 99(11):1137-1146.
1890. Luetje CM, Berliner KI. Plasmapheresis in autoimmune inner ear disease: long-term follow-up. *Am J Otol* 1997; 18(5):572-576.
1891. Luke C, Widder RA, Soudavar F, Walter P, Brunner R, Borberg H. Improvement of macular function by membrane differential filtration in diabetic retinopathy. *J Clin Apheresis* 2001; 16(1):23-28.
1892. Luley C, Wieland H. Epidemiologie überwiegend genetisch bedingter Dyslipoproteinämien. In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Stuttgart: Schattauer, 1900: 61-71.
1893. Lundbaek K. [Diabetic angiopathy. A new concept of pathogenesis (author's transl)]. *MMW Munch Med Wochenschr* 1977; 119(19):647-654.
1894. Lupien PJ, Moojani S, Award J. A new approach to the management of familial hypercholesterolemia: removal of plasma cholesterol based on the principle of affinity chromatography. *Lancet* 1976; 1:1261-1265.
1895. Lupien PJ, Brun LD, Moorjani S, Gagne C, Awad J. [Extracorporeal removal of cholesterol in familial hypercholesterolemia]. *Union Med Can* 1979; 108(5):558-565.
1896. Luqmani R, Gordon C, Bacon P. Clinical pharmacology and modification of autoimmunity and inflammation in rheumatoid disease. *Drugs* 1994; 47(2):259-285.
1897. Lusher JM, Shapiro SS, Palascak JE, Rao AV, Levine PH, Blatt PM. Efficacy of prothrombin-complex concentrates in hemophiliacs with antibodies to factor VIII: a multicenter therapeutic trial. *N Engl J Med* 1980; 303(8):421-425.
1898. Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328(7):453-459.
1899. Lusher JM. Use of prothrombin complex concentrates in management of bleeding in hemophiliacs with inhibitors—benefits and limitations. *Semin Hematol* 1994; 31(2 Suppl 4):49-52.
1900. Lusher JM. Inhibitor antibodies to factor VIII and factor IX: management. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(2):179-188.
1901. Lüke C, Widder RA, Soudavar F, Walter P, Brunner R, Borberg H. Improvement of macular function by membrane differential filtration in diabetic retinopathy. *J Clin Apheresis* 2001; 16(1):23-28.
1902. Ly B, Michaelsen TE, Dahl O, Froland SS. Characterization of an antibody to factor VIII in a patient with acquired hemophilia with circulating immune complexes. *Scand J Haematol* 1982; 28(2):132-140.
1903. Lynch J, Krause N, Kaplan GA, Salonen R, Salonen JT. Workplace demands, economic reward, and progression of carotid atherosclerosis. *Circulation* 1997; 96(1):302-307.
1904. MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS) [published erratum appears in *Lancet* 1994 Sep 10;344(8924):762] [see comments]. *Lancet* 1994; 344(8923):633-638.
1905. Mabuchi H, Michishita I, Sakai T, Sakai Y, Watanabe A, Wakasugi T et al. Treatment of homozygous patients with familial hypercholesterolemia by double-filtration plasmapheresis. *Atherosclerosis* 1986; 61(2):135-140.
1906. Mabuchi H, Michishita I, Takeda M, Fujita H, Koizumi J, Takeda R et al. A new low density lipoprotein apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in an automated column regenerating unit (LDL continuous apheresis). *Atherosclerosis* 1987; 68(1-2):19-25.
1907. Mabuchi H, Fujita H, Michishita I, Takeda M, Kajinami K, Koizumi J et al. Effects of CS-514 (eptastatin), an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, on serum lipid and apolipoprotein levels in heterozygous familial hypercholesterolemic patients treated by low density lipoprotein (LDL)-apheresis. *Atherosclerosis* 1988; 72(2-3):183-188.
1908. Mabuchi H, Koizumi J, Michishita I, Takeda M, Kajinami K, Fujita H et al. Effects on coronary atherosclerosis of long-term treatment of familial hypercholesterolemia by LDL-apheresis. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:87-96.
1909. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol* 1998; 82(12):1489-1495.
1910. Mabuchi H. [Clinical studies on hyperlipidemia]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1999; 88(9):1768-1775.
1911. Mabuchi H. [Primary and secondary prevention of atherosclerotic disease by lipid-lowering therapies]. *Nippon Rinsho* 1999; 57(12):2807-2814.

1912. MacDiarmid SA, McIntyre WJ, Anthony A, Bailey RR, Turner JG, Arnold EP. Monitoring of renal function in patients with spinal cord injury. *BJU Int* 2000; 85(9):1014-1018.
1913. Macik BG, Hohneker J, Roberts HR, Griffin AM. Use of recombinant activated factor VII for treatment of a retropharyngeal hemorrhage in a hemophilic patient with a high titer inhibitor. *Am J Hematol* 1989; 32(3):232-234.
1914. Mackay I, Sato A. The HLA System. *N Engl J Med* 2002; 343:702-709.
1915. MacKinnon JR, O'Brien C, Swa K, Aspinall P, Butt Z, Cameron D. Pulsatile ocular blood flow in untreated diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75(6):661-664.
1916. Maclaine GD, Patel H. A costeffectiveness model of alternative statins to achieve target LDL-cholesterol levels. *Int J Clin Pract* 2001; 55(4):243-249.
1917. Macquart-Moulin G, Auquier P, Le Corroller AG, Blache JL, Novakovitch G, Blaise D et al. [Comparison of anxiety and pain in two procedures of hematopoietic stem cell collection: cytapheeresis and bone marrow collection]. *Bull Cancer* 1995; 82(7):582-588.
1918. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration Results of a Randomized Clinical Trial. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1220-1231.
1919. Macular Photocoagulation Study Group. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:1189-1199.
1920. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:1200-1209.
1921. Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:741-747.
1922. Madan AK, Slakey DP, Becker A, Gill JI, Heneghan JL, Sullivan KA et al. Treatment of antibody-mediated accelerated rejection using plasmapheresis. *J Clin Apheresis* 2000; 15(3):180-183.
1923. Madorin M, van Hogeest P, Hilfiker R, Langwost B, Kresbach GM, Ehrat M et al. Analysis of drug/plasma protein interactions by means of asymmetrical flow field-flow fractionation. *Pharm Res* 1997; 14(12):1706-1712.
1924. Maeshima E, Yamada Y, Kodama N, Mune M, Yukawa S. Successful pregnancy and delivery in a case of systemic lupus erythematosus treated with immunoadsorption therapy and cyclosporin A. *Scand J Rheumatol* 1999; 28(1):54-57.
1925. Magnusson Y, Wallukat G, Waagstein F, Hjalmarson A, Hoebeke J. Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Characterization of antibodies against the beta 1-adrenoceptor with positive chronotropic effect. *Circulation* 1994; 89(6):2760-2767.
1926. Mahalati K, Dawson RB, Collins JO, Lietman S, Pearlman S, Gulden D. Characteristics of 73 patients, 1984-1993, treated by plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. *J Clin Apheresis* 1997; 12(3):116-121.
1927. Maher VM, Kitano Y, Neuwirth C, Gallagher JJ, Thompson GR, Myant NB. Effective reduction of plasma LDL levels by LDL apheresis in familial defective apolipoprotein B-100. *Atherosclerosis* 1992; 95(2-3):231-234.
1928. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995; 274(22):1771-1774.
1929. Maher VM, Brown BG. Elevated lipoprotein(a) and premature coronary heart disease. *JAMA* 1997; 277(3):209.
1930. Maini R, St Clair EW, Breedveld FC, Furst D, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *The Lancet* 1999; 354(1932):1939.
1931. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354(9194):1932-1939.
1932. Mair P, Hoermann C, Mair J, Margreiter J, Puschendorf B, Balogh D. Effects of a leucocyte depleting arterial line filter on perioperative proteolytic enzyme and oxygen free radical release in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(4):452-457.
1933. Maisch B, Herzum M, Hufnagel G, Bethge C, Schonian U. Immunosuppressive treatment for myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl O:153-161.
1934. Majlis S, Anguita T, Weishaupt R, Socias M. [Plasmapheresis in acute pancreatitis secondary to familial hyperlipidemia in a pregnant woman]. *Rev Med Chil* 1989; 117(11):1275-1278.
1935. Makino I. [Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia]. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1992; 67(4):437-440.
1936. Malawista SE, Trock D, Edelson RL. Photopheresis for rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 636:217-226.
1937. Malberg K, Henning V, Kastner P. Bestimmung C1Q-bindender Immunkomplexe in der Seren von Patienten mit rheumatoid-Arthritis (RA) oder systemischem Lupus erythematosus (SLE). *Allergologie* 1993; 16(6):238-242.
1938. Malchesky PS, Smith JW, Kayashima K, Asanuma Y, Nose Y. Membrane plasmapheresis with cryofiltration in rheumatoid arthritis. *Cleve Clin Q* 1983; 50(1):11-18.
1939. Malchesky PS, Werynski A, Nomura H, Yamashita M, Takeyama Y, Nose Y. Kinetic analysis of cholesterol removal by thermofiltration. *ASAIO Trans* 1988; 34(4):965-968.
1940. Malchesky PS, Smith JW, Koo A, Clough J, Skibinski C, Beck GJ et al. Uncontrolled

- trial of cryofiltration in rheumatoid arthritis. *J Clin Apheresis* 1988; 4(4):158-165.
1941. Malchesky PS, Werynski A, Nomura H, Takeyama Y, Yamashita M, Nose Y. Thermodiffusion in hypercholesterolemia treatment: analysis of removal and posttreatment cholesterol recovery. *J Clin Apheresis* 1990; 5(3):145-150.
1942. Malchesky PS, Bambauer R, Horiuchi T, Kaplan A, Sakurada Y, Samuelsson G. Apheresis technologies: an international perspective. *Artif Organs* 1995; 19(4):315-323.
1943. Malik FS, Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV, Re RN. Renin-angiotensin system: genes to bedside. *Am Heart J* 1997; 134(3):514-526.
1944. Mamo JC, Proctor SD, Smith D. Retention of chylomicron remnants by arterial tissue; importance of an efficient clearance mechanism from plasma. *Atherosclerosis* 1998; 141 Suppl 1:S63-S69.
1945. Mancini GB. Angiographic trials of lipid-lowering therapy: an update. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6(6):379-385.
1946. Mancini M, Postiglione A, Lamenza F, Patti L, Rubba P. [Hemorheological anomalies: an element of additional risk in arterial diseases]. *Ric Clin Lab* 1983; 13 Suppl 3:181-188.
1947. Mancini M, Pauciullo P, Cortese C, Rubba P, Riccardi G, Rivellesse A. Very low density lipoprotein. Qualitative abnormalities in patients with premature coronary heart disease and in patients with insulin dependent diabetes. *Horm Metab Res Suppl* 1988; 19:13-15.
1948. Mancini M, Pauciullo P. Clinical relevance of hyperlipidemia. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4(5):1385-1388.
1949. Mangalam AK, Aggarwal A, Naik S. Mechanism of action of disease modifying anti-rheumatic agent, gold sodium thiomalate (GSTM). *Int Immunopharmacol* 2001; 1(6):1165-1172.
1950. Mangione CM. Influence of age-related maculopathy on visual functioning and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 1999; 128:45-53.
1951. Mani MK. Renal transplantation. *J Assoc Physicians India* 1982; 30(11):833-838.
1952. Mann DL. Autoimmunity, immunoglobulin adsorption and dilated cardiomyopathy: has the time come for randomized clinical trials? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(1):184-186.
1953. Mannhalter C, Hellstern P, Deutsch E. Identification of a defective factor XI cross-reacting material in a factor XI-deficient patient. *Blood* 1987; 70(1):31-37.
1954. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Hutunen JK, Manttari M, Heinonen OP et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment [see comments]. *Circulation* 1992; 85(1):37-45.
1955. Mansouri Taleghani B, Grossmann R, Keller F, Wiebecke D. Therapy of coagulation factor VIII autoantibodies with long-term extracorporeal protein A adsorption and immunosuppression. *Transfus Sci* 1998; 19:39-42.
1956. Mansouri Taleghani B, Grossmann R. Treatment of patients with factor VIII autoantibodies by staphylococcal protein A-based immunoadsorption and immunosuppression. *Br J Haematol* 2001; 114:954-962.
1957. Marais AD, Wood L, Firth JC, Hall JM, Jacobs P. Plasma exchange for homozygous familial hypercholesterolaemia: the Cape Town experience. *Transfus Sci* 1993; 14(3):239-247.
1958. Marais AD, Naoumova RP, Firth JC, Penny C, Neuwirth CK, Thompson GR. Decreased production of low density lipoprotein by atorvastatin after apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1997; 38(10):2071-2078.
1959. Marburger C, Hambrecht R, Niebauer J, Schoepenthau M, Scheffler E, Hauer K et al. Association between lipoprotein(a) and progression of coronary artery disease in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1994; 73(11):742-746.
1960. Marcovina SM, Morrisett JD. Structure and metabolism of lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol* 1995; 6(3):136-145.
1961. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82(12A):57U-66U.
1962. Marcovina SM, Hegele RA, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk. *Curr Cardiol Rep* 1999; 1(2):105-111.
1963. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) size: A synergistic role in advanced atherosclerosis? *Circulation* 1999; 100(11):1151-1153.
1964. Marcucci R, Prisco D, Brunelli T, Pepe G, Gori AM, Fedi S et al. Tissue factor and homocysteine levels in ischemic heart disease are associated with angiographically documented clinical recurrences after coronary angioplasty. *Thromb Haemost* 2000; 83(6):826-832.
1965. Marder VJ, Nusbacher J, Anderson FW. One-year follow-up of plasma exchange therapy in 14 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 1981; 21(3):291-298.
1966. Mariani G, Ghirardini A, Bellocco R. Immune tolerance in hemophilia-principal results from the International Registry. Report of the factor VIII and IX Subcommittee. *Thromb Haemost* 1994; 72(1):155-158.
1967. Mariani G, Kroner B, Miller RT. Immune tolerance in hemophilia with factor VIII inhibitors: prediction of success. *Haematologica* 1995; 86:1168-1193.
1968. Mariani G, Hilgartner M, Thompson AR, et al. Immune tolerance to factor VIII: The international registry data. *Adv Exp Med Biol* 1995; 386:201-208.
1969. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 2002; 324(7349):1303.
1970. Marques MB, Huang ST. Patients with thrombotic thrombocytopenic purpura commonly develop metabolic alkalosis during therapeutic plasma exchange. *J Clin Apheresis* 2001; 16(3):120-124.

1971. Marshall CP, Pearson FC, Sagona MA, Lee W, Wathen RL, Ward RA et al. Reactions during hemodialysis caused by allergy to ethylene oxide gas sterilization. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75(5):563-567.
1972. Marson P, Boschetto R, De Silvestro G, Martini S, Gabelli C, Buoro S et al. Changes in HCV viremia following LDL apheresis in a HCV positive patient with familial hypercholesterolemia. *Int J Artif Organs* 1999; 22(9):640-644.
1973. Martin F, Lauwerys B, Lefebvre C, Devogelaer JP, Houssiau FA. Side-effects of intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus* 1997; 6(3):254-257.
1974. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction [see comments]. *Lancet* 1991; 338(8780):1409-1411.
1975. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986; 2(8513):933-936.
1976. Martin MJ, Browner WS, Hulley SB. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality [letter]. *Lancet* 1987; 1(8531):503.
1977. Martin S, Pedro-Botet J, Joven J, Simo JM, Ladona MG, Pavesi M et al. Heterozygous apolipoprotein (a) status and protein expression as a risk factor for premature coronary heart disease. *J Lab Clin Med* 2002; 139(3):181-187.
1978. Martin SG, Kearns GL, Brod M, Austin G, Vaughan BC. Impact of plasmapheresis on disopyramide elimination. *Pediatr Nephrol* 1999; 13(4):323-325.
1979. Martinez Castrillo JC, Mariscal A. [Treatment of myasthenia gravis]. *Med Clin (Barc)* 1993; 101(18):693-696.
1980. Martinez YA, Huerta VM, Olive PM, Montero HJ, Serra CJ, Martinez-Matos JA. [Treatment of Guillain-Barre syndrome: immunoglobulins or plasmapheresis?]. *Neurologia* 1998; 13(4):166-169.
1981. Martins K, Ahrenholz P, Matic GB, Hofmann D, Tiess M, Winkler RE et al. Particle release in extracorporeal low-density lipoprotein lowering therapies. *Artif Organs* 2000; 24(7):526-532.
1982. Martseniuk OV, Perova NV, Misharin AI, Antonov IV, Kuznetsov AS. [Interaction of plasma lipoproteins and apolipoproteins with lipid bilayer membranes]. *Biofizika* 1987; 32(2):280-284.
1983. Marx C, Marx M, et al. Safe and effective long-term outpatient immunoadsorption (IA) in a patient with severe Myasthenia Gravis (Ossermann IV). *Kidney Blood Press Res* 2000; 23(114):214-347 (240).
1984. Maser RE, Usher D, Becker DJ, Drash AL, Kuller LH, Orchard TJ. Lipoprotein(a) concentration shows little relationship to IDDM complications in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study cohort. *Diabetes Care* 1993; 16(5):755-758.
1985. Massart F, Reginster JY, Brandi ML. Genetics of menopause-associated diseases. *Maturitas* 2001; 40(2):103-116.
1986. Mastrangelo F, Pretagostini R, Berloco P, Poli L, Cinti P, Patrino P et al. Immunoadsorption with protein A in humoral acute rejection of kidney transplants: multicenter experience. *Transplant Proc* 1995; 27(1):892-895.
1987. Mata S, Avanzi G, Lombardo R, Cepparone F, Pinto F, Lolli F. Anti-GM1, anti-central myelin proteins, and anti-cardiolipin autoantibodies during plasma-exchange in Guillain-Barre syndrome (GBS). *J Clin Apheresis* 1998; 13(4):155-162.
1988. Matalon A, Markowitz GS, Joseph RE, Cohen DJ, Saal SD, Kaplan B et al. Plasmapheresis treatment of recurrent FSGS in adult renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 2001; 56(4):271-278.
1989. Mathiesen O, Lund L, Brodthagen U, Gandrup P, Grunnet N, Balslev I et al. Leukocyte filtration does not affect lymphocyte subpopulations and NK cell function in recipients of blood transfusions. *Vox Sang* 1998; 74(1):15-20.
1990. Matic G, Hofmann D, Winkler R, Tiess M, Michelsen A, Schneidewind JM et al. Removal of immunoglobulins by a protein A versus an antihuman immunoglobulin G based system: evaluation of 602 sessions of extracorporeal immunoadsorption. *Artif Organs* 2000; 24(2):103-107.
1991. Matic G, Bosch T, Ramlow W. Background and indications for protein A-based extracorporeal immunoadsorption. *Ther Apher* 2001; 5(5):394-403.
1992. Matic G, Prophet H, Winkler RE, et al. Extracorporeal elimination of the rheumatoid factor (RF) by immunoadsorption (IA): Rebound and the immunological memory. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 24(2):173.
1993. Matic G, Winkler RE, Tiess M, Ramlow W. Selective apheresis - Time for a change. *Int J Artif Organs* 2001; 24(1):4-7.
1994. Matic G, Michelsen A, Hofmann D, Winkler R, Tiess M, Schneidewind JM et al. Three cases of C-ANCA-positive vasculitis treated with immunoadsorption: possible benefit in early treatment. *Ther Apher* 2001; 5(1):68-72.
1995. Matic GB, Kohlschein P, Schuff-Werner P, et al. Comparison of two filter combinations for membrane differential filtration (MDF): a prospective, cross-over controlled clinical study. *Trans Apheresis Sci* 2001; 24:171.
1996. Matic GB, Martins K, Ahrenholz P, Tiess M, Winkler RE, Ramlow W. Release of microparticles in LDL apheresis. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 24(2):129-133.
1997. Matsiota P, Dosquet P, Louzir H, Druet E, Druet P, Avrameas S. IgA polyspecific autoantibodies in IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1990; 79(3):361-366.
1998. Matsuda Y, Malchesky PS, Nose Y. Assessment of currently available low-density lipoprotein apheresis systems. *Artif Organs* 1994; 18(1):93-99.
1999. Matsuda Y, Sueoka A, Nose Y. An effective LDL removal filter for the treatment of hyperlipidemia. *Artif Organs* 1995; 19(2):129-134.
2000. Matsuda Y, Malchesky PS, Nose Y. Low-density lipoprotein removal methods by membranes and future perspectives. *Artif Organs* 1996; 20(4):346-354.
2001. Matsui S, Fu ML, Katsuda S, Hayase M, Yamaguchi N, Teraoka K et al. Peptides derived from cardiovascular G-protein-coupled receptors induce morphological cardiomyopathic changes in immunized

- rabbits. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29(2):641-655.
2002. Matsuki Y, Suzuki K, Kawakami M, Ishizuka T, Kawaguchi Y, Hidaka T et al. High-avidity anti-DNA antibody removal from the serum of systemic lupus erythematosus patients by adsorption using dextran sulfate cellulose columns. *J Clin Apheresis* 1996; 11(1):30-35.
2003. Matsuki Y, Suzuki K, Kawakami M, Ishizuka T, Hidaka T, Nakamura H. Adsorption of anaphylatoxins from the plasma of systemic lupus erythematosus patients using dextran sulfate cellulose columns. *J Clin Apheresis* 1998; 13(3):108-113.
2004. Matsuki Y, Hidaka T, Matsumoto M, Fukushima K, Suzuki K. Systemic lupus erythematosus demonstrating serum anti-GM1 antibody, with sudden onset of drop foot as the initial presentation. *Intern Med* 1999; 38(9):729-732.
2005. Matsumoto Y, Daida H, Watanabe Y, Sunayama S, Mokuo H, Yokoi H et al. High level of lipoprotein(a) is a strong predictor for progression of coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 1998; 5(2):47-53.
2006. Matsuoka H. Endothelial dysfunction associated with oxidative stress in human. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54 Suppl 2:S65-S72.
2007. Matsushima M, Ichinose M, Yahagi N, Kakei N, Tsukada S, Miki K et al. Structural characterization of porcine enteropeptidase. *J Biol Chem* 1994; 269(31):19976-19982.
2008. Mattox D, Simmons F. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Rhinol Laryngol* 1977; 86:463-480.
2009. Mau W, Bornmann M, Weber H, Weidemann HF, Hecker H, Raspe HH. Prediction of permanent work disability in a follow-up study of early rheumatoid arthritis: results of a tree structured analysis using RECPAM. *Br J Rheumatol* 1996; 35(7):652-659.
2010. Maugeais C, Ouguerram K, Frenais R, Maugeais P, Charbonnel B, Magot T et al. Effect of low-density lipoprotein apheresis on kinetics of apolipoprotein B in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4):1679-1686.
2011. Mauser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, van den Berg HM. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood* 1995; 86(3):983-988.
2012. May ME, Mintz PD, Gray LS. Multicompartment analysis of the effects of plasmapheresis. Application to lipid kinetics in humans. *Am J Clin Pathol* 1989; 91(6):688-694.
2013. Mayr WR, Lechner K, Niessner H, Pabinger F, I. HLA-DR and Factor VIII antibodies in hemophilia A [letter]. *Thromb Haemost* 1984; 51(2):293.
2014. Mazurov VI, Tiurin VP, Seriaikov AP, Novozhilova AP. [The use of plasmathrombocytapheresis in the combined treatment of rheumatoid arthritis]. *Voen Med Zh* 2000; 321(9):33-7, 96.
2015. McCarthy LJ, Danielson CF, Rothenberger SS. Indications for emergency apheresis procedures. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1997; 34(6):573-610.
2016. McConathy WJ, Koren E, Wieland H, Campos EM, Lee DM, Kloer HU et al. Evaluation of immunoaffinity chromatography for isolating human lipoproteins containing apolipoprotein B. *J Chromatogr* 1985; 342(1):46-66.
2017. McCormick LS, Black DM, Waters D, Brown WV, Pitt B. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial comparing aggressive lipid lowering with Atorvastatin Versus Revascularization Treatments (AVERT). *Am J Cardiol* 1997; 80(9):1130-1133.
2018. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H et al. Recent trends in acute coronary heart disease-mortality, morbidity, medical care, and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. *N Engl J Med* 1996; 334(14):884-890.
2019. McKee PA. Haemostasis and disorders of blood coagulation. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, et al., editors. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 1983: 1531.
2020. McKenzie PE, Taylor AE, Woodroffe AJ, Seymour AE, Chan YL, Clarkson AR. Plasmapheresis in glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1979; 12(3):97-108.
2021. McKhann GM, Griffin JW, Cornblath DR, Mellits ED, Fisher RS, Quaskey SA. Plasmapheresis and Guillain-Barre syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann Neurol* 1988; 23(4):347-353.
2022. McLeod B, Lewis E, Schnitzer T, Katz R, et al. Therapeutic immunoadsorption of anti-native DNA antibodies in SLE: Clinical studies with a device utilizing monoclonal anti-idiotypic antibody. *Arthritis Rheum* 1988; 31(15):22.
2023. McLeod BC. Introduction to the third special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apheresis* 2000; 15(1-2):1-5.
2024. McLoughlin J, Bellucci A. Acute rejection in a renal transplant precipitated by plasmapheresis. *Transplantation* 1996; 62(5):703-704.
2025. McMillan DE. Development of vascular complications in diabetes. *Vasc Med* 1997; 2(2):132-142.
2026. McMillan R. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1981; 304(19):1135-1147.
2027. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura [see comments]. *Ann Intern Med* 1997; 126(4):307-314.
2028. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997; 126(4):307-314.
2029. McNamara D, Di Salvo T, Mathier M, Keck S, Semigran M, Dec GW. Left ventricular dysfunction after heart transplantation: incidence and role of enhanced immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15(5):506-515.
2030. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103(18):2254-2259.
2031. McQuillen MP. Ethical lessons learned from the use of therapeutic plasma exchange in

- neurologic disease. *Ther Apher* 2000; 4(3):190-194.
2032. MDK Baden-Württemberg. Gutachten: Immunadsorptionstherapie / Hämapherese beim Antiphospholipid-Syndrom. 2000. Ref Type: Generic
2033. MDK Baden-Württemberg. Gutachten: Immunadsorption zur Therapie des Diabetischen Fußes. 2001. Ref Type: Generic
2034. MDK Baden-Württemberg. Grundsatzgutachten Extrakorporale Immunadsorption bei autoimmunthrombozyopenischer Purpura (Morbus Werlhof) und autoimmunhämolytischer Anämie. 2002. Ref Type: Generic
2035. MDK Berlin. Gutachten: Immunadsorptions-Therapie bei Systemischen Lupus Erythematoses. 1999. Ref Type: Generic
2036. MDK Berlin. Gutachten: Immunadsorption bei Immuntrombopenien in der Schwangerschaft. 2000. Ref Type: Generic
2037. MDK Hamburg. Gutachten: Anwendung der HELP-Therapie (heparininduzierte, extrakorporale LDL-Elimination) bei akutem Hörsturz. 6-1-2000. Ref Type: Generic
2038. MDK in Hessen. Gutachten: Extrakorporale Immunadsorption bei rheumatoider Arthritis. 2000. Ref Type: Generic
2039. MDK Niedersachsen. Gutachten: Immunadsorption bei "Schwerer, therapierefraktärer Verlaufsform der Myasthenia gravis". 20-12-1999. Ref Type: Generic
2040. MDK Nordrhein. Gutachterliche Stellungnahme zur Membrandifferentialfiltration (MDF), sogenannte Kaskadenfiltration, bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD). 26-1-2000. Ref Type: Generic
2041. MDK Saarland, Lasserre JJ. Immunadsorptions-Therapie; Indikation Guillain-Barré-Syndrom. 2000. Ref Type: Generic
2042. MDK Westfalen-Lippe. Stellungnahme zur Behandlung der Makuladegeneration mit Plasmadifferenzialfiltrationen (extrakorporale Hämotheotherapie, Rheohämapherese). 17-11-2000. Ref Type: Generic
2043. MDK Westfalen-Lippe. Gutachten: Therapeutische Hämapherese bei Hemmkörpern gegen Gerinnungsfaktoren. 29-10-1997. Ref Type: Generic
2044. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study [see comments]. *Lancet* 1993; 342(8879):1076-1079.
2045. Meban C. Effect of lipids and other substances on the adsorption of dipalmitoyl phosphatidylcholine. *Pediatr Res* 1981; 15(7):1029-1031.
2046. Meguro J, Yanagida N, Okano M, Ishizaki A, Takahashi M, Kukita K et al. Availability of cryofiltration in renal transplantation. *Transplant Proc* 1996; 28(3):1576-1577.
2047. Mehndiratta MM, Chowdhury D, Goel V. Efficacy and cost effectiveness of current therapies in Guillain Barre syndrome. *J Assoc Physicians India* 2001; 49:459-469.
2048. Meier P, Blanc E. Long-term efficacy of lipoprotein apheresis in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(5):738-740.
2049. Meiser BM, Wenke K, Thiery J, Brandl U, Mair H, Kur F et al. Prevention and treatment of graft vessel disease after heart transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27(3):1931-1935.
2050. Mellwig KP, Schmidt HK, Gleichmann U. Lipidapherese: Maximaltherapie bei Hypercholesterinämie. *Herz/Kreislauf* 1997; 29:176-180.
2051. Mellwig KP. Improvement of Coronary Vasodilatation Capacity within 24 hours after LDL Cholesterol Reduction by Single Apheresis. *Circulation* 1998; S 1:243 I.
2052. Mellwig KP, Baller D, Gleichmann U, Moll D, Betker S, Weise R et al. Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL apheresis. *Atherosclerosis* 1998; 139(1):173-178.
2053. Mellwig KP, Moll D, Baller D, Holzinger J, Horstkotte D. Influence of single LDL apheresis on coronary vasodilatation capacity in suffering from coronary artery disease with increased lipoprotein(a) level and low LDL cholesterol. *Eur Heart J* 2000; S:495.
2054. Mellwig KP, Schmidt HK, Brettschneider-Meyer A, Meyer H, Jaeger BR, Walli AK et al. Coronary artery disease in children with familial hypercholesterolemia - maximum therapy utilizing LDL apheresis. 2001. Ref Type: Generic
2055. Mellwig KP, Baller D, Burchert W, Horstkotte D. Improvement of Coronary Vasodilatation Capacity After Single LDL-Cholesterol Apheresis: Does the initial LDL-Cholesterol Level Influence the Therapeutic Effect? *JACC* 2001; 37(Supplement A 443):S A.
2056. Mellwig KP, Moll D, Baller D, Holzinger J, Horstkotte D. Influence of single LDL apheresis on coronary vasodilatation capacity in suffering from coronary artery disease with increased lipoprotein(a) level and low LDL cholesterol. *Eur Heart J* 2001; 21(Abtract Supplement 495).
2057. Mendell JR, Kissel JT, Kennedy MS, Sahaen Z, Grinvalsky HT, Pittman GL et al. Plasma exchange and prednisone in Guillain-Barre syndrome: a controlled randomized trial. *Neurology* 1985; 35(11):1551-1555.
2058. Mendell JR, Kissel JT, Kennedy MS, Sahaen Z, Grinvalsky HT, Pittman GL et al. Plasma exchange and prednisone in acute inflammatory polyradiculoneuropathy: a controlled randomized trial. *J Clin Apheresis* 1985; 2(4):332-342.
2059. Mendez R, Sakhrani L, Aswad S, Minasian R, Obispo E, Mendez RG. Successful living-related ABO incompatible renal transplant using the BIOSYNORB Immunoadsorption Column. *Transplant Proc* 1992; 24(5):1738-1740.
2060. Menges T, Rupp D, van Lessen A, Hempelmann G. [Measures for reducing the use of homologous blood. Effects on blood co-

- agulation during total endoprosthesis]. *Anaesthesist* 1992; 41(1):27-33.
2061. Menges T, Boldt J, Scholz K, Wagner RM, Ruwoldt R, Welters I et al. [The effect of different autotransfusion procedures on the antibiotic picture. A study on cephalosporin cefamandole]. *Anaesthesist* 1993; 42(8):509-515.
2062. Menges T, Wagner RM, Welters I, Ruwoldt R, Boldt J, Hempelmann G. The role of the protein C-thrombomodulin system and fibrinolysis during cardiovascular surgery: influence of acute preoperative plasmapheresis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10(4):482-489.
2063. Mercatello A, Laville M, Leizorovicz A. [Side effects of therapeutic plasma exchange. A controlled prospective study]. *Presse Med* 1989; 18(7):325-329.
2064. Merkel FK, Foster GS, Lukancic SP. The use of plasmapheresis and systemic heparinization in treating glomerular microthrombi in renal transplants. *Transplant Proc* 1995; 27(5):2741-2745.
2065. Merkesdahl S, Ruof J, Mittendorf T, Mau W, Zeidler H. Gesundheitsökonomische Forschung im Bereich der chronischen Polyarthritiden. *Z Rheumatol* 2002; 61:21-29.
2066. Messaïkeh H, Gulino D, Sultan Y, Jozefovicz J. Removal of human antibodies to factor VIII:C from immunoglobulins G using new synthetic sorbents. *Life Support Syst* 1986; 4(Supp 2):353-355.
2067. 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*. Munich, Basel: Karger, 1993: 204-207.
2068. Messner H. Kaskadenfiltration: ein extrakorporales Verfahren zur LDL Cholesterin-elimination und Optimierung der Blut rheologie. *Dialyse J* 1997; 58:1-4.
2069. Metzger B. Nanofiltration zur Virus- und Prionsicherheit. *BIOforum* 2000;419-421.
2070. Meunier I, Soubrane G, Coscas G. [Effect of rheological factors on diabetic microangiopathies: is there an effective medical treatment for diabetic retinopathy?]. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1995; 256:67-70.
2071. Meythaler JM, DeVivo MJ, Braswell WC. Rehabilitation outcomes of patients who have developed Guillain-Barre syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 1997; 76(5):411-419.
2072. Michaely JP, Didelon J, Siadat M, Rivat C, Regnault V, Schooneman F et al. [Automatization of the immuno-apheresis of hypercholesterolemic plasma in extracorporeal circulation]. *Ann Med Interne (Paris)* 1990; 141(7):608-610.
2073. Michel O, Matthias R. Plazebokontrollierte Doppelblindstudie zur Horsturzbehandlung mit einem stabilen Prostacyclinanalog. *Laryngorhinootologie* 1991; 70(5):255-259.
2074. Michel O. *Der Hörsturz*. Thieme Verlag Stuttgart, 1994.
2075. Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Driscoll DJ et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326(2):77-82.
2076. Michiels JJ, Budde U, van der PM, van Vliet HH, Schroyens W, Berneman Z. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14(2):401-436.
2077. Michishita I, Thompson GR. Cholesterol flux in cholesterol ester-loaded macrophages in an in vitro perfusion system. *Atherosclerosis* 1991; 88(2-3):203-211.
2078. Mii S, Mori A, Sakata H, Nakayama M, Tsuruta H. LDL apheresis for arteriosclerosis obliterans with occluded bypass graft: change in prostacyclin and effect on ischemic symptoms. *Angiology* 1998; 49(3):175-180.
2079. Mikhailova NA, Mazneva LM, Kononov GA, Demidova TV, Kulakov GP. [Comparative evaluation of the effectiveness of plasmapheresis and lymphocytoplasmaphoresis in the combined treatment of rheumatoid arthritis]. *Ter Arkh* 1986; 58(8):105-111.
2080. Mikhailova NA, Kononov GA, Mazneva LM, Denisov AI, Demidova TV. [Cascade use of plasmapheresis and plasma filtration in the treatment of rheumatoid arthritis]. *Ter Arkh* 1987; 59(6):67-70.
2081. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992; 326(21):1380-1384.
2082. Miller K, Neeley JE, Krivit W, Edson JR. Spontaneously acquired factor IX inhibitor in a nonhemophilic child. *J Pediatr* 1978; 93:232-234.
2083. Milovanov I, Komiagin I, Nikolaev AI. [Plasmapheresis in the treatment of rapidly progressing glomerulonephritis]. *Ter Arkh* 1993; 65(6):27-30.
2084. Miltiados G, Tsimihodimos V, Bairaktari E, Elisaf M. Lipoprotein(a) levels in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001; 157(1):255-256.
2085. Mimori A, Takahashi K, Mitamura T, Kato H, Teramoto T, Komuro I et al. Clinical evaluation of three types of plasmapheresis in a patient with type IIa familial hypercholesterolemia. *J Clin Apheresis* 1987; 3(4):209-215.
2086. Mimura Y, Kuriyama M, Tokimura Y, Fujiyama J, Osame M, Takesako K et al. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with low-density lipoprotein (LDL)-apheresis. *J Neurol Sci* 1993; 114(2):227-230.
2087. Minchoff LE, Grandin JA. Syndrome X. Recognition and management of this metabolic disorder in primary care. *Nurse Pract* 1996; 21(6):74-80, 83.
2088. Miner SE, Hegele RA, Sparkes J, Teitel JM, Bowman KA, Connelly PW et al. Homocysteine, lipoprotein(a), and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a prospective study. *Am Heart J* 2000; 140(2):272-278.
2089. Mineshima M, Agishi T, Hasuo Y, Kaneko I, Era K, Ota K. Effect of membrane trapping in plasma fractionator on separative characteristics. *Int J Artif Organs* 1988; 11(3):191-194.

2090. Mishler JM. Adverse reactions associated with heparin therapy for ischemic heart disease and thrombophlebitis. *Am J Hosp Pharm* 1973; 30(12):1158-1161.
2091. Mistry-Burchardi N, Schonermarck U, Samtleben W. Apheresis in lupus nephritis. *Ther Apher* 2001; 5(3):161-170.
2092. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 102(10):1450-1460.
2093. Mitchell SC. Portacaval shunt in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1983; 1(8317):193.
2094. Mittal KK. Standardization of the HLA typing method and reagents. Report of a workshop held on November 11, 1976, by the Bureau of Biologics, Food and Drug Administration, United States Department of Health, Education and Welfare. *Vox Sang* 1978; 34(1):58-63.
2095. Mittelman A, Bertram J, Henry DH, Snyder HW, Jr., Messerschmidt GL, Ciavarella D et al. Treatment of patients with HIV thrombocytopenia and hemolytic uremic syndrome with protein A (ProSORBA column) immunoadsorption. *Semin Hematol* 1989; 26(2 Suppl 1):15-18.
2096. Mittelman A, Puccio C, Ahmed T, Arlin Z, Wuest D, Ciavarella D et al. Response of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura to extracorporeal immunoadsorption. *N Engl J Med* 1992; 326(10):711-712.
2097. Mitwalli AH. Adding plasmapheresis to corticosteroids and alkylating agents: does it benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(6):1524-1528.
2098. Miura S, Okazaki H, Sato T, Amada N, Terashima T. Beneficial effects of double-filtration plasmapheresis on living related donor renal transplantation in presensitized recipients. *Transplant Proc* 1995; 27(1):1040-1041.
2099. Miura S, Okazaki H, Sato T, Amada N, Sakurada M. Successful renal transplantation in presensitized recipients with double-filtration plasmapheresis and 15-deoxyspergualin. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2):350-351.
2100. Miyagi Y, Yasumitsu H, Mizushima H, Koshikawa N, Matsuda Y, Itoh H et al. Cloning of the cDNA encoding mouse PP5/TFPI-2 and mapping of the gene to chromosome 6. *DNA Cell Biol* 1996; 15(11):947-954.
2101. Miyahara T. Specific immunoadsorbent for myasthenia gravis treatment: Development of synthetic peptide designed to remove antiacetylcholine receptor antibody. *Ther Apher* 1998; 2(32):246-246.
2102. Miyakata S, Takeuchi K, Yamaji K, Kanai Y, Tsuda H, Takasaki Y. [Therapeutic plasmapheresis for the prevention of congenital complete heart block associated with anti-SS-A/Ro antibody and anti-SS-B/La antibody]. *Ryumachi* 2001; 41(4):726-735.
2103. Miyake Y, Shouzu A, Nishikawa M, Yonemoto T, Shimizu H, Omoto S et al. Effect of treatment with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on serum coenzyme Q10 in diabetic patients. *Arzneimittelforschung* 1999; 49(4):324-329.
2104. Miyamae T, Imagawa T, Ito S, Katakura S, Mori M, Ibe M et al. [Effective combination therapy of plasma exchange and subsequent cyclophosphamide pulses for catastrophic antiphospholipid antibody syndrome: a case report]. *Ryumachi* 1999; 39(3):591-597.
2105. Miyata M, Biro S, Arima S, Hamasaki S, Kaieda H, Nakao S et al. High serum concentration of lipoprotein(a) is a risk factor for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in Japanese patients with single-vessel disease. *Am Heart J* 1996; 132(2 Pt 1):269-273.
2106. Miyawaki F, Suma K, Shiroma K, Kaneko H, Doi T, Hayashi K et al. Low density lipoprotein apheresis during cardiopulmonary bypass of hypercholesterolemic patients. *ASAIO J* 1993; 39(3):M292-M296.
2107. Mjornstedt L, Friman S, Backman L, Rydberg L, Olausson M. Combined liver and kidney transplantation against a positive cross match in a patient with multispecific HLA-antibodies. *Transplant Proc* 1997; 29(7):3164-3165.
2108. Moatti D, Seknadji P, Galand C, Poirier O, Fumeron F, Desprez S et al. Polymorphisms of the tissue factor pathway inhibitor (TFPI) gene in patients with acute coronary syndromes and in healthy subjects: impact of the V264M substitution on plasma levels of TFPI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(4):862-869.
2109. Moccia F, Greco G. [Antiphospholipid antibody syndrome]. *Clin Ter* 1994; 145(7):65-69.
2110. Mogk M, Welcker M, Helmke K. [Case report: treatment of anti-basement membrane glomerulonephritis with immunoadsorption]. *Immun Infekt* 1995; 23(5):187-189.
2111. Mohlenkamp S, Park JW, Gronemeyer D, Schwartz RS, Erbel R. Improved coronary risk assessment with electron beam computed tomography in an asymptomatic female with familial hypercholesterolemia. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(10):1017-1020.
2112. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994; 23(6):817-827.
2113. Mol MJ, Stalenhoef AF. Homozygous familial hypercholesterolaemia: metabolic studies and treatment with LDL apheresis. *Neth J Med* 1990; 36(5-6):279-287.
2114. Moliterno DJ, Lange RA, Meidell RS, Willard JE, Leffert CC, Gerard RD et al. Relation of plasma lipoprotein(a) to infarct artery patency in survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88(3):935-940.
2115. Moll D, Mellwig KP, Schmidt HK, Brinkmann T, Kleesiek K, Horstkotte D. Influence of single LDL apheresis on the adhesion molecules ICAM, VCAM-1 and P-Selectin. *Eur Heart J* 2000; S:135.
2116. Mondola P, Bifulco M, Seru R, Annella T, Ciriolo MR, Santillo M. Presence of CuZn superoxide dismutase in human serum lipoproteins. *FEBS Lett* 2000; 467(1):57-60.
2117. Montandon A. [Immunosuppression in organ transplantation (author's transl)]. *Ther Umsch* 1979; 36(5):418-425.
2118. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kid-

- neys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation* 2000; 70(6):887-895.
2119. Montini M, Nosari I, Bellavita PM, Pagani G. Plasmapheresis treatment of exophthalmos: benefits and hazards. *Int J Artif Organs* 1983; 6(3):157.
2120. Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolization and the digestive system. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991; 188:69-72.
2121. Moore DJ, Clover GM. The effect of age on the macromolecular permeability of human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:2970-2975.
2122. Mor E, Skerrett D, Manzarbeitia C, Sheiner PA, Schwartz ME, Emre S et al. Successful use of an enhanced immunosuppressive protocol with plasmapheresis for ABO-incompatible mismatched grafts in liver transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59(7):986-990.
2123. Mor E, Lustig S, Tovar A, Bar-Nathan N, Shharabani E, Shapira Z et al. Thrombotic microangiopathy early after kidney transplantation: hemolytic uremic syndrome or vascular rejection? *Transplant Proc* 2000; 32(4):686-687.
2124. Mora C, Teruel JL, Navarro JF. Low-density lipoprotein apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001; 88(2):202-203.
2125. Moreland LW, Schiff MH, Scott W. Etanercept in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):478-486.
2126. Moreso F, Poveda R, Gil-Vernet S, Carreras L, Garcia-Osuna R, Grino JM et al. [Therapeutic immunoadsorption in Goodpasture disease]. *Med Clin (Barc)* 1995; 105(2):59-61.
2127. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Plasmapheresis and Miller Fisher syndrome: analysis of 50 consecutive cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(5):680.
2128. Mori T, Tanaka K, Akamizu T, Yokota T, Ishii H, Nakamura H et al. Changes in thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin (TBII) concentration before and after various treatments in a patient with infiltrative Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol Jpn* 1985; 32(2):327-336.
2129. Moriarty PM, Gibson CA, Shih J, Matias MS. C-reactive protein and other markers of inflammation among patients undergoing HELP LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2001; 158(2):495-498.
2130. Moriarty PM, Gibson CA. Low-density lipoprotein apheresis in the treatment of atherosclerosis and other potential uses. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3(2):156-162.
2131. Moriconi L, Ferri C, Fanara G, Migliorini P, Vitali C, Cioni L et al. Plasma exchange in the treatment of lupus nephritis. *Int J Artif Organs* 1983; 6 Suppl 1:35-38.
2132. Moriconi L, Ferri C, Gremignai G. Plasma exchange alone in the treatment of rapidly progressive lupus nephritis. *plasma ther transfus technol* 1985; 6(3):529-533.
2133. Moriconi L, Ferri C, Puccini R, et al. Possible role of double filtration plasmapheresis in immune complex nephritis. *Life Support Syst* 1986; 4(S 2):35-337.
2134. Moriconi L, Passalacqua S, Pretagostini R, Battaglia G, Russo G, De Palo T et al. Apheresis in primary focal segmental glomerulosclerosis of native and transplanted kidneys: a therapeutic protocol. *J Nephrol* 2000; 13(5):347-351.
2135. Moriconi L, Lenti C, Puccini R, Pasquariello A, Rindi P, Batini V et al. Proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis: role of circulating factors and therapeutic approach. *Ren Fail* 2001; 23(3-4):533-541.
2136. Morishita E, Jokaji H, Matsuda T. Hyperlipidemia and hemostatic system. *J Atheroscler Thromb* 1995; 2 Suppl 1:S36-S40.
2137. Moriya Y, Yamaji K, Kanai Y, Tsuda H. The effectiveness of intravenous human immunoglobulin treatment after plasmapheresis in restoring serum immunoglobulin levels: a preliminary study. *Ther Apher* 2002; 6(2):154-158.
2138. Moroni G, Quaglini S, Maccario M, Banfi G, Ponticelli C. "Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996; 50(6):2047-2053.
2139. Morosetti M, Meloni C, Meschini L, Taccone-Gallucci M, Di Giulio S, Bernardi G et al. Plasmapheresis in acute Guillain-Barre' syndrome. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1993; 21(2):213-219.
2140. Morosetti M, Meloni C, Taccone GM, Rossini PM, Felicioni R, Palombo G et al. Plasmapheresis versus plasma perfusion in acute Guillain-Barre syndrome. *ASAIO J* 1994; 40(3):M638-M642.
2141. Morosini PP, Salvi A, Marchegiani G, Maniscalco L. [Immunologic aspects of Graves' ophthalmopathy. Therapeutic role of plasma exchange]. *Minerva Endocrinol* 1984; 9(1):25-30.
2142. Morrisett JD. The role of lipoprotein[a] in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2(3):243-250.
2143. Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C. Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 1993; 81(6):1513-1520.
2144. Morrison AE, Ludlam CA. Acquired haemophilia and its management [see comments]. *Br J Haematol* 1995; 89(2):231-236.
2145. Morrison AE, Watson D, Buchanan S, Green RH. Prospective randomised concurrent comparison of the COBE spectra version 4.7, COBE spectra version 6 (Auto PBSCtrade mark), and haemonetics MCS+ cell separators for leucapheresis in patients with haematological and non haematological malignancies. *J Clin Apheresis* 2000; 15(4):224-229.
2146. Morrison FS, Huestis DW. Toxicity of the Staphylococcal Protein A Immunoadsorption Column. *J Clin Apheresis* 1992; 7:171-172.
2147. Morsch G, Maywald F, Wanner C. In vitro and in vivo studies with different precipitate filter cartridges for H.E.L.P.-LDL-apheresis. Optimization of precipitate filter cartridges. *Bioseparation* 1995; 5(1):11-18.
2148. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1984; 94(5 Pt 1):664-666.
2149. Mourani C, Mallat S, Akatcherian C, Mousallli A. Reversible severe vascular rejection

- after plasmapheresis. *J Med Liban* 1998; 46(1):40-42.
2150. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der GR. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989; 73(8):639-644.
2151. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47(1):9-14.
2152. Mujais SK, Ing T, Kjellstrand C. Acute Complications of Hemodialysis and their Prevention and Treatment. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF, editors. *Replacement of Renal Function by Dialysis*. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 1996: 688-691.
2153. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990; 301(6747):309-314.
2154. Munakata R. The effect of combined therapy with immunoadsorption and high-dose intravenous methylprednisolone on myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2002; 48(2):115-117.
2155. Murai K, Tsuiki T, Shishido K, Hori A. Clinical study of sudden deafness with special reference to onset. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988; 456:15-20.
2156. Murase T. [Treatment of hyperlipidemia]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1995; 84(9):1517-1522.
2157. Murase T. [High Lp (a) concentrations]. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu* 1998;(19 Pt 2):96-99.
2158. Murashima J, Ueki Y, Matsunaga Y, Yano M, Matsumoto K, Miyake S et al. Removal of low-density lipoprotein from plasma by adsorption increases bradykinin and plasma nitric oxide levels in patients with peripheral atherosclerosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9(8):725-732.
2159. Muroi K, Sasaki R, Miura Y. The effect of immunoadsorption therapy by a protein A column on patients with thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1989; 26(2 Suppl 1):10-14.
2160. Murphy PT, Casey MC, Walker F, Hutchinson RM. The role of plasmapheresis in myeloma patients with renal failure. *Clin Lab Haematol* 1994; 16(4):407.
2161. Musch W. [Graves-Basedow ophthalmopathy]. *Rev Med Brux* 2001; 22(3):A182-A183.
2162. Muso E, Yashiro M, Matsushima M, Yoshida H, Sawanishi K, Sasayama S. Does LDL-apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome affect prognosis? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(3):257-264.
2163. Muso E, Mune M, Fujii Y, Imai E, Ueda N, Hatta K et al. Low density lipoprotein apheresis therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kansai-FGS-Apheresis Treatment (K-FLAT) Study Group. Kidney Int Suppl* 1999; 71:S122-S125.
2164. Muso E, Mune M, Fujii Y, Imai E, Ueda N, Hatta K et al. Significantly rapid relief from steroid-resistant nephrotic syndrome by LDL apheresis compared with steroid monotherapy. *Nephron* 2001; 89(4):408-415.
2165. Muto E. [Relation of serum lipids disorders and ischemic heart disease in diabetics]. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1989; 64(4):406-410.
2166. Müller J, Wallukat G, Dandel M, Bieda H, Brandes K, Spiegelsberger S et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101(4):385-391.
2167. Nagane Y, Utsugisawa K, Kin M, Ohi K, Tohgi H. [A case of chronic, motor, axonal polyneuropathy successfully treated by immunoadsorption]. *Rinsho Shinkeigaku* 1998; 38(1):51-53.
2168. Naganuma S, Agishi T, Ota K. LDL apheresis in atherosclerotic disease with hyperlipidemia. *ASAIO J* 1992; 38(3):M436-M439.
2169. Nagashima M, Yoshino S, Tanaka H, Yoshida N, Kashiwagi N, Saniabadi AR. Granulocyte and monocyte apheresis suppresses symptoms of rheumatoid arthritis: a pilot study. *Rheumatol Int* 1998; 18(3):113-118.
2170. Nagpal S, Benstead T, Shumak K, Rock G, Brown M, Anderson DR. Treatment of Guillain-Barre syndrome: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Apheresis* 1999; 14(3):107-113.
2171. Nahass GT. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid antibody syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(2):149-168.
2172. Naik RB, Ashlin R, Wilson C, Smith DS, Lee HA, Slapak M. The role of plasmapheresis in renal transplantation. *Clin Nephrol* 1979; 11(5):245-250.
2173. Naito C, Yamamoto A, Saito Y, Muto E, Nishide T, Shinomiya M et al. Long term effect of LDL apheresis in Japan. *LDL Apheresis Study Group. Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991; 19(1):19-26.
2174. Nakaji S, Oka K, Tanihara M, Takakura K, Takamori M. Development of a specific immunoadsorbent containing immobilized synthetic peptide of acetylcholine receptor for treatment of myasthenia gravis. *1993. Ther Apher* 2000; 4(2):124-126.
2175. Nakaji S. Current topics on immunoadsorption therapy. *Ther Apher* 2001; 5(4):301-305.
2176. Nakajima F, Shibahara N, Ijiri Y, Ashida A, Ueda H, Katsuoka Y. Blood level of cyclosporin [correction of cyclosporin] during LDL-apheresis in nephrotic syndrome patients. *J Clin Apheresis* 1999; 14(4):193-194.
2177. Nakajima K, Saito T, Tamura A, Suzuki M, Nakano T, Adachi M et al. Cholesterol in remnant-like lipoproteins in human serum using monoclonal anti apo B-100 and anti apo A-I immunoaffinity mixed gels. *Clin Chim Acta* 1993; 223(1-2):53-71.
2178. Nakamura H, Yamamura T, Umemoto S, Fukuta S, Shioi T, Matsumori A et al. Auto-immune response in chronic ongoing myocarditis demonstrated by heterotopic cardiac transplantation in mice. *Circulation* 1996; 94(12):3348-3354.
2179. Nakamura T, Ishikawa K. [LDL-apheresis--clinical indication and utility]. *Nippon Rinsho* 1999; 57(12):2854-2861.

2180. Nakamura T. [LDL apheresis]. *Nippon Rinsho* 2001; 59 Suppl 3:707-714.
2181. Nakamura Y, Yoshida K, Itoh S, Kanai Y, Tsuda H, Hashimoto H et al. Immuno-adsorption plasmapheresis as a treatment for pregnancy complicated by systemic lupus erythematosus with positive antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41(5):307-311.
2182. Nalbone G, Charbonnier-Augeire M, Lafont H, Grataroli R, Vigne JL, Lairon D et al. Adsorption of pancreatic (pro)phospholipase A2 to various physiological substrates. *J Lipid Res* 1983; 24(11):1441-1450.
2183. Nand S, Molokie R. Therapeutic plasmapheresis and protein A immuno-adsorption in malignancy: a brief review. *J Clin Apheresis* 1990; 5(4):206-212.
2184. Nanjee MN, Crouse JR, King JM, Hovorka R, Rees SE, Carson ER et al. Effects of intravenous infusion of lipid-free apo A-I in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(9):1203-1214.
2185. Nanu A, Sood SK. Plasmapheresis in pediatric practice. *Indian J Pediatr* 1983; 50(403):105-111.
2186. Napoli C, Ambrosio G, Scarpato N, Corso G, Palumbo G, D'Armiento FP et al. Decreased low-density lipoprotein oxidation after repeated selective apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1997; 133(5):585-595.
2187. Napoli C, Lerman LO. Involvement of oxidation-sensitive mechanisms in the cardiovascular effects of hypercholesterolemia. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(6):619-631.
2188. Narita M, Rudolph AE, Miletich JP, Schwartz AL. The low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP) mediates clearance of coagulation factor Xa in vivo. *Blood* 1998; 91(2):555-560.
2189. National Cholesterol Education Program (NCEP). Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001; 285(19):2486-2497.
2190. Nauck M, Marz W, Wieland H. Is lipoprotein(a) cholesterol a significant indicator of cardiovascular risk? *Clin Chem* 2000; 46(3):436-437.
2191. Negrier C, Dechavanne M, Alfonsi F, Tremisi PJ. Successful treatment of acquired factor VIII antibody by extracorporeal immuno-adsorption. *Acta Haematol* 1991; 85(2):107-110.
2192. Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. Factor Eight Bypassing Activity. *Thromb Haemost* 1997; 77(6):1113-1119.
2193. Neimark II. [Surgical treatment of thyrotoxic goiter]. *Vestn Khir Im I I Grek* 1983; 131(8):104-108.
2194. Neimark II, Antonovich I. [Effect of plasmapheresis on myocardial functional activity and blood circulation in the thyroid in thyrotoxicosis patients]. *Probl Endokrinol (Mosk)* 1984; 30(4):18-21.
2195. Neimark II, Katsevman AE, Dudarev VA, Slukhai I. [Use of plasmapheresis for the preoperative preparation of toxic goiter patients]. *Vestn Khir Im I I Grek* 1985; 134(4):106-110.
2196. Neimark II, Dudarev VA. [Preoperative preparation with plasmapheresis of patients with diffuse toxic goiter and intolerance to antithyroid drugs]. *Probl Endokrinol (Mosk)* 1986; 32(3):24-27.
2197. Neimark MI, Merkulov IV. [The choice of a program of discrete plasmapheresis in the preoperative preparation of patients with diffuse toxic goiter]. *Anesteziol Reanimatol* 1990;(5):62-65.
2198. Nelson PW, Eschliman P, Shield CF, Aeder MI, Luger AM, Pierce GE et al. Improved graft survival in cadaveric renal retransplantation by flow crossmatching. *Arch Surg* 1996; 131(6):599-603.
2199. Netea RT, Netea MG, Bredie SJ, Demacker PN, Hancu N, Thien T et al. Lipoprotein (a) concentrations in patients with familial combined hyperlipidemia and hypertension. *Neth J Med* 1999; 55(1):39-45.
2200. Netiazhenko VZ, Ena I, Stepanchuk MM, Sushko EA, Iatsyshina EI. [Plasmapheresis in the treatment of patients with cardiovascular disorders]. *Kardiologiya* 1992; 32(6):82-88.
2201. Neubauer G, Ujlasky R. Ökonomische Vergleichsstudie der Kombinationstherapie mit therapeutischen Apheresen. 2002. Ref Type: Generic
2202. Neuwalt CM. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Response to repeated plasmapheresis over three years. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1534-1539.
2203. New Zealand Glomerulonephritis Study Group, Bailey RR, Hannan SF, Neale TJ, Williams LC. The New Zealand Glomerulonephritis Study: introductory report. *Clin Nephrol* 1989; 31:239-246.
2204. Ng KK, Howard RS, Hirsch NP, Miller DH. Intravenous immunoglobulin versus plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1993; 43(12):2729-1.
2205. Nguyen TV, Brownell WE. Contribution of membrane cholesterol to outer hair cell lateral wall stiffness. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119(1):14-20.
2206. Nielsen HJ, Hammer JH, Krarup AL, Nielsen LM, Reimert CM, Pedersen AN et al. Prestorage leukocyte filtration may reduce leukocyte-derived bioactive substance accumulation in patients operated for burn trauma. *Burns* 1999; 25(2):162-170.
2207. NIH Consensus Development Program. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. 1986. Ref Type: Generic
2208. NIH USA. Adult Treatment Panel III. National Education Program. National Heart, Lung and Blood Institute. No 01-3670. 2002. Ref Type: Generic
2209. Nikolaev EK, Makarova NP, Zhuravleva TA. [A program of combined intensive therapy in critical ischemia of the lower extremities]. *Anesteziol Reanimatol* 1995;(6):52-54.
2210. Nikolaus T, Dinsbacher A, Kruse W, Schoepenthou M, Marburger C, Schlierf

- G. Therapie bei Hyperlipoproteinämien. Eine Übersicht mit besonderer Berücksichtigung der familiären Hypercholesterinämie. *Inn Med* 1992; 19:69-75.
2211. Nikolaus B. Fibrinogenreduktion durch Aphaese. Wie die Mikrozirkulation verbessert werden kann. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 97(21):A-1441.
2212. Nikolay J, Braun J, Druschky KF, et al. Klinische Erfahrung mit der Immunadsorption bei myasthenia Gravis und Polyradikuloneuritis. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1987; 16(11):455-460.
2213. Nikutowski B, Sonntag S, Bimmermann A, Staisch C, Steinhagen-Thiessen E. Selektive extrakorporale LDL-Elimination zur Behandlung der schweren familiären Hypercholesterinämie. *Berliner Ärzteblatt* 1900; 105:473-477.
2214. Nilsson-Ehle P, Belfrage P. A monoglyceride hydrolyzing enzyme in human postheparin plasma. *Biochim Biophys Acta* 1972; 270(1):60-64.
2215. Nilsson IM, Jonsson S, Sundqvist SB, Ahlberg A, Bergentz SE. A procedure for removing high titer antibodies by extracorporeal protein-A-sepharose adsorption in hemophilia: substitution therapy and surgery in a patient with hemophilia B and antibodies. *Blood* 1981; 58(1):38-44.
2216. Nilsson IM, Sundqvist SB, Ljung R, Holmberg L, Freiburghaus C, Bjorlin G. Suppression of secondary antibody response by intravenous immunoglobulin in a patient with haemophilia b and antibodies. *Scand J Haematol* 1983; 30(5):458-464.
2217. Nilsson IM, Sundqvist SB, Freiburghaus C. Extracorporeal protein A-sepharose and specific affinity chromatography for removal of antibodies. *Prog Clin Biol Res* 1984; 150:225-241.
2218. Nilsson IM, Sundqvist SB, Freiburghaus C. Group-specific and specific immunoadsorption in congenital and acquired haemophilia. *Innov Tech Biol Med* 1985; 6:576-585.
2219. Nilsson IM, Freiburghaus C. Removal of Inhibitors. In: Ciavarella, Ruggeri, Zimmerman, editors. *Faktor VIII / von Willebrand Factor*. Milano: Wichtig Editore, 1986: 253-262.
2220. Nilsson IM, Berntorp E, Zettervall O. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide, and factor VIII. *N Engl J Med* 1988; 318(15):947-950.
2221. Nilsson IM, Berntorp E. Induction of immune tolerance in hemophiliacs with inhibitors by combined treatment with i.v. IgG, cyclophosphamide and factor VIII or IX. *Prog Clin Biol Res* 1990; 324:69-78.
2222. Nilsson IM, Berntorp E, Zettervall O, Dahlback B. Noncoagulation inhibitory factor VIII antibodies after induction of tolerance to factor VIII in hemophilia A patients. *Blood* 1990; 75(2):378-383.
2223. Nilsson IM, Berntorp E, Freiburghaus C. Treatment of patients with factor VIII and IX inhibitors. *Thromb Haemost* 1993; 70(1):56-59.
2224. Nilsson IM, Freiburghaus C. Apheresis. *Adv Exp Med Biol* 1995; 386:175-184.
2225. Nishimura S, Yamaguchi H. Regression of Coronary Atherosclerosis by Intensive Lipid-Lowering Therapy with Combined LDL-Apheresis and Drugs in Familial Hypercholesterolemia: Japan LDL-Apheresis Coronary Atherosclerosis Prospective Study (L-CAPS) (Abstrakt 67th Scientific Sessions 14-17.11.1994 Dallas). *Circulation* 1994; 90(4 Part 2).
2226. Nishimura S, Sekiguchi M, Kano T, Ishiwata S, Nagasaki F, Nishide 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; 144(2):409-417.
2227. Nishiyama K, Ogawa H, Yasue H, Soejima H, Misumi K, Kugiyama K et al. Heparin-releasable endothelial cell-associated tissue factor pathway inhibitor (TFPI) is increased in the coronary circulation after coronary spasm in patients with coronary spastic angina. *Thromb Res* 1998; 89(3):137-146.
2228. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001; 103(4):604-616.
2229. Niwa T, Nomura T, Ozawa Y, Maeda K, Shibata M, Yamada K et al. Therapeutic application of phenylalanine immunoadsorbent with on-line regeneration. *Artif Organs* 1987; 11(6):486-490.
2230. Noishiki Y. Application of immunoperoxidase method to electron microscopic observation of plasma protein on polymer surface. *J Biomed Mater Res* 1982; 16(4):359-367.
2231. Nomura S, Kouzuma R, Komura T, Sadayasu T, Segawa J, Nakashima Y et al. [A case of heterozygous familial hypercholesterolemia showing the regression of coronary atherosclerosis by LDL-apheresis]. *Kokyu To Junkan* 1992; 40(3):299-302.
2232. Norda R, Stegmayr BG. Apheresis registry in Sweden: scope, techniques and indications for treatment. A report from the Swedish apheresis study group. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 24(1):49-55.
2233. Nose Y, Malchesky PS, Asanuma Y, Zawicki I. Plasma filtration detoxification on hepatic patients: its optimal operating conditions. In: Gurland HJ, Heinze V, Lee HA, editors. *Therapeutic Plasma Exchange*. Basel: Springer-Verlag, 1981: 125-135.
2234. Nose Y. Therapeutic artificial organs: future perspectives. *Artif Organs* 1985; 9(1):7-11.
2235. Nose Y. Perisurgical apheresis: new tool for improving the surgical outcome of a cardiovascular invasive procedure. *Artif Organs* 1993; 17(12):969-970.
2236. Noseworthy JH, Shumak KH, Vandervoort MK. Long-term use of antecubital veins for plasma exchange. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. *Transfusion* 1989; 29(7):610-613.
2237. Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, Farquhar RE, Yetisir E, Roberts R. The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple scler-

- rosis clinical trial. *Neurology* 1994; 44(1):16-20.
2238. Noskov SM, Kozlov GS. [Practical aspects of the use of plasmapheresis in rheumatoid arthritis]. *Revmatologiya (Mosk)* 1990;(4):59-61.
2239. Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP, Kuhl U. Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99(16):2124-2131.
2240. Novak R, Williams J. Plasmapheresis in catastrophic complications of idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1978; 92:434f.
2241. Nowaczynski W, Mavoungou D, Richardson K, Nowaczynski M, Fung K, Wilkins GE et al. Further studies on human plasma aldosterone-binding globulins: isolation, purification, and evidence for heterogeneity. *Clin Physiol Biochem* 1984; 2(5):205-220.
2242. Nowak-Gottl U, Schobess R, Kurnik K, Schwabe D, Fleischhack G, Junker R. Elevated lipoprotein(a) concentration is an independent risk factor of venous thromboembolism. *Blood* 2002; 99(9):3476-3477.
2243. Nydegger U, Aeschbacher B. [Pathophysiological aspects and clinical indications for plasma exchange treatment]. *Schweiz Med Wochenschr* 1987; 117(30):1140-1151.
2244. O'Connor PM, Naya-Vigne JM, Duchateau PN, Ishida BY, Mazur M, Schoenhaus SA et al. Measurement of prebeta-1 HDL in human plasma by an ultrafiltration-isotope dilution technique. *Anal Biochem* 1997; 251(2):234-240.
2245. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95(5):1126-1131.
2246. O'Reilly MJ, Talpos G, Roberts VC, White JM, Cotton LT. Controlled trial of plasma exchange in treatment of Raynaud's syndrome. *Br Med J* 1979; 1(6171):1113-1115.
2247. O'Rourke RW, Osorio RW, Freise CE, Lou CD, Garovoy MR, Bacchetti P et al. Flow cytometry crossmatching as a predictor of acute rejection in sensitized recipients of cadaveric renal transplants. *Clin Transplant* 2000; 14(2):167-173.
2248. Odaka M, Kobayashi H, Soeda K, Murotani N, Saito Y, Nishide T et al. Adsorption of lipoprotein containing apolipoprotein-B through plasma separation for treatment of familial hypercholesterolemia. *Int J Artif Organs* 1986; 9(5):343-348.
2249. Odaka M, Yamane S, Soeda K, et al. Immunoadsorption apheresis or/and double filtration plasma pheresis for autoimmune-diseases being resistant to their medication therapies. *Art Cells Blood Sub Immobilization Biotechnol* 1994; 22(5):A46.
2250. Oetliker OH, Zimmermann A, Bianchetti MG. Treatment of recurrent idiopathic nephrotic syndrome after transplantation using plasmapheresis and intensified immunosuppression over 2 months. *Pediatr Nephrol* 1993; 7(4):508.
2251. Oette K. Low-Density Lipoprotein Apheresis in the Treatment of Familial Hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1991; 1:63-64.
2252. Ogawa H, Matsumoto Y. The efficacy of plasmapheresis or leukocytapheresis for articular and extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ther Apher* 1997; 1(4):330-335.
2253. Oguogho A, Ferlitsch A, Sinzinger H. LDL-apheresis decreases plasma levels and urinary excretion of 8-epi-PGF₂alpha. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 62(4):209-216.
2254. Ohara M, Saniabadi AR, Kokuma S, Hirata I, Adachi M, Agishi T et al. Granulocytapheresis in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Artif Organs* 1997; 21(9):989-994.
2255. Ohinata Y, Makimoto K, Kawakami M, Haginomori S, Araki M, Takahashi H. Blood viscosity and plasma viscosity in patients with sudden deafness. *Acta Otolaryngol* 1994; 114(6):601-607.
2256. Ohmae M, Nakamura T, Miyamoto K, et al. Development of specific adsorbent for cryogel. *Jap J Art Organ* 1994; 23(3):660-663.
2257. Ohno M, Morita I, Tombran-Tink J, Mrazek D, Onodera M, Uetama T et al. Novel mechanism for age-related macular degeneration: an equilibrium shift between the angiogenesis factors VEGF and PEDF. *J Cell Physiol* 2001; 189:323-333.
2258. Ohri SK, Keane PF, Swift I, Sackier JM, Williamson RC, Thompson GR et al. Reappraisal of partial ileal bypass for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Am J Gastroenterol* 1989; 84(7):740-743.
2259. Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, Takahashi K, Nagafuchi H, Akioka Y et al. ABO-incompatible pediatric kidney transplantation in a single-center trial. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(1):1-5.
2260. Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, et al. Effect of pre- and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Transplantation* 2001; 71:628-633.
2261. Okada H, Moriwaki K, Sugahara S, Nakamoto H, Hosokawa T, Hamaguchi K et al. Comparative study of clinical effects between plasma adsorption and double filtration plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *Ther Apher* 1997; 1(4):343-347.
2262. Okada T, Takahashi H, Ogura M, Nakao T, Shimizu T. [Complete remission of steroid-resistant minimal-change nephrotic syndrome by cyclosporin after additional low-density lipoprotein apheresis treatment]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1996; 38(1):46-51.
2263. Okamura M, Kanayama Y, Amastu K, Negoro N, Kohda S, Takeda T et al. Significance of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for antibodies to double stranded and single stranded DNA in patients with lupus nephritis: correlation with severity of renal histology. *Ann Rheum Dis* 1993; 52(1):14-20.
2264. Okamura T, Tsuda H. [Acquired inhibitors (autoantibodies) to coagulation factors in non-hemophilic patients]. *Rinsho Ketsueki* 1993; 34(5):583-587.
2265. Okazaki M, Komoriya N, Tomoike H, Inoue N, Usui S, Itoh S et al. Quantitative detection method of triglycerides in serum lipoproteins and serum-free glycerol by high-

- performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998; 709(2):179-187.
2266. Okechukwu CN, Meier-Kriesche HU, Armstrong D, Campbell D, Gerbeau C, Kaplan B. Removal of basiliximab by plasmapheresis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(1):E11.
2267. Oksanen K, Ebeling F, Kekomaki R, Elonen E, Sahlstedt L, Volin L et al. Adverse reactions to platelet transfusions are reduced by use of platelet concentrates derived from buffy coat. *Vox Sang* 1994; 67(4):356-361.
2268. Oksenhendler E, Chevret S, Leger JM, Louboutin JP, Bussel A, Brouet JC. Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. IgM-associated Polyneuropathy Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59(3):243-247.
2269. Okubo M, Tamura K, Kamata K, Tsukamoto Y, Nakayama Y, Osakabe T et al. 15-Deoxyspergualin "rescue therapy" for methylprednisolone-resistant rejection of renal transplants as compared with anti-T cell monoclonal antibody (OKT3). *Transplantation* 1993; 55(3):505-508.
2270. Olbricht. Evaluation of microparticles released from an adsorber used for low density lipoprotein apheresis. *ASAIO J* 1999; 45(3):234-235.
2271. Olbricht CJ. [The extracorporeal elimination of LDL cholesterol by apheresis. The indications and methods]. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116(16):625-630.
2272. Olbricht CJ. Extrakorporale Elimination von LDL-Cholesterin durch Apherese. Indikationen und Methoden. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116(16):625-630.
2273. Olbricht CJ, Schulzeck P. LDL cholesterol apheresis by dextran sulfate cellulose adsorption. Long-term experience in patients with familial hypercholesterolemia. *ASAIO Trans* 1991; 37(3):M492-M493.
2274. Olbricht CJ, Schaumann D, Fischer D. Anaphylactoid reactions, LDL apheresis with dextran sulphate, and ACE inhibitors. *Lancet* 1992; 340(8824):908-909.
2275. Olbricht CJ. Extracorporeal treatment of hypercholesterolaemia. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8(9):814-820.
2276. Olbricht CJ. Low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995; 346(8967):116.
2277. Olbricht CJ. Extracorporeal removal of lipids by dextran sulfate cellulose adsorption. *Artif Organs* 1996; 20(4):332-335.
2278. Olbricht CJ. Lipidapherese: Kaskadenfiltration, Immunadsorption, Liposorbersysteme, Heparinpräzipitation. In: Franz ME, Hörl WH, editors. *Blutreinigungsverfahren - Technik und Klinik*. Stuttgart, New York: 1997: 506-519.
2279. Oldenburg J, Picard JK, Schwaab R, Brackmann HH, Tuddenham EG, Simpson E. HLA genotype of patients with severe haemophilia A due to intron 22 inversion with and without inhibitors of factor VIII. *Thromb Haemost* 1997; 77(2):238-242.
2280. Olivari MT, May CB, Johnson NA, Ring WS, Stephens MK. Treatment of acute vascular rejection with immunoabsorption. *Circulation* 1994; 90(5 Pt 2):II70-II73.
2281. Olk RJ, Friberg TR, Stickney KL, Akduman L, Wong KL, Chen MC et al. Therapeutic benefits of infrared (810nm) diode laser macular grid photocoagulation in prophylactic treatment of nonexudative age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 1999; 106:2082-2090.
2282. Olson WP, Bethel G, Parker C. Rapid delipidation of and particulate removal from human serum by membrane filtration in a tangential flow system. *Prep Biochem* 1977; 7(5):333-343.
2283. Olson WP, Faith MW. Lipoproteins removed from serum and plasma by membrane filtration. *Prep Biochem* 1978; 8(5):379-386.
2284. Olsson AG, Dairou F. Acute effects of cholestyramine on serum lipoprotein concentrations in type II hyperlipoproteinaemia. *Atherosclerosis* 1978; 29(1):53-61.
2285. Oppl J, Bahler RC. Ultracentrifugal study of metabolic effects of probucol: plasma lipoproteins in patients with proven coronary artery disease. *Artery* 1982; 10(2):108-130.
2286. Orlandini GC, Margaria R. Evaluation of the efficiency of a new hollow fiber plasmapheresis filter. *Int J Artif Organs* 1983; 6 Suppl 1:103-106.
2287. Orlov VN, Grachev SP, Lekokhmakher SS, Gavrilov AO, Radzevich AE. [Effect of gravitation plasmapheresis on central hemodynamics and indices of myocardial metabolism in patients with acute complicated myocardial infarct]. *Kardiologiya* 1987; 27(12):16-19.
2288. Oschry Y, Olivecrona T, Deckelbaum RJ, Eisenberg S. Is hypertriglyceridemic very low density lipoprotein a precursor of normal low density lipoprotein? *J Lipid Res* 1985; 26(2):158-167.
2289. Ossi E, Fiocco U, Belloni M, Ongaro G, Rubaltelli L, Ruffatti A et al. Therapy of acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus with plasmapheresis and corticosteroids. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1(4):345-347.
2290. Osterkorn D, MWI Medizinisches Wirtschaftsinstitut GmbH München. Stellungnahme zur Wirtschaftlichkeit bei der klinischen Prüfung "Wirksamkeit der H.E.L.P.-Apherese für die Behandlung des Hörsturzes". 2002. Ref Type: Generic
2291. OTA - US Congress Office of Technology Assessment. The Safety, Efficacy, and Cost Effectiveness of Therapeutic Apheresis. Banta H, editor. 23-6-1983. Washington. Health Technology Case Study 23. Ref Type: Generic
2292. Otto C, Schwandt P. Gibt es Unterschiede zwischen verschiedenen Statinen. *Internist* 1998; 39:987-993.
2293. Otto C, Schwandt P. Wenn Statine allein zur Lipidsenkung nicht ausreichen. *Internist* 1999; 40:1338-1345.
2294. Otto C, Richter WO, Schwandt P. Contribution of fibrinogen and lipoproteins to plasma viscosity in hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: evaluation by selective depletion of low-density lipoproteins or fibrinogen. *Metabolism* 2000; 49(6):810-813.
2295. Otto C, Geiss HC, Donner MG, Parhofer KG, Schwandt P. Influence of atorvastatin versus simvastatin on fibrinogen and other hemorheological parameters in patients

- with severe hypercholesterolemia treated with regular low-density lipoprotein immunoadsorption apheresis. *Ther Apher* 2000; 4(3):244-248.
2296. Otto C, Geiss HC, Laubach E, Schwandt P. Effects of direct adsorption of lipoproteins apheresis on lipoproteins, low-density lipoprotein subtypes, and hemorheology in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ther Apher* 2002; 6(2):130-135.
2297. Otto V, Schon A. Evaluation of microparticles released from an adsorber used for low density lipoprotein apheresis. *ASAIO J* 1999; 45(1):115-116.
2298. Otto V, Schon A. The DALI system. *Artif Organs* 2000; 24(11):919-920.
2299. Owen HG, Brecher ME. Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. *Transfusion* 1994; 34(10):891-894.
2300. Özsoylu S, Özer FL. Acquired factor IX deficiency. A report of 2 cases. *Acta Haematol* 1973; 50:305-314.
2301. Packard CJ, Munro A, Lorimer AR, Gotto AM, Shepherd J. Metabolism of apolipoprotein B in large triglyceride-rich very low density lipoproteins of normal and hypertriglyceridemic subjects. *J Clin Invest* 1984; 74(6):2178-2192.
2302. Packard CJ, Shepherd J. Current concepts in the treatment of familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6(1):57-61.
2303. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(12):3542-3556.
2304. Pajak A, Kawalec E, Szczudlik A. [Cognitive impairment and cardiovascular disease risk factors. Project CASCADE Krakow. I. Project to test exposure to risk factors for cardiovascular disease in the studied sample]. *Przegl Lek* 1998; 55(12):676-682.
2305. Palcoux JB, Meyer M, Jouanel P, Tridon A, Vanlieferinghen P, Carla H et al. Treatment of homozygous familial hypercholesterolemia by plasma exchange and LDL-apheresis. *Transfus Sci* 1993; 14(4):423-427.
2306. Palmer A, Taube D, Welsh K, Brynner H, Delin K, Gjørstrup P et al. Extracorporeal immunoadsorption of anti-HLA antibodies: preliminary clinical experience. *Transplant Proc* 1987; 19(5):3750-3751.
2307. Palmer A, Gjørstrup P, Severn A, Welsh K, Taube D. Treatment of systemic lupus erythematosus by extracorporeal immunoadsorption[letter]. *Lancet* 1988; 2(8605):272.
2308. Palmer A, Taube D, Welsh K, Bewick M, Gjørstrup P, Thick M. Removal of anti-HLA antibodies by extracorporeal immunoadsorption to enable renal transplantation. *Lancet* 1989; 1(8628):10-12.
2309. Palmer A, Cairns T, Dische F, Gluck G, Gjørstrup P, Parsons V et al. Treatment of rapidly progressive glomerulonephritis by extracorporeal immunoadsorption, prednisolone and cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6(8):536-542.
2310. Palumbo B, Cardinali L, Sinzinger H. LDL-Apheresis removes serum amyloid P and A in hypercholesterolemic patients. *Thromb Res* 2000; 97(6):491-494.
2311. Parameshwar J, Foote J, Sharples L, Wallwork J, Large S, Schofield P. Lipids, lipoprotein (a) and coronary artery disease in patients following cardiac transplantation. *Transpl Int* 1996; 9(5):481-485.
2312. Parhofer KG, Hugh P, Barrett R, Bier DM, Schonfeld G. Determination of kinetic parameters of apolipoprotein B metabolism using amino acids labeled with stable isotopes. *J Lipid Res* 1991; 32(8):1311-1323.
2313. Parhofer KG, Barrett PH, Demant T, Richter WO, Schwandt P. Effects of weekly LDL-apheresis on metabolic parameters of apolipoprotein B in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1996; 37(11):2383-2393.
2314. Parhofer KG, Demant T, Ritter MM, Geiss HC, Donner M, Schwandt P. Lipoprotein (a) metabolism estimated by nonsteady-state kinetics. *Lipids* 1999; 34(4):325-335.
2315. Parhofer KG, Barrett PH, Schwandt P. Low density lipoprotein apolipoprotein B metabolism: comparison of two methods to establish kinetic parameters. *Atherosclerosis* 1999; 144(1):159-166.
2316. Parhofer KG, Barrett PH, Demant T, Schwandt P. Acute effects of low density lipoprotein apheresis on metabolic parameters of apolipoprotein B. *J Lipid Res* 2000; 41(10):1596-1603.
2317. Parhofer KG, Geiss HC, Schwandt P. Efficacy of different low-density lipoprotein apheresis methods. *Ther Apher* 2000; 4(5):382-385.
2318. Park CT, Creasey AA, Wright SD. Tissue factor pathway inhibitor blocks cellular effects of endotoxin by binding to endotoxin and interfering with transfer to CD14. *Blood* 1997; 89(12):4268-4274.
2319. Park JW. Herztransplantations-Nachsorge: Probleme im Langzeitverlauf. *Deutsches Ärzteblatt* 1994; 91:A-1731-A-1733.
2320. Park JW, Vermeltfoort M, Braun P, May E, Merz M. Regression of transplant coronary artery disease during chronic HELP therapy: a case study. *Atherosclerosis* 1995; 115(1):1-8.
2321. Park JW, Merz M, Braun P, Vermeltfoort M. Lipid disorder and transplant coronary artery disease in long-term survivors of heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15(6):572-579.
2322. Park JW, Merz M, Braun P. Regression of transplant coronary artery disease during chronic low-density lipoprotein-apheresis. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16(3):290-297.
2323. Park JW. Dyslipoproteinämie und Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation. *EBM Verlag* 1998; 2:44-54.
2324. Park JW, Merz M, Braun P. Effect of HELP-LDL-apheresis on outcomes in patients with advanced coronary atherosclerosis and severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1998; 139(2):401-409.
2325. Park JW, Mrowietz Ch, Schüler S, Labarrere C, Jung F. Cutaneous microcirculation in cardiac allograft recipients with severe hypercholesterolemia before, during and after the first H.E.L.P.-apheresis. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 2000; 9:19-25.
2326. Parker TS, Gordon BR, Saal SD, Rubin AL, Ahrens EH, Jr. Plasma high density lipopro-

- tein is increased in man when low density lipoprotein (LDL) is lowered by LDL-pheresis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83(3):777-781.
2327. Parker TS, Saal SD, Gordon BR, Tyberg TI, Levine DM, Rubin AL. A rationale for setting target plasma lipid levels to reverse atherosclerosis. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:132-137.
2328. Parker TS, Studebaker JF. Low density lipoprotein-pheresis: selective immunoadsorption of plasma lipoproteins from patients with premature atherosclerosis. *Methods Enzymol* 1988; 137:466-478.
2329. Parker TS. Dextran-sulfate cellulose adsorption for lowering Lp[a]. *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68:331-338.
2330. Parsons WB, Jr. Elevated lipoprotein(a) and premature coronary heart disease. *JAMA* 1997; 277(3):209.
2331. Partanen J, Nieminen MS, Krogerus L, Harjula AL, Mattila S. Heart transplant rejection treated with plasmapheresis. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11(2 Pt 1):301-305.
2332. Parusel M, Kadar JG, Borberg H. Anaphylatoxin generation and distribution during in vitro LDL apheresis. *Infusionsther Transfusionsmed* 1992; 19(5):245-248.
2333. Pasatiempo AM, Kroser JA, Rudnick M, Hoffman BI. Acute renal failure after intravenous immunoglobulin therapy. *J Rheumatol* 1994; 21(2):347-349.
2334. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct pro-inflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102(18):2165-2168.
2335. Pascher A, Poehlein C, Stangl M, Hoebel G, Thiery J, Mueller-Derlich J et al. Application of immunoapheresis for delaying hyperacute rejection during isolated xenogeneic pig liver perfusion. *Transplantation* 1997; 63(6):867-875.
2336. Pascher A, Poehlein C, Stangl M, Thiery J, Mueller-Derlich J, Hammer C. Immunoapheresis, an advanced technique for depleting human anti-porcine antibodies, delays hyperacute rejection of xenogeneic perfused pig livers. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2):962-963.
2337. Pascher A, Stangl M, Hammer C. Impact of immunoabsorption on complement activation, immunopathology, and hepatic perfusion during xenogeneic pig liver perfusion. *Transplantation* 1998; 65(5):737-740.
2338. Pascual M, Blanc E, Schifferli JA. Complement activation by LDL-apheresis using dextran sulphate. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(8):1475-1476.
2339. Pascual MA, Crespo M, Tolkoff-Rubin N. Progress in understanding humoral rejection in kidney transplantation: implications for patient management. *Nefrologia* 2001; 21(4):327-331.
2340. Pascuzzi RM, Fleck JD. Acute peripheral neuropathy in adults. Guillain-Barre syndrome and related disorders. *Neurol Clin* 1997; 15(3):529-547.
2341. Pasquali S, Cagnoli L, Rovinetti C, Rigotti A, Zucchelli P. Plasma exchange therapy in rapidly progressive renal failure due to multiple myeloma. *Int J Artif Organs* 1985; 8 Suppl 2:27-30.
2342. Passalacqua S, Splendiani G, Sturniolo A, Costanzi S, Barbera G, D'Agostini G et al. Plasma perfusion in myasthenia gravis. *ASAIO Trans* 1988; 34(3):602-605.
2343. Passalacqua S, Splendiani G, Sturniolo A, et al. Immunosorbent Treatment in Myasthenia Gravis. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:285-288.
2344. Passfall J, Keller F, Arntz HR. Long-term plasma exchange via Cimino fistula in patients with hypercholesterolemia. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1990; 18(5):617-621.
2345. Pauleikhoff D, Chen JC, Chisholm IH, Mnassian DC, Bird AC. Choroidal perfusion abnormality with age-related Bruch's membrane change. *Am J Ophthalmol* 1990; 109:211-217.
2346. Paulus HE, Egger MJ, Ward JR, Williams HJ. Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on the findings in patients treated with placebo. The Cooperative Systematic Studies of Rheumatic Diseases Group [see comments]. *Arthritis Rheum* 1990; 33(4):477-484.
2347. Paulus WM, Brandt T, Kuhne D, Leopold HC, Mobius E. [Therapy of orbital and retro-orbital space occupying processes with optic nerve compression]. *Nervenarzt* 1985; 56(10):519-534.
2348. Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, Schwimbeck PL, Poller W, Kandolf R et al. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation* 1999; 99(7):889-895.
2349. Pazzucconi F, Franceschini G, Gianfranceschi G, Campagnoli G, Sirtori CR. Cholesterol synthesis inhibitors do not reduce Lp(a) levels in normocholesterolemic patients. *Pharmacol Res* 1996; 34(3-4):131-133.
2350. Pearl JM, Drinkwater DC, Laks H, Capouya ER, Gates RN. Leukocyte-depleted reperfusion of transplanted human hearts: a randomized, double-blind clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11(6):1082-1092.
2351. Pease E. Plasmaleukapheresis halts graft rejection. *JAMA* 1981; 246(11):1170.
2352. Pech MA, Myara I, Védie B, Moatti N. [Modified LDL and atherosclerosis. Nature of modifications. Physicochemical and biological properties]. *Ann Biol Clin (Paris)* 1992; 50(4):213-227.
2353. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, Olsson AG, Wilhelmsen L, Wedel H et al. Cholesterol lowering and the use of healthcare resources. Results of the Scandinavian Simvastatin Survival Study [see comments] [published erratum appears in *Circulation* 1996 Aug 15;94(4):849]. *Circulation* 1996; 93(10):1796-1802.
2354. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97(15):1453-1460.
2355. Pegoraro AA, Singh AK, Arruda JA, Dunea G, Bakir AA. A simple method to detect an albumin permeability factor in the idiopathic

- nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000; 58(3):1342-1345.
2356. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease [see comments]. *N Engl J Med* 1990; 322(24):1700-1707.
2357. Peltier M, Iannetta Peltier MC, Sarano ME, Lesbre JP, Colas JL, Tribouilloy CM. Elevated serum lipoprotein(a) level is an independent marker of severity of thoracic aortic atherosclerosis. *Chest* 2002; 121(5):1589-1594.
2358. Pena-Diaz A, Izaguirre-Avila R, Angles-Cano E. Lipoprotein Lp(a) and atherothrombotic disease. *Arch Med Res* 2000; 31(4):353-359.
2359. Pengo V, Biasiolo A, Marson P, De Silvestro G, Agostini C, Livi U. Immunosuppressive treatment in a heart transplantation candidate with antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol* 1996; 15(5):504-507.
2360. Pentikainen MO, Oorni K, Kovanen PT. Lipoprotein lipase (LPL) strongly links native and oxidized low density lipoprotein particles to decorin-coated collagen. Roles for both dimeric and monomeric forms of LPL. *J Biol Chem* 2000; 275(8):5694-5701.
2361. Penttinen J. High plasma interleukin-2: a potential cause of insulin resistance. *Med Hypotheses* 1995; 45(6):614-616.
2362. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999; 354(9185):1153-1158.
2363. Perniok A, Schneider M. Immunoabsorption in systemic lupus erythematosus. *EDTNA-ECRA J* 2000; 26(3):10-13.
2364. Perrault LP, Mahlberg F, Breugnot C, Boudouard JP, Villeneuve N, Vilaine JP et al. Hypercholesterolemia increases coronary endothelial dysfunction, lipid content, and accelerated atherosclerosis after heart transplantation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(3):728-736.
2365. Perreault S, Hamilton VH, Lavoie F, Grover S. Treating hyperlipidemia for the primary prevention of coronary disease. Are higher dosages of lovastatin cost-effective? [see comments]. *Arch Intern Med* 1998; 158(4):375-381.
2366. Persson NH, Bucin D, Ekberg H, Kallen R, Omnell PM, Simanaitis M et al. Immunoabsorption in acute vascular rejection after renal transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27(6):3466.
2367. Peter HH, Pichler WJ. Immunthrombozytopenien. *Klinische Immunologie. Urban & Schwarzenberg*, 1996: 480.
2368. Peter HH, Pichler WJ. Systemischer Lupus erythematosus. *Klinische Immunologie. Urban & Schwarzenberg*, 1996: 647-672.
2369. Petersen N, Bremer K, Hammad-Zulfughari D, Kemper J, Gruntjes-Prinsen G, Hansmann E. [Protein A immunoabsorption treatment of patients with refractory autoimmune thrombopenia]. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 32:366-369.
2370. Petranzyi GG, Hollan RS. Joint report from "HLA--DR Intertransplant Workshop 79". *Tissue Antigens* 1980; 16(1):1-22.
2371. Petri M, Perez GS, Longenecker JC, Hochberg M. Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socioeconomic status. *Am J Med* 1991; 91(4):345-353.
2372. Pettengell R, Woll PJ, Thatcher N, Dexter TM, Testa NG. Multicyclic, dose-intensive chemotherapy supported by sequential reinfusion of hematopoietic progenitors in whole blood. *J Clin Oncol* 1995; 13(1):148-156.
2373. Pettersson T, Riska H, Nordstrom D, Honkanen E. Plasmapheresis for idiopathic thrombocytopenic purpura unresponsive to intravenous immunoglobulin [letter]. *Eur J Haematol* 1987; 39(1):92-93.
2374. Pfalzer B, Beil FU, Beisiegel U, Tilsner V, Greten H. Procoagulatory and Fibrinolytic Activities after LDL Apheresis (H.E.L.P.). In: Gotto AM, Mancini M, Richter WO, Schwandt P, editors. *Treatment of Severe Hypercholesterolemia in the Prevention of Coronary Heart Disease -2*. München: Porc 2nd Int Symp Munich, 1990.
2375. Pfammatter JP, Stocker FP, Oetliker O, Wiesmann U, Meier B. Familial hypercholesterolaemia with severe cardiac involvement in a boy: successful management and mid-term follow-up. *Acta Paediatr* 1996; 85(2):254-257.
2376. Pfannenstiel P, Utech C, Wulle KG. [Therapy of endocrine ophthalmopathy]. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111(35):1331-1333.
2377. Pfau N, Kupsch S, Kern AO, Beske F. Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung von Blindheit und hochgradiger Sehbehinderung in Deutschland. IGSF Institut für Gesundheits-System-Forschung, 2000.
2378. Pfefferkorn TK, Knuppel HP, Jaeger BR, Thiery J, Hamann GF. Increased cerebral CO(2) reactivity after heparin-mediated extracorporeal LDL precipitation (HELP) in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia. *Stroke* 1999; 30(9):1802-1806.
2379. Pfeiff B, Straube R, Pullmann H, Kingreen H. Erfahrungen mit therapeutischer Apherese. *H+G Z f Hautkr* 1995; 70(1):48-52.
2380. Pfohl M, Naoumova RP, Klass C, Knisel W, Jakober B, Risler T et al. Acute and chronic effects on cholesterol biosynthesis of LDL-apheresis with or without concomitant HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *J Lipid Res* 1994; 35(11):1946-1955.
2381. Pfohl M, Naoumova RP, Neuwirth C, Sussekov A, Smykowski J, Rendell NB et al. Upregulation of cholesterol synthesis after acute reduction of low density lipoprotein by apheresis in normocholesterolaemic subjects: evidence for a threshold effect. *Atherosclerosis* 1997; 135(2):257-262.
2382. Pfueller B, Wolbart K, Bruns A, Burmester GR, Hiepe F. Successful treatment of patients with systemic lupus erythematosus by immunoabsorption with a C1q column: A pilot study. *Arthritis Rheum* 2001; 44(8):1962-1963.
2383. Phillips ML, Schumaker VN. Conformation of apolipoprotein B after lipid extraction of low density lipoproteins attached to an elec-

- tron microscope grid. *J Lipid Res* 1989; 30(3):415-422.
2384. Phillips T, Leigh IM. Familial hypercholesterolaemia. *J R Soc Med* 1987; 80(10):649-651.
2385. Pietzsch J, Julius U. Different susceptibility to oxidation of proline and arginine residues of apolipoprotein B-100 among subspecies of low density lipoproteins. *FEBS Lett* 2001; 491(1-2):123-126.
2386. Piguet B, Palmvang IB, Chisholm IH, Minassian DC, Bird AC. Evolution of age-related macular degeneration with choroidal perfusion abnormality. *Am J Ophthalmol* 1992; 113:657-663.
2387. Pilarska K, Syrenicz A. [Successful treatment by plasmapheresis of progressive edematous-infiltrative ophthalmopathy after corticotherapy failure]. *Pol Tyg Lek* 1987; 42(39):1230-1231.
2388. Pilarska K, Czekalski S, Syrenicz A, Andrzejewska W, Krzystolik Z, Przerwa D et al. [Step-by-step treatment of progressive edematous-infiltrative ophthalmopathy in Graves' disease. Results of the treatment by plasmapheresis (stage II) and cobalt teletherapy of orbital tissues (stage III)]. *Endokrynol Pol* 1988; 39(5):237-244.
2389. Pilarska K, Czekalski S, Syrenicz A, Andrzejewska W, Krzystolik Z, Przerwa D. [Analysis of early and late results of progressive Graves-Basedow ophthalmopathy treatment with different methods]. *Pol Tyg Lek* 1992; 47(44-45):1000-1003.
2390. Pilarska K, Czekalski S, Syrenicz A, Andrzejewska W, Ciechanowicz A, Krzystolik Z. [Individual choice of treatment in patients with progressive infiltrative ophthalmopathy in Graves-Basedow disease]. *Pol Tyg Lek* 1993; 48(27-28):609-611.
2391. Pillemer SR, Austin HA, Tsokos GC, Balow JE. Lupus nephritis: association between serology and renal biopsy measures. *J Rheumatol* 1988; 15(2):284-288.
2392. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24(10):1308-1315.
2393. Pincus T. Rheumatoid Arthritis Disappointing Long-Term Outcomes Despite Successful Short-Term Clinical Trials. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(11):1037-1041.
2394. Pincus T, Callahan LF. Rheumatology function tests: grip strength, walking time, button test and questionnaires document and predict longterm morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19(7):1051-1057.
2395. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994; 120(1):26-34.
2396. Pincus T. The underestimated long term medical and economic consequences of rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995; 50 Suppl 1:1-14.
2397. Pineda AA, Taswell HF. Selective plasma component removal: alternatives to plasma exchange. *Artif Organs* 1981; 5(3):234-240.
2398. Pineda AA. Methods for selective removal of plasma constituents. *Prog Clin Biol Res* 1982; 106:361-373.
2399. Pineda AA. Selective extraction of plasma constituents. *Transfusion* 1989; 29(4):283-284.
2400. Pineda AA. Selective therapeutic extraction of plasma constituents, revisited. *Transfusion* 1999; 39(7):671-673.
2401. Pinsard D, Chadenas D, Pierre D, Walle T, Aumaitre J. [Plasma exchange and hyperthyroidism. Current indications]. *Ann Endocrinol (Paris)* 1985; 46(2):89-98.
2402. Pintus S, Pintus P, Piras C, Loviselli A, Muntoni S. Decrease of thyroid hormones in patients with familial hypercholesterolemia during dextran sulphate low-density lipoprotein apheresis. *J Clin Apheresis* 1994; 9(2):124-125.
2403. Pintus S, Pintus P, Maxia P, Anedda S. Use of losartan in FH patients during treatment with DSC-LDL apheresis. *J Clin Apheresis* 1997; 12(3):156.
2404. Piolot A, Nadler F, Cavallero E, Coquard JL, Jacotot B. Prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia: value of regular plasmapheresis. *Pancreas* 1996; 13(1):96-99.
2405. Piradov MA. [Plasmapheresis in the treatment of acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuritis (Guillain-Barre syndrome) (review of foreign literature)]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1991; 91(9):102-106.
2406. Piradov MA, Mikhailov VV, Popov AA. [Intensive plasmapheresis in the Guillain-Barre syndrome: its complications and their prevention]. *Gematol Transfuziol* 1992; 37(7-8):43-45.
2407. Piradov MA. [The therapy of severe forms of acute polyradiculoneuritis: corticosteroids, plasmapheresis or their combination?]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1992; 92(3):7-10.
2408. Pirich C, Bisovsky S, Sinzinger H. [Economic aspects of therapy for lipid metabolism disorders]. *Wien Klin Wochenschr* 1992; 104(14):401-408.
2409. Pirner K, Rubbert A, Burmester GR, Kalden JR, Manger B. Intravenös verabreichte Immunglobuline beim systemischen Lupus erythematosus: Literaturübersicht und erste klinische Erfahrungen. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993; 20 Suppl 1:131-135.
2410. Pisani BA, Mullen GM, Malinowska K, Lawless CE, Mendez J, Silver MA et al. Plasmapheresis with intravenous immunoglobulin G is effective in patients with elevated panel reactive antibody prior to cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18(7):701-706.
2411. Pisetsky DS, St Clair EW. Progress in the treatment of rheumatoid arthritis. *JAMA* 2001; 286(22):2787-2790.
2412. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21(1):55-64.
2413. Pitt B, Waters D, Brownell WV, et al. Aggressive Lipid-Lowering Therapy Compared with Angioplasty in Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1999; 341:70-76.
2414. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investiga-

- tors [see comments]. *N Engl J Med* 1999; 341(10):709-717.
2415. Plat J, Mensink RP. Effects of diets enriched with two different plant stanol ester mixtures on plasma ubiquinol-10 and fat-soluble antioxidant concentrations. *Metabolism* 2001; 50(5):520-529.
2416. Podil'chak MD, Nevzhoda OA. [The use of continuous plasmapheresis and extracorporeal laser irradiation of the blood in treating diabetic angiopathies of the lower extremities]. *Klin Khir* 1994;(5):27-29.
2417. Pohl MA, Lan SP, Berl T. Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Ann Intern Med* 1991; 114(11):924-929.
2418. Pokrovskii SN, Adamova II, Babii AV. [Theoretical and experimental substantiation of immunosorption procedures]. *Kardiologiya* 1986; 26(10):49-54.
2419. Pokrovsky SN, Adamova IY, Afanasieva OY, Benevolenskaya GF. Immunosorbent for selective removal of lipoprotein (a) from human plasma: in vitro study. *Artif Organs* 1991; 15(2):136-140.
2420. Pokrovsky SN, Sussekov AV, Afanasieva OI, Adamova IY, Lyakishev AA, Kukharchuk VV. Extracorporeal immunoadsorption for the specific removal of lipoprotein (a) (Lp(a) apheresis): preliminary clinical data. *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68:323-330.
2421. Pokrovsky SN, Sussekov AV, Adamova IY, Afanasieva OI, Benevolenskaya GF, Konovalov GA et al. Development of immunosorbents for apoB-containing lipoproteins apheresis. *Artif Organs* 1995; 19(6):500-505.
2422. Pola P, Savi L. Fibrinogenemia, determined immunonephelometrically, as a possible parameter in the evaluation of peripheral arteriosclerotic arteriopathy. *Atherosclerosis* 1978; 29(2):205-216.
2423. Polenakovic M, Grcevska L, et al. Therapeutic apheresis in nephrology and neurology. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(S 6):99-100.
2424. Polozhentsev SD, Tulupov AN, Gurevich KI, Krovozubov EF. [Effect of therapeutic plasmapheresis on rheological properties of blood in patients with rheumatoid arthritis]. *Klin Med (Mosk)* 1991; 69(6):77-80.
2425. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43(6):1377-1384.
2426. Poot A, Beugeling T, van Aken WG, Bantjes A. Detection of surface-adsorbed (lipo)proteins by means of a two-step enzyme-immunoassay: a study on the Vroman effect. *J Biomed Mater Res* 1990; 24(8):1021-1036.
2427. Popov R, Tishkov I, Nikolov D, et al. New therapeutic approach in treatment of active, resistant to conventional treatment lupus nephropathy (Preliminary study). *Nephrol Dial Transplant* 1999; 5(4):32-33.
2428. Porcu P, Danielson CF, Orazi A, Heerema NA, Gabig TG, McCarthy LJ. Therapeutic leukapheresis in hyperleucocytic leukemias: lack of correlation between degree of cytoreduction and early mortality rate. *Br J Haematol* 1997; 98(2):433-436.
2429. Porter CC, Ruley EJ, Luban NL, Phillips TM, Bock GH, Salcedo JR et al. Accelerated recovery from immune-mediated thrombocytopenia with plasmapheresis. *Am J Med* 1985; 79(6):765-768.
2430. Postiglione A, Gnasso A, Mastranzo P, Montefusco S, Motti C, Gallotta G et al. From plasma-exchange to LDL-apheresis: new developments in the treatment of familial hypercholesterolemia. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:74-80.
2431. Poulas K, Tsibri E, Kokla A, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(3):352-356.
2432. Pourrat O, Robert R, Neau JP, Deleplanque P, Alcalay D. [Cholinergic crisis in a patient with myasthenia treated by plasma exchange and anticholinesterase agents]. *Ann Med Interne (Paris)* 1988; 139 Suppl 1:51-52.
2433. Poveda R, Fulladosa X, Carreras L, et al. Therapeutic immunoadsorption (TIA) with protein A in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995.
2434. Povlsen JV, Moller B, Jacobsen SEH, Wallevik K, Zachariae E, Laursen B et al. Failure to Induce Immune Tolerance in a Hemophilia A Patient with High Titer VIII:C Inhibitor. *Thromb Res* 1989; 53:79-84.
2435. Pownall HJ, Brauchi D, Kilinc C, Osmundsen K, Pao Q, Payton-Ross C et al. Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1999; 143(2):285-297.
2436. Prashker MJ, Meenan RF. The total costs of drug therapy for rheumatoid arthritis. A model based on costs of drug, monitoring, and toxicity [see comments]. *Arthritis Rheum* 1995; 38(3):318-325.
2437. Preissner KT, Pötsch B. Vessel wall-dependent metabolic pathways of the adhesive proteins von-Willebrand factor and vitronectin. *Histol Histopathol* 1995; 10:239-251.
2438. Prescott R, Nakai H, Saenko EL, Scharrer I, Nilsson IM, Humphries JE et al. The inhibitor antibody response is more complex in hemophilia A patients than in most nonhemophiliacs with factor VIII autoantibodies. Recombinate and Kogenate Study Groups. *Blood* 1997; 89(10):3663-3671.
2439. Pretagostini R, Berloco P, Poli L, Cinti P, Di Nicuolo A, De Simone P et al. Immunoadsorption with protein A in humoral rejection of kidney transplants. *ASAIO J* 1996; 42(5):M645-M648.
2440. Prevoo ML, 't-Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis [see comments]. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1):44-48.
2441. Preyer S, Baisch A, Bless D, Gummer AW. Distortion product otoacoustic emissions in human hypercholesterolemia. *Hear Res* 2001; 152(1-2):139-151.

2442. Price JF, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Lipoprotein (a) and development of intermittent claudication and major cardiovascular events in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Atherosclerosis* 2001; 157(1):241-249.
2443. Prick MJ, Verhagen WI. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immunoglobulins or plasmapheresis? *Arch Neurol* 1991; 48(11):1118-1119.
2444. Prior M, Arosio E, Ferrari M, Lucchese L, Guidi GC, Bosello O. Lipoprotein(a) and general risk factors in patients with angiographically assessed peripheral arterial disease. *Int Angiol* 1995; 14(4):357-363.
2445. Pritchard J. Novel therapeutic approaches to Guillain-Barre syndrome. *Expert Opin Invest Drugs* 2000; 9(10):2307-2318.
2446. Probst R, Tschopp K, Ludin E, Kellerhals B, Podvinec M, Pfaltz CR. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol* 1992; 112(3):435-443.
2447. Pronk NP. Short term effects of exercise on plasma lipids and lipoproteins in humans. *Sports Med* 1993; 16(6):431-448.
2448. Prophet H, Matic GB, Winkler RE, Tiess M, Schneidewind JM, Hebestreit G et al. Two cases of refractory endocrine ophthalmopathy successfully treated with extracorporeal immunoadsorption. *Ther Apher* 2001; 5(2):142-146.
2449. Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA, Williams LW, Hunink MG, Goldman L et al. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics [see comments]. *Ann Intern Med* 2000; 132(10):769-779.
2450. Prummel MF, Wiersinga WM. Immunomodulatory treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1998; 8(6):545-548.
2451. Pruszcwicz A, Kruk ZA, Szyfter W, Smolinska K. Lipid levels in patients with sudden deafness of unknown aetiology. *Audiology* 1983; 22(1):63-72.
2452. Pulawski E, Mellwig KP, Schmidt HK, Brinkmann T, Horstkotte D. Influence of a single treatment of LDL-apheresis (HELP treatment) upon the serum level of the adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and P-selectin. 1900. Ref Type: Generic
2453. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 1991; 40(4):757-763.
2454. Pussinen PJ, Jauhiainen M, Ehnholm C. ApoA-II/apoA-I molar ratio in the HDL particle influences phospholipid transfer protein-mediated HDL interconversion. *J Lipid Res* 1997; 38(1):12-21.
2455. Quietzsch D, Liebert A, Zimmermann S. [Plasma exchange therapy (plasmapheresis/plasmafiltration). II. Indications and complications]. *Z Gesamte Inn Med* 1984; 39(20):493-500.
2456. Quigley M, Cohen S. A new pressure attenuation index to evaluate retinal circulation. A link to protective factors in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(1):84-89.
2457. Quintini G, Barbera V, Dieli M, Marino C, Mariani G. Prolonged response of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) to extracorporeal immunoadsorption. *Int J Artif Organs* 2000; 23(6):407-408.
2458. Raal FJ, Pilcher GJ, Illingworth DR, Pappu AS, Stein EA, Laskarzewski P et al. Expanded-dose simvastatin is effective in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1997; 135(2):249-256.
2459. Rabetoy G. A Double masked, Three-arm, Randomized Pilot Study Comparing the Safety and Efficacy of Rheopheresis Using Membrane Differential Filtration to Sham Apheresis and No-Treatment Controls for the Treatment of Age-related Macular Degeneration (<http://www.occulogix.com> http://www.laretina.com/new_amd_study.html). 2002. Ref Type: Generic
2460. Rabini RA, Cester N, Staffolani R, Salvolini E, Moretti N, Vignini A et al. Modifications Induced by LDL From Type 1 Diabetic Patients on Endothelial Cells Obtained From Human Umbilical Vein. *Diabetes* 1999; 48:2221-2228.
2461. Racadot E, Sebban C, Boucheix C, David B, Attal M, Rieffers J et al. Autologous BMT for post-remission therapy in adult ALL: an immunological approach. For The French Group of Therapy of Adult ALL. *Leuk Lymphoma* 1994; 13 Suppl 1:95-98.
2462. Rad AY, Ayhan H, Piskin E. Protein A carrying PMMA microbeads: adsorption of cholesterol and HlgG from human plasma. *Int J Artif Organs* 1997; 20(10):576-579.
2463. Radner W, Willinger U, Obermayer W, Mudlich C, et al. Eine neue Lesetafel zur gleichzeitigen Bestimmung von Lesevisus und Lesegeschwindigkeit. *Kli Monatsbl Augenheilk* 1998; 213(3):174-181.
2464. Radovic M, Balint B, Jovicic A. The use of therapeutic plasma exchange for treatment of acute polyradiculoneuropathy. *Transfus Sci* 1995; 16(2):167-171.
2465. Rahmani B, Tielsch JM, Katz J, Gottsch J, Quigley H, Javitt J et al. The cause-specific prevalence of visual impairment in an urban population. *Ophthalmol* 1996; 103:1721-1726.
2466. Raja R, Bannett A, Caruana R, Baquero A. Removal of antibodies with immunoadsorption from an ABO incompatible recipient prior to renal transplant. *ASAIO Trans* 1986; 32(1):102-103.
2467. Raja R, McAlack R, Mendez M, Bannett A. Technical aspects of antibody immunoadsorption prior to ABO-incompatible renal transplant. *Transplant Proc* 1987; 19(6):4525-4527.
2468. Ramlow W, Keysser M, Winkler RE, et al. Successful Ig-Apheresis in refractory rheumatoid arthritis. *Bol Soc Bras Hematol Hemot* 1998; 20:163.
2469. Ramos A, Ruiz JC, de Francisco AL, Gomez-Fleitas M, Arias M. Removal of xenoreactive antibodies by protein-A immunoadsorption: experience in 22 patients. *Xenotransplantation* 2000; 7(1):14-20.
2470. Rana SS, Rana S. Intravenous immunoglobulins versus plasmapheresis in older patients with Guillain-Barre syndrome. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47(11):1387-1388.

2471. Randerson DH, Blumenstein M, Habersetzer R, Samtleben W, Schmidt B, Gurland HJ. Mass transfer in membrane plasma exchange. *Artif Organs* 1982; 6(1):43-49.
2472. Raphael JC, Chastang C, Masson C, Elkharrat D, Goulon M. Guillain-Barre syndrome and plasma exchange. *Lancet* 1985; 2(8445):45.
2473. Raphael JC, Chastang C, Chevret S, Gajdos P. Intravenous immune globulin versus plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327(11):816.
2474. Raphael JC, Chevret S, Jars-Guincestre MC, Chastang C, Gajdos P. [Treatment of Guillain-Barre syndrome by plasma exchange: proposal of a therapeutic strategy]. *Rev Neurol (Paris)* 1996; 152(5):359-364.
2475. Raphael JC, Chevret S, Auriant I, Sharshar T, Bouget J, Bolgert F. [Treatment of Guillain-Barre syndrome in adults: role of plasma exchange]. *Rev Med Interne* 1998; 19(1):60-68.
2476. Raphael JC, Chevret S. Rational therapy of Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 1998; 351(9104):753.
2477. Raphael JC, Chevret S, Auriant I, Sharshar T, Bouget J, Bolgert F. Treatment of the adult Guillain-Barre syndrome: indications for plasma exchange. *Transfus Sci* 1999; 20(1):53-61.
2478. Raphael JC, Sharshar T. [Guillain-Barre syndrome: epidemiological, clinical and therapeutic insight]. *Ann Med Interne (Paris)* 2000; 151 Suppl 1:1S35-1S40.
2479. Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guincestre MC. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barre syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(2):235-238.
2480. Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Library* 2001[3]. 20-1-2001. Ref Type: Generic
2481. Raspe H. Rheumaepidemiologie in Europa. *Soz Praventivmed* 1992; 37(4):168-178.
2482. Rau T. Literaturoberwertung zur Immunadsorption bei idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie (DCM). 28-10-1999. Ref Type: Generic
2483. Ravalli S, Marboe CC, D'Agati VD, Michler RE, Sigal E, Cannon PJ. Immunohistochemical demonstration of 15-lipoxygenase in transplant coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(3):340-348.
2484. Ravasio A, Pasquinelli M, Curro DB, Neri W, Guidi C, Gessaroli M et al. High dose intravenous immune globulins and plasma exchange in Guillain-Barre Syndrome. *Ital J Neurol Sci* 1995; 16(7):487-492.
2485. Real JT, Ascaso JF, Chaves FJ, Tenes S, Priego MA, Puig O et al. Plasma Lp(a) values in familial hypercholesterolemia and its relation to coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9(1):41-44.
2486. Rees J. Guillain-Barre syndrome: the latest on treatment. *Br J Hosp Med* 1993; 50(5):226-229.
2487. Rees J. Guillain-Barre syndrome. Clinical manifestations and directions for treatment. *Drugs* 1995; 49(6):912-920.
2488. Rees JH, Thompson RD, Smeeton NC, Hughes RA. Epidemiological study of Guillain-Barre syndrome in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(1):74-77.
2489. Reeves JH, Butt WW, Shann F, Layton JE, Stewart A, Waring PM et al. Continuous plasmapheresis in sepsis syndrome. *Plasmapheresis in Sepsis Study Group. Crit Care Med* 1999; 27(10):2096-2104.
2490. Regnault V, Rivat C, Marcillier P, Schooneman F, Michaely JP, Stoltz JF et al. [Immunosorption of apolipoproteins B. Optimization of the method in an in vitro bench test]. *Ann Med Interne (Paris)* 1988; 139 Suppl 1:77-79.
2491. Regnault V, Rivat C, Schooneman F, Marcillier P, Michaely JP, Didelon J et al. [Development of a technique of immunoadsorption of LDL-cholesterol]. *Ann Med Interne (Paris)* 1990; 141(7):604-607.
2492. Regnault V, Rivat C, Marcillier P, Pfister M, Michaely JP, Didelon J et al. Study of parameters involved in specific immunoadsorption of apolipoprotein B. *Int J Artif Organs* 1990; 13(11):760-767.
2493. Reiber I, Gogl A. [Reducing low density lipoprotein-cholesterol levels by apheresis]. *Orv Hetil* 1994; 135(11):563-568.
2494. Reichart B, Meiser BM, Wenke K, Brandl U, Seidel D, Thiery J. What is the role of lipid lowering therapy in heart-allograft failure? *Kidney Int Suppl* 1995; 52:S52-S55.
2495. Reichel O, Wimmer C, Mees K, Suckfüll M. [A patient with acoustic neuroma--The reason for the functional disorder of his inner ear?]. *Laryngorhinotologie* 2001; 80(12):731-733.
2496. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura [see comments]. *Blood* 1995; 85(2):351-358.
2497. Reiner E, Svedruzic D, Simeon-Rudolf V, Lipovac V, Gavella M, Mrzljak V. Paraoxonase and Arylesterase Activities in the Serum of two Hyperlipoproteinaemic Patients after Repeated Extracorporeal Lipid Precipitation. *Chemico-Biological Interactions* 1999; 119-120:405-411.
2498. Reisaeter AV, Fauchald P, Leivestad T, Holdaas H, Hartmann A, Pfeffer P et al. Plasma exchange in highly sensitized patients as induction therapy after renal transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26(3):1758.
2499. Reisaeter AV, Leivestad T, Albrechtsen D, Holdaas H, Hartmann A, Sodal G et al. Pretransplant plasma exchange or immunoadsorption facilitates renal transplantation in immunized patients. *Transplantation* 1995; 60(3):242-248.
2500. Rensch H, Spraul CW, Lang GK, Lang GE. Changes of retinal capillary blood flow in age-related maculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238(12):960-964.
2501. Renard TH, Andrews WS. An approach to ABO-incompatible liver transplantation in children. *Transplantation* 1992; 53(1):116-121.

2502. Retzinger GS. Adsorption and coagulability of fibrinogen on atheromatous lipid surfaces. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(6):786-792.
2503. Rheofilter. Produktbeschreibung zu AR-3000 Asahi Plasma Component Separator. 1999. Ref Type: Generic
2504. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, Vado A, Ferrero V, Camilla T et al. Plasma lipoprotein(a) is not a predictor for restenosis after elective high-pressure coronary stenting. *Circulation* 1998; 98(12):1172-1177.
2505. Richter WO, Schwandt P. Immunapherese. In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselförungen. pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämie - Prävention der Atherosklerose*. 2001: 528-537.
2506. Richter KC. Excorim Immunoabsorption System. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. 1998. Ref Type: Generic
2507. Richter V, Rassoul F, Reuter W, Purcz T, Julius U, Glaser V et al. Effect of extracorporeal low-density lipoprotein elimination on circulating cell adhesion molecules in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001; 87(9):1111-3, A9.
2508. Richter WO, Brehm G, Schwandt P. Type V hyperlipoproteinemia and plasmapheresis. *Ann Intern Med* 1987; 106(5):779.
2509. Richter WO, Vierneisel K, Schwandt P. Extracorporeal LDL elimination with immunoabsorption or heparin precipitation: a comparison in 10 patients. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:127-131.
2510. Richter WO. Behandlung der schweren Hypercholesterinämie mit extrakorporaler LDL-Elimination (LDL-Apherese). *Der Lipidreport* 1992; 1:7-11.
2511. Richter WO, Jacob B, Ritter MM, Sühler K, Vierneisel K, Schwandt P. Treatment of Severe Hypercholesterolemia with Heparin-Induced LDL-apheresis. *Current Thera Research* 1992; 52:317-329.
2512. Richter WO. [Low density lipoprotein apheresis]. *Klin Anasthesiol Intensivther* 1993; 45:201-205.
2513. Richter WO, Jacob BG, Ritter MM, Sühler K, Vierneisel K, Schwandt P. Three-year treatment of familial heterozygous hypercholesterolemia by extracorporeal low-density lipoprotein immunoabsorption with polyclonal apolipoprotein B antibodies. *Metabolism* 1993; 42(7):888-894.
2514. Richter WO. LDL-Apherese zur Behandlung der schweren Hypercholesterolämie. *Arzneimitteltherapie* 1994; 12:78-82.
2515. Richter WO. Die familiäre Hypercholesterinämie. *Lipidreport* 1995; 1:5-14.
2516. Richter WO, Schwandt P. Low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995; 346(8967):116-117.
2517. Richter WO, Donner MG, Schwandt P. Long-term Effect of LDL-apheresis on Coronary Heart Disease. *Acta Angiologica* 1996; 2:147-151.
2518. Richter WO, Otto C. Operativer Verfahren und Genterapie. In: Schwandt P, Richter WO, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselfstörungen*. Stuttgart: Schattauer, 1996: 714-718.
2519. Richter WO, Donner MG, Schwandt P. Short- and long-term effects on serum lipoproteins by three different techniques of apheresis. *Artif Organs* 1996; 20(4):311-317.
2520. Richter WO, Donner MG, Selmaier A, Hiller E, Schwandt P. Efficacy and safety of immunoglobulin apheresis. *ASAIO J* 1997; 43(1):53-59.
2521. Richter WO, Donner MG, Schwandt P. Elimination of islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies II in a patient with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Apheresis* 1997; 12(4):196-199.
2522. Richter WO, Schwandt P. Lipid-Lowering Therapy after Myocardial Infarction: The Bavarian Cholesterol Screening Project *JAMA* 1998; 280:603-604.
2523. Richter WO, Donner MG, Hofling B, Schwandt P. Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma lipoproteins and coronary heart disease in native vessels and coronary bypass in severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 1998; 47(7):863-868.
2524. Richter WO, Donner MG, Schwandt P. Three low density lipoprotein apheresis techniques in treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a long-term evaluation. *Ther Apher* 1999; 3(3):203-208.
2525. Richter WO, Jahn P, Jung N, Nielebock E, Tachezy H. Fibrinogen adsorption in the diabetic foot syndrome and peripheral arterial occlusive disease: first clinical experience. *Ther Apher* 2001; 5(5):335-339.
2526. Richter WO, Schneidewind JM, Ramlow W, Jahn P, Jung N, Nielebock E et al. Extracorporeal fibrinogen adsorption--efficacy, selectivity and safety in healthy subjects and patients with foot ulcers. *Transfus Apheresis Sci* 2002; 26(1):15-27.
2527. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Chenzbraun A, Botas J, Lewis NP, Alderman EL et al. Incidence and severity of transplant coronary artery disease early and up to 15 years after transplantation as detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(1):171-177.
2528. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men [published erratum appears in *N Engl J Med* 1997 Jul 31;337(5):356] [see comments]. *N Engl J Med* 1997; 336(14):973-979.
2529. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med* 1999; 130(11):933-937.
2530. Ridker PM, Nader R, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS et al. Measurement of C-Reactive Protein For the Targeting of Statin Therapy in the Primary Prevention of Acute Coronary Events. *N Engl J Med* 2001; 344:1959-1965.
2531. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of pe-

- ripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285(19):2481-2485.
2532. Riegger G, Abletshauer C, Ludwig M, Schwandt P, Widimsky J, Weidinger G et al. The effect of fluvastatin on cardiac events in patients with symptomatic coronary artery disease during one year of treatment. *Atherosclerosis* 1999; 144(1):263-270.
2533. Riesen WF, Imhof C, Sturzenegger E, Descoedres C, Mordasini R, Oetliker OH. [Management of hypercholesteremia by extracorporeal immune adsorption] Behandlung einer Hypercholesterinämie durch extrakorporale Immunadsorption. *Schweiz Med Wochenschr* 1986; 116(1):8-11.
2534. Riesen WF, Imhof C, Sturzenegger E, Descoedres C, Mordasini R, Oetliker OH. [Management of hypercholesteremia by extracorporeal immune adsorption]. *Schweiz Med Wochenschr* 1986; 116(1):8-11.
2535. Riesen WF, Jaross W, Descoedres C, Mordasini R, Koban F, Thulin H et al. Lipoprotein changes in familial hypercholesterolemia after extracorporeal immunoadsorption of low density lipoproteins. *Ann Biol Clin (Paris)* 1988; 46(10):787-791.
2536. Riesen WF, Sturzenegger E, Imhof C, Descoedres C, Mordasini R, Oetliker OH. Treatment of type IIa and type V hyperlipoproteinemia and of a normal volunteer by continuous LDL-apheresis. *Prog Clin Biol Res* 1988; 255:337-346.
2537. Riesen WF, Descoedres C, Mordasini R, Girod MA. [Selective elimination of atherogenic lipoproteins using dextran-sulfate cellulose. Experiences in 2 patients with heterozygote familial hypercholesterolemia]. *Schweiz Med Wochenschr* 1989; 119(2):55-58.
2538. Riesen WF. Experience with low-density lipoprotein apheresis by polyclonal and monoclonal anti-apolipoprotein B antibodies and by dextran sulfate cellulose. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 1990;(57):208-219.
2539. Rietzsch H, Reichel A, Panzner I, Schulze J, Jultus U. Erste Erfahrungen mit der Fibrinogenenkung mittels "Heparin-induzierter extrakorporaler LDL-Präzipitation (H.E.L.P.) bei infektiös-toxischer Gangrän des angio-pathischen diabetischen Fußes. *Diabetes und Stoffwechsel* 1997; 6(1):142.
2540. Rifle G, Chalopin JM, Turc JM, Guigner F, Vialtel P, Dechelette E et al. Plasmapheresis in the treatment of renal allograft rejections. *Transplant Proc* 1979; 11(1):20-26.
2541. Rifle G, Chalopin JM, Zech P, Deteix P, Ducret F, Vialtel P et al. Treatment of idiopathic acute crescentic glomerulonephritis by immunodepression and plasma-exchanges. A prospective randomised study. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981; 18:493-502.
2542. Rifle G, Mousson C, Tanter Y. Hemapheresis in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8 Suppl 5:51-55.
2543. Rifle G, Dechelette E. Treatment of rapidly progressive glomerulonephritis by plasma exchange and methylprednisolone pulses. A prospective randomized trial of cyclophosphamide. Interim analysis. The French Cooperative Group. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:263-267.
2544. Rilling G, Tettenborn B. Die Therapie der Myasthenia gravis. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001; 90(33):1350-1354.
2545. Rimmer T, Fleming J, Kohner EM. Hypoxic viscosity and diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1990; 74(7):400-404.
2546. Rinder MR, Richard RE, Rinder HM. Acquired von Willebrand's disease: a concise review. *Am J Hematol* 1997; 54(2):139-145.
2547. Risler T, Braun N, Bach D, Funfstuck R, Grabensee B, Grupp C et al. The German Glomerulonephritis Therapy Study: 10 years of controlled randomized trials for the treatment of idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19(3-4):196-200.
2548. Ritter M, Richter WO. Bedeutung der "4S": Der Lipidreport. *Der Lipidreport* 1995; 2:13-16.
2549. Ritter MM, Suhler K, Richter W, Schwandt P. Short- and long-term effects of LDL-apheresis on lipoprotein (a) serum levels. *Clin Chim Acta* 1990; 195(1-2):9-15.
2550. Ritter MM, Richter WO, Schwandt P. Elimination of lipoprotein(a) by apheresis using polyclonal apo-B 100 antibodies. *J Clin Apheresis* 1994; 9(4):240.
2551. Rizvi MA, Vesely SK, George JN, Chandler L, Duvall D, Smith JW et al. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome. *Transfusion* 2000; 40(8):896-901.
2552. Rizza CR, Edgcumbe JO, Pitney WR, Child JA. The treatment of patients having spontaneously occurring antibodies to antihemophilic factor (factor VIII). *Thromb Diath Haemorrh* 1972; 28(1):120-128.
2553. Roach PD, Noel SP. Biotinylation of low density lipoproteins via free amino groups without loss of receptor binding activity. *J Lipid Res* 1987; 28(12):1508-1514.
2554. Roben PW, Salem AN, Silverman GJ. VH3 family antibodies bind domain D of staphylococcal protein A. *J Immunol* 1995; 154(12):6437-6445.
2555. Robertson NP, Deans J, Compston DA. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(4):492-496.
2556. Robinson JA. Plasmapheresis for lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992; 327(14):1028-1029.
2557. Robinson JA. Apheresis in thoracic organ transplantation. *Ther Apher* 1999; 3(1):34-39.
2558. Rock GA, Tricklebank GW, Kasaboski CA. Plasma exchange in Canada. The Canadian Apheresis Study Group. *CMAJ* 1990; 142(6):557-562.
2559. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1991; 325(6):393-397.
2560. Rodriguez L, Caldumbide I, Martinez L, Scagliotti P, Quiroga T. HLA antigen ex-

- pression and panel reactive antibodies. *Transplant Proc* 1995; 27(2):1811-1812.
2561. Roland JT. Autoimmune inner ear disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2(2):171-174.
2562. Romano JG, Rotta FT, Potter P, Rosenfeld V, Santibanez R, Rocha B et al. Relapses in the Guillain-Barre syndrome after treatment with intravenous immune globulin or plasma exchange. *Muscle Nerve* 1998; 21(10):1327-1330.
2563. Rommel F, Toepfer M, Eberle J, Schiffl H, Spannagl M, Schramm W. Reactivation of chronic hepatitis C virus infection by immunoadsorption in factor VIII inhibitor haemophilia. *Thromb Haemost* 2000; 84(4):733-734.
2564. Ronco C, Ricci Z, Bellomo R, et al. A novel approach to the treatment of chronic fluid overload with a new plasma separation device. *Cardiology* 2001; 96(3-4):202-208.
2565. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, Perez MI, Barr WG, Jimenez SA et al. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial. *Arch Dermatol* 1992; 128(3):337-346.
2566. Ros RE. [The apheresis of low-density lipoproteins in homozygous familial hypercholesterolemia]. *Med Clin (Barc)* 1993; 100(3):117-118.
2567. Rose EA, Barr ML, Xu H, Pepino P, Murphy MP, McGovern MA et al. Photochemotherapy in human heart transplant recipients at high risk for fatal rejection. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11(4 Pt 1):746-750.
2568. Rosenberg T, Klie F. The incidence of registered blindness caused by age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74:399-402.
2569. Rosenfeld CS, Bolwell B, LeFever A, Taylor R, List A, Fay J et al. Comparison of four cytokine regimens for mobilization of peripheral blood stem cells: IL-3 alone and combined with GM-CSF or G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17(2):179-183.
2570. Rosenfeld S, Braun N, Di Nicuolo A, Guagnin M, Risler T. Proceedings of the 2nd Internet Congress on Biomedical Science in Tokyo (Japan) Kinetics of immunological and biochemical parameters during protein-A immunoadsorption in patients with recurrent focal and segmental glomerulosclerosis, CD-ROM publication. Murase S, Taniguchi Y, Mukai J, Ishikawa H, Tsudal M, Yamamura M et al., editors. unknown . 1996. Fujitsu. Ref Type: Electronic Citation
2571. Rosenow F, Haupt WF, Grieb P, Jimenez-Klingberg C, Borberg H. Plasma exchange and selective adsorption in Guillain-Barre syndrome--a comparison of therapies by clinical course and side effects. *Transfus Sci* 1993; 14(1):13-15.
2572. Rosenson RS, Frauenheim WA, Tangney CC. Dyslipidemias and the secondary prevention of coronary heart disease. *Dis Mon* 1994; 40(8):369-464.
2573. Ross CN, Gaskin G, Gregor-Macgregor S, Patel AA, Davey NJ, Lechler RI et al. Renal transplantation following immunoadsorption in highly sensitized recipients. *Transplantation* 1993; 55(4):785-789.
2574. Ross EA, Branham ML, Tebbett IR. High mass clearance of autoantibodies from a murine model of lupus nephritis by immunoadsorption using star-configured polyethylene glycols. *J Biomed Mater Res* 2001; 55(1):114-120.
2575. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease [see comments]. *N Engl J Med* 1999; 340(2):115-126.
2576. Rostami AM. Guillain-Barre syndrome: clinical and immunological aspects. *Springer Semin Immunopathol* 1995; 17(1):29-42.
2577. Roßkopf G, Haar F. Selektive LDL-Apherese. *mt-medizintechnik* 1987; 107:41-44.
2578. Roth R, Köster W, Wanner C, Andre M, Orth M, Wieland H et al. Langzeittherapie der familiären Hypercholesterinämie mit Heparin-induzierter extrakorporaler LDL-Präzipitation. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 22(1):43-46.
2579. Rothele E, Krumme B, Rump LC. Design of the prospective randomized study for the treatment of patients with thrombotic microangiopathy. PRODRONI Study Group. *Ther Apher* 2000; 4(5):327-331.
2580. Rothfield NF. Clinical features of SLE. In: Kelsey WN, editor. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1981.
2581. Roujeau JC, Guillaume JC, Morel P, Crickx B, Dalle E, Doutre MS et al. Plasma exchange in bullous pemphigoid. *Lancet* 1984; 2(8401):486-488.
2582. Routy JP, Smith GH, Blank DW, Gilfix BM. Plasmapheresis in the treatment of an acute pancreatitis due to protease inhibitor-induced hypertriglyceridemia. *J Clin Apheresis* 2001; 16(3):157-159.
2583. Rozenman Y, Rosenheck S, Nassar H, Welber S, Sapoznikov D, Lotan C et al. Acute myocardial infarction--the angiographic picture: new insights into the pathogenesis of myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1995; 49 Suppl:S11-S16.
2584. Rössler A, Berrouschot J, Barthel H, Hesse S, Koster J, Schneider D. Potential of rheopheresis for the treatment of acute ischemic stroke when initiated between 6 and 12 hours. *Ther Apher* 2000; 4(5):358-362.
2585. Rubba P, Iannuzzi A, Postiglione A, Scarpato N, Montefusco S, Gnasso A et al. Hemodynamic changes in the peripheral circulation after repeat low density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1990; 81(2):610-616.
2586. Rubba P, Faccenda F, Di Somma S, Gnasso A, Scarpato N, Iannuzzi A et al. Cerebral blood flow velocity and systemic vascular resistance after acute reduction of low-density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. *Stroke* 1993; 24(8):1154-1161.
2587. Rubio Sanz R, Anaya F, Lopez-Sendon JL, Lopez de Sa E, Munoz H, Garcia E et al. [LDL apheresis using a double filtration technique. Results after a 6 to 12 month follow-up in patients with refractory hyperlipidemia and ischemic heart disease]. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49:270-276.
2588. Rudnicki S, Vriesendorp F, Koski CL, Mayer RF. Electrophysiologic studies in the Guillain-Barre syndrome: effects of plasma exchange and antibody rebound. *Muscle Nerve* 1992; 15(1):57-62.

2589. Ruggeri ZM, Ciavarella N, Mannucci PM, Molinari A, Dammacco F, Lavergne JM et al. Familial incidence of precipitating antibodies in von Willebrand's disease: a study of four cases. *J Lab Clin Med* 1979; 94(1):60-75.
2590. Ruiz J. Diabetes mellitus and the late complications: influence of the genetic factors. *Diabetes Metab* 1997; 23 Suppl 2:57-63.
2591. Russo GE, Leopardi N, Vitaliano E. Therapeutic apheresis: cost analysis. *Int J Artif Organs* 1998; 21(S 6):72-77.
2592. Russo GE, Bonello M, Vitaliano E, Bosco M, Maresca L, De Paola A et al. [Plasmapheresis combined with pharmacology in the treatment of lupus nephritis: a new therapeutic protocol]. *Clin Ter* 2000; 151(1):9-13.
2593. Rydberg L, Nyberg G, Attman PO, Mjornstedt L, Tufveson G, Blohme I. Characterization of the anti-A antibody binding in an ABO-incompatible living donor renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(8):1162-1165.
2594. Saal SD, Parker TS, Gordon BR, Studebaker J, Hudgins L, Ahrens EH, Jr. et al. Removal of low-density lipoproteins in patients by extracorporeal immunoadsorption. *Am J Med* 1986; 80(4):583-589.
2595. Saal SD, Gordon BR, Parker TS, Levine DM, Tyberg TI, Rubin AL. Extracorporeal LDL cholesterol removal: role of LDL-apheresis in combination with other hypolipidemic therapy to regress vascular disease. *Am J Med* 1989; 87(5N):68N-74N.
2596. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators [see comments]. *N Engl J Med* 1996; 335(14):1001-1009.
2597. Saeki N, Kitahara M. Assessment of prognosis in sudden deafness. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994; 510:56-61.
2598. Saito A, Takagi T. [Precipitation plasmapheresis and its automated system]. *Nippon Rinsho* 1991; 49 Suppl:612-617.
2599. Saito K, Nakagawa Y, Tanikawa T, Sonda K, Nishi S, Yamaguchi Y et al. Efficacy of tacrolimus in ABO-incompatible kidney transplantation: clinicopathological aspect of humoral rejection. *Transplant Proc* 1999; 31(7):2851-2852.
2600. Saito Y, Shinomiya M, Shirai K, Yoshida S. Treatment of severe hypercholesterolemia by LDL-apheresis: cholesterol-lowering effect and clinical evaluation. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:160-171.
2601. Saito Y, Yoshida S. [Recent trend in the research of hyperlipidemia in Japan. Treatment of refractory hyperlipidemia]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1989; 78(10):1416-1419.
2602. Sakai S, Sakai O. [Therapeutic apheresis in the treatment of drug-resistant primary glomerulonephritis]. *Nippon Rinsho* 1992; 50 Suppl:139-147.
2603. Sakarcan A, Stallworth J. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case and review. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(8):672-674.
2604. Sakata S, Komaki T, Kojima N, Matsuda M, Maeda S, Kawade M et al. Dynamics of plasma lipoproteins and lipids during double filtration plasmapheresis (DEP). *Jpn J Med* 1987; 26(2):176-179.
2605. Saku K, Takeda Y, Jimi S, Okabe M, Shirai K, Nii T et al. Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in a patient with heterozygous familial hypercholesterolemia: follow-up study using coronary angiography. *J Cardiol* 1998; 31(4):239-245.
2606. Sakurai M, Muso E, Matushima H, Ono T, Sasayama S. Rapid normalization of interleukin-8 production after low-density lipoprotein apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl* 1999; 71:S210-S212.
2607. Salaffi F, Peroni M, Ferraccioli GF. Discriminating ability of composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a comparison of the Chronic Arthritis Systemic Index, Disease Activity Score and Thompson's articular index. *Rheumatology Oxford* 2000; 39(1):90-96.
2608. Salim KM, Kjellstrand C. Acute Complications of Hemodialysis and their Prevention and Treatment. Übersichtsartikel von Drukker et al. (1996) in Replacement of Renal Function by Dialysis - Kluwer Academic Publishers. In: Jacobs C, Kjellstrand C, Koch KM, Winchester JF, editors. Replacement of Renal Function by Dialysis. Kluwer Academic Publishers, 1996: 689-691.
2609. Salmela K, von Willebrand E, Kyllonen L, Koskimies S, Isoniemi H, Eklund B et al. HLA-DR1, -DR5, and -DR8 antigen disparities are associated with acute steroid-resistant rejection and poor kidney graft survival. *Transplant Proc* 1991; 23(1 Pt 2):1272-1273.
2610. Salmela KT, von Willebrand EO, Kyllonen LE, Eklund BH, Hockerstedt KA, Isoniemi HM et al. Acute vascular rejection in renal transplantation—diagnosis and outcome. *Transplantation* 1992; 54(5):858-862.
2611. Sameshima T, Morita Y, Taguchi T, Ageta M. [Juvenile cerebral infarction with familial hyperlipoproteinemia (a)—case report]. *No To Shinkei* 1997; 49(5):465-468.
2612. Sammaritano LR. Update: Antiphospholipid antibodies. *J Clin Rheumatol* 1997; 3(5):270-278.
2613. Samtleben W, Randerson DH, Blumenstein M, Habersetzer R, Schmidt B, Gurland HJ. Membrane plasma exchange: principles and application techniques. *J Clin Apheresis* 1984; 2(2):163-169.
2614. Samtleben W, Lystash MJ, Gurland HJ. Plasma exchange in lupus nephritis: Rationale and clinical experiences. *Dialysis Transpl* 1985; 14(4):213-217.
2615. Samtleben W, Schmidt B, Gurland HJ. Ex vivo and in vivo protein A perfusion: background, basic investigations, and first clinical experiences. *Blood Purif* 1987; 5(2-3):179-192.
2616. Samtleben W, Blumenstein M, Bosch T, Lysaght MJ, Schmidt B. Plasma therapy at Klinikum Grosshadern: a 15-year retrospective. *Artif Organs* 1996; 20(5):408-413.
2617. Samtleben W, Blumenstein M, Bosch T, Lysaght MJ, Schmidt B. Plasma therapy at

- Klinikum Grosshadern: a 15-year retrospective. *Artif Organs* 1996; 20(5):408-413.
2618. Samtleben W, Boos KS, Fraunberger P, Briegel J, Haller M, Arendt R et al. H.E.L.P. in Gram-negative, Refractory Septic Shock: first Clinical Experiences. *Jpn J Apheresis* 1997; 16(1):91-96.
2619. Samtleben W, Bengsch S, Boos KS, Seidel D. HELP apheresis in the treatment of sepsis. *Artif Organs* 1998; 22(1):43-46.
2620. Samtleben W, Mistry-Burchardi N, Hartmann B, Lennertz A, Bosch T. Therapeutic plasma exchange in the intensive care setting. *Ther Apher* 2001; 5(5):351-357.
2621. Samuelsson G. Immunoabsorption using the Excorim(Registered trade mark) treatment system. *Transfus Sci* 1998; 19(s):3-4.
2622. Samuelsson G. Extracorporeal immunoabsorption with protein A: Technical aspects and clinical results. *J Clin Apheresis* 2001; 16(1):49-52.
2623. Sanaka T, Wakai S, Teraoka S, Takuma T, Sugino N, Agishi T. Effect of therapeutic plasma exchange on immunological and renal pathological findings in patients with lupus nephritis. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:351-353.
2624. Sanchez MC, Chiabrando GA, Vides MA. Pregnancy zone protein-tissue-type plasminogen activator complexes bind to low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP). *Arch Biochem Biophys* 2001; 389(2):218-222.
2625. Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. *Lancet* 1997; 349(9047):225-230.
2626. Sany J. Immunological treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8 Suppl 5:81-88.
2627. Sanz Guajardo D. Plasmapheresis in the treatment of glomerulonephritis: Indications and complications. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(2):liv-lvi.
2628. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye* 1988; 2 (Pt 5):552-577.
2629. Sarode R, McFarland JG, Flomenberg N, Casper JT, Cohen EP, Drobyski WR et al. Therapeutic plasma exchange does not appear to be effective in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16(2):271-275.
2630. Sarraf D, Gin T, Yu F, Brannon A, Owens SL, Bird AC. Long-term drusen study. *Retina* 1999; 19(6):513-519.
2631. Sasaki N, Ando Y, Tabei K, Kusano E, Yoshida M, Asano Y. Two cases of severe Guillain-Barre syndrome refractory to double-filtration plasmapheresis but responsive to plasma exchange with fresh frozen plasma (FFP). *J Clin Apheresis* 1996; 11(3):165-167.
2632. Sasso EH, Merrill C, Furst DT. Is Release of Staphylococcal Protein A (SPA) during Immunoabsorption Therapy of Rheumatoid Arthritis Related to Clinical Response? *Arthritis Rheum* 2000; 43(Suppl):290-1343.
2633. Sasso EH, He Y, Merrill C, Furst DT. Pro-sorba Treatment of Rheumatoid Arthritis (RA) Induces Plasma Antistaphylococcal Protein A (SPA) Activity Earlier in Responders than Nonresponders. *Arthritis Rheum* 2000; 43(Suppl):290-1344.
2634. Sasso EH, Merrill C, Furst TE. Immunoglobulin binding properties of the Pro-sorba immunoadsorption column in treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Apher* 2001; 5(2):84-91.
2635. Sato H, Araki S. [Myasthenia gravis]. *Nippon Rinsho* 1990; 48(7):1470-1476.
2636. Sato H, Yamagata Y, Kidaka T. Studies on Quantitative Levels of Complement Activation Induced by Immobilized and Soluble Forms of Protein A: Relevance to Extracorporeal Immunoabsorption. *Transfus Sci* 1991; 12:299-305.
2637. Sato T, Ishigaki Y, Komiya T, Tsuda H. Therapeutic immunoabsorption of acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 540:554-556.
2638. Sato T, Okazaki H, Jimbo M, Iguro T, Miura K, Ishizaki M et al. Outcome of renal transplantation after DFPP treatment in presensitized recipients. *Transplant Proc* 1989; 21(1 Pt 1):737-738.
2639. Sato Y, Agishi T. Low-density lipoprotein adsorption for arteriosclerotic patients. *Artif Organs* 1996; 20(4):324-327.
2640. Savage CO, Banks I, Pusey CD. Therapeutic applications of plasma exchange. *Br J Hosp Med* 1988; 40(4):272-9, 282.
2641. Savchenko VG, Iakhnina EI, Margulis EI, Shklovskii-Kordi NE, Kuznetsov AI. [Apheresis of euglobulins, cryoglobulins and the von Willebrand factor in vasculitis]. *Ter Arkh* 1987; 59(6):75-79.
2642. Savina LV, Timofeeva LA. [Structural characteristics of dry blood serum of patients with arteriosclerosis after plasmapheresis]. *Fiziol Zh* 1991; 37(3):43-48.
2643. Sawa N, Ubara Y, Hara S, Hideyuki K, Tagami T, Yokoyama K et al. [A case of rheumatoid arthritis with buccamine-induced myasthenia gravis treated by immunoabsorption therapy]. *Ryumachi* 1999; 39(1):33-38.
2644. Sawada K, Malchesky PS, Koo AP, Mitsumoto H. Myasthenia gravis therapy: immunoabsorbent may eliminate need for plasma products. *Cleve Clin J Med* 1993; 60(1):60-64.
2645. Sawdyk MA, Snyder-HW J, Cochran SK. Response of Immune Thrombocytopenia in Patients Treated with Extracorporeal Immunoabsorption prior to Splenectomy. 1991. Ref Type: Generic
2646. Sawers JS, Irvine WJ, Toft AD, Urbaniak SJ, Donaldson AA. Plasma exchange in conjunction with immunosuppressive drug therapy in the treatment of endocrine α -ophthalmos. *J Clin Lab Immunol* 1981; 6(3):245-250.
2647. Scandella D. Human anti-factor VIII antibodies: epitope localization and inhibitory function. *Vox Sang* 1996; 70 Suppl 1:9-14.

2648. Scandella DH. Properties of anti-factor VIII inhibitor antibodies in hemophilia A patients. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(2):137-142.
2649. Scanu AM, Lawn RM, Berg K. Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991; 115(3):209-218.
2650. Scanu AM. Atherothrombogenicity of lipoprotein(a): the debate. *Am J Cardiol* 1998; 82(9A):26Q-33Q.
2651. Scanu AM. Lipoprotein(a), Friedewald formula, and NCEP guidelines. National Cholesterol Education Program. *Am J Cardiol* 2001; 87(5):608-9, A9.
2652. Scanu AM. The role of lipoprotein(a) in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease and its utility as predictor of coronary heart disease events. *Curr Cardiol Rep* 2001; 3(5):385-390.
2653. Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. *Blood Rev* 2002; 16(1):73-76.
2654. Scarpato N, Postiglione A. [LDL-apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia]. *Ric Clin Lab* 1985; 15 Suppl 1:499-504.
2655. Scarpato N, Gnasso A, Nappi G, Falco C, Postiglione A, Formisano S et al. Treatment of severe hypercholesterolaemia by LDL-apheresis. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991; 19(1):53-60.
2656. Scarpato N, Falco C, Nappi G, Formisano S. Organization and technical problems of LDL-apheresis. *Int J Artif Organs* 1993; 16 Suppl 5:165-167.
2657. Schaaf L, Greschner M, Paschke R, Kusterer K, Teuber J, Huck K et al. Thyrotoxic crisis in Graves' disease: indication for immediate surgery. *Klin Wochenschr* 1990; 68(21):1037-1041.
2658. Schachter M. Lipoprotein (a) and cardiovascular risk. *Int J Cardiol* 2000; 74(2-3):169-170.
2659. Schade RW. [Hyperlipoproteinemia type II]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1980; 124(51):2172-2181.
2660. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, McNamara JR, Ordovas JM, Davis CE et al. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men. The lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *JAMA* 1994; 271(13):999-1003.
2661. Schaefer JR, Schweer H, Ikewaki K, Stracke H, Seyberth HJ, Kaffarnik H et al. Metabolic basis of high density lipoproteins and apolipoprotein AI increase by HMG-CoA reductase inhibition in healthy subjects and a patient with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1999; 144(1):177-184.
2662. Schaefer JR, Herzum M, Maisch B. Prävention der koronaren Herzerkrankung - "evidence-based medicine" in der Lipidsenktherapie. *Herz* 1999; 24(1):3-12.
2663. 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(5):727-733.
2664. Scharf C, Brunner HP, Oechslin E, Kiowski W. Indikationen und Erfolge der Herztransplantation. *Ther Umsch* 2000; 57(5):333-338.
2665. Scharnagl H, Nauck M, Wieland H, Marz W. The Friedewald formula underestimates LDL cholesterol at low concentrations. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39(5):426-431.
2666. Scharp D, Lacy P, Ricordi C, Boyle P, Santiago J, Cryer P et al. Human islet transplantation in patients with type I diabetes. *Transplant Proc* 1989; 21(1 Pt 3):2744-2745.
2667. Scharrer I, Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophiliacs. A review of the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4(5):753-758.
2668. Scharrer I, Grossmann R. Erworbene Hemmkörperhamophilie. *Anaesthesist* 2000; 49(1):34-42.
2669. Scharrer I. Das Antiphospholipid Syndrom Vortrag auf dem 44. Hamburger Symposium über Blutgerinnung und klinische Hämostaseologie (in Druck nach Angaben der Verfasserin). 2001. Ref Type: Generic
2670. Schattner E, Bussel J. Mortality in immune thrombocytopenic purpura: report of seven cases and consideration of prognostic indicators [see comments]. *Am J Hematol* 1994; 46(2):120-126.
2671. Schaumann D, Welch-Wichary M, Voss A, Schmidt H, Olbricht CJ. Prospective cross-over comparisons of three low-density lipoprotein (LDL)-apheresis methods in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 1996; 26(11):1033-1038.
2672. Scheler F, Weber MH, Braun N. Glomerulonephritisformen. In: Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller HD, editors. *Lehrbuch der inneren Medizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1992: 412-440.
2673. Schena FP, Manno C, Carabellese S, Dimonte D, Paglionico N, Cazzato L. Plasma exchange in systemic lupus erythematosus. *Int J Artif Organs* 1983; 6 Suppl 1:29-33.
2674. Schena FP, Pastore A, Manno C, Varvara B. Effects of plasma-exchange on complement-mediated solubilization of circulating immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Artif Organs* 1985; 8 Suppl 2:3-6.
2675. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(3):418-426.
2676. Schenck I, Keller C, Hailer S, Wolfram G, Zollner N. Reduction of Lp(a) by different methods of plasma exchange. *Klin Wochenschr* 1988; 66(24):1197-1201.
2677. Schernthaner G. [Plasmapheresis--an enrichment in the therapy of autoimmune endocrinopathies?]. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109(41):1571-1574.
2678. Schettler V, Wieland E, Armstrong VW, Kleinoeder T, Grunewald RW, Müller GA et al. LDL-Apheresis - Do we need an update? First steps towards the establishment of a German LDL-Apheresis Registry. *Kidney Blood Res* 2001; 24:423-424.
2679. Schettler V, Methe H, Staschinsky D, Schuff-Werner P, Müller GA, Wieland E. Review: the oxidant/antioxidant balance during regular low density lipoprotein apheresis. *Ther Apher* 1999; 3(3):219-226.

2680. Schettler V, Monazahian M, Wieland E, Ramadori G, Grunewald RW, Thomssen R et al. Reduction of hepatitis C virus load by H.E.L.P.-LDL apheresis. *Eur J Clin Invest* 2001; 31(2):154-155.
2681. Schiel R, Bambauer R, Muller UA. Four years' treatment efficacy of patients with severe hyperlipidemia. Lipid lowering drugs versus LDL-apheresis. *Int J Artif Organs* 1995; 18(12):786-793.
2682. Schiel R, Bambauer R, Muller U. Low-density lipoprotein apheresis versus lipid lowering drugs in the treatment of severe hypercholesterolemia: four years' experience. *Artif Organs* 1996; 20(4):318-323.
2683. Schiel R, Bambauer R, Latza R, Klinkmann J. Cyclosporin and plasmapheresis in treatment of progressive systemic lupus erythematosus (pSLE). *Transfus Sci* 1997; 18(1):91-97.
2684. Schiel R, Bambauer R, Latza R, Klinkmann J. Cyclosporine and therapeutic plasma exchange in treatment of progressive autoimmune diseases. *Artif Organs* 1997; 21(9):983-988.
2685. Schiel R, Bambauer R. Therapeutic plasma exchange and cyclosporine in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ther Apher* 1999; 3(3):234-239.
2686. Schiffer CA, Dutcher JP, Aisner J, Hogge D, Wiernik PH, Reilly JP. A randomized trial of leukocyte-depleted platelet transfusion to modify alloimmunization in patients with leukemia. *Blood* 1983; 62(4):815-820.
2687. Schifferli J, Leski M, Favre H, Imbach P, Nydegger U, Davies K. High-dose intravenous IgG treatment and renal function [see comments]. *Lancet* 1991; 337(8739):457-458.
2688. Schimke I, Muller J, Priem F, Kruse I, Schon B, Stein J et al. Decreased oxidative stress in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy one year after immunoglobulin adsorption. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(1):178-183.
2689. Schlansky R, DeHoratius RJ, et al. Plasmapheresis in systemic lupus erythematoses: a cautionary note. *Arthritis Rheum* 1981; 24(1):49-53.
2690. Schleglman K, et al. Guillain Barre Syndrome: plasmapheresis or immunoglobulin therapy? *Kidney Blood Press Res* 2000; 23(155):214-347 (155).
2691. Schleicher E. [The significance of the Mailard reaction in human physiology]. *Z Ernährungswiss* 1991; 30(1):18-28.
2692. Schmaldienst S, Goldammer A, Spitzauer S, Derfler K, Horl WH, Knobl P. Local anticoagulation of the extracorporeal circuit with heparin and subsequent neutralization with protamine during immunoadsorption. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(3):490-497.
2693. Schmaldienst S, Banyai S, Stulnig TM, Heinz G, Jansen M, Horl WH et al. Prospective randomised cross-over comparison of three LDL-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2000; 151(2):493-499.
2694. Schmaldienst S, Mullner M, Goldammer A, Spitzauer S, Banyai S, Horl WH et al. Intravenous immunoglobulin application following immunoadsorption: benefit or risk in patients with autoimmune diseases? *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(5):513-521.
2695. Schmassmann-Suijzer D, Bullingham R, Gasser R, Schmutz J, Haefeli E. Rhabdomyolysis due to interaction of simvastatin with mibefradil. *Lancet* 1998; 351:1929-1930.
2696. Schmidt E, Klinker E., Opitz A, Sitaru C, Herzog S, Tricka J, Goebeler M, Bröcker E.B., Zillikens D. Protein A Immunoabsorption: A Novel and Effective Treatment of Severe Pemphigus („submitted for publication“)
2697. Schmidt J, Mohr VD, Lampert R, Metzger P, Zirngibl H. Plasmaseparation kombiniert mit CVVHF in Sepsis- und SIRS-Patienten. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998; 115:1080-1082.
2698. Schmidt KL. Checkliste Rheumatologie. 2 ed. Thieme Verlag, 2000.
2699. Schmitt E, Klinkmann H. [Review. The status of plasmapheresis and apheresis]. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1986; 113(3):291-309.
2700. Schmitt E, Behm E, Buddenhagen F, Ernst B, Hitzschke B, Kracht M et al. Immunoadsorption (IA) versus plasma exchange (PE) in multiple sclerosis--first results of a double blind controlled trial. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:289-292.
2701. Schneider A. Die altersbedingte Makuladegeneration. *Fortschritte der Medizin* 1998; 116:24-32.
2702. Schneider KM. Plasmapheresis and immunoadsorption: Different techniques and their current role in medical therapy. *Kidney Int* 1998; 53(64):S61-S65.
2703. Schneider M, Berning T, Waldendorf M, Glaser J, Gerlach U. Immunoadsorbent plasma perfusion in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990; 17(7):900-907.
2704. Schneider M. Plasma- und Lymphapherese in Autoimmunopathien. *Z Rheumatol* 1996; 55(2):90-104.
2705. Schneider M, Gaubitz M, Perniok A. Immunoadsorption in systemic connective tissue diseases and primary vasculitis. *Ther Apher* 1997; 1(2):117-120.
2706. Schneider M, Gaubitz M, Perniok A. Immunoadsorption in systemic connective tissue diseases and primary vasculitis. *Ther Apher* 1997; 1(2):117-120.
2707. Schneidewind-Muller JM, Winkler RE, Tiess M, Muller W, Ramlow W. Changes in lymphocytic cluster distribution during extracorporeal immunoadsorption. *Artif Organs* 2002; 26(2):140-144.
2708. Schneidewind J, Giesche T, Sehland D, Ramlow W, Wolfsdorff B, Bast R et al. [Protein A immunoadsorption as a new apheresis procedure for elimination of HLA antibodies]. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 32:360-365.
2709. Schneidewind JM, Zettl UK, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Hofmann D et al. Therapeutic apheresis in myasthenia gravis patients: a six year follow-up. *Ther Apher* 1999; 3(4):298-302.
2710. Schneidewind JM, Zettl UK, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Michelsen A et al. The outcome in myasthenia gravis patients--an eight-year follow-up after finishing immu-

- noabsorption therapy. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 24(1):95-98.
2711. Schnell G. Kostenanalyse. In: Lauterbach KW, Schrappe M, editors. *Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine*. Schattauer, 2001: 133-137.
2712. Schooneman F, Streiff F. [Evaluation of cascade filtration on a test sample]. *Ann Med Interne (Paris)* 1988; 139 Suppl 1:60-62.
2713. Schooneman F, Ziegler O, Briquel ME, Streiff F. [Efficacy of 2 cholesterol apheresis systems]. *Ann Med Interne (Paris)* 1990; 141(7):600-603.
2714. Schottenfeld Y, Susca M, Kleophas W, Gries FA. Side Effects and Risks of Heparin-Induced Extracorporeal LDL Precipitation. In: Gotto-AM J, Mancini M, Richter WO, Schwandt P, editors. *Treatment of Severe Dyslipoproteinemia in the Prevention of Coronary Heart Disease 4. 4th Int Symp, Munich*. Basel: Karger, 1993: 186-193.
2715. Schreiner T, Rink S, Brunner R, Borberg H. First experience with a ready-for-use rheopheresis system. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 24(2):125-128.
2716. Schroeder JO, Euler HH, Löffler H. Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987; 107(3):344-346.
2717. Schroeder JO, Euler HH. Antibody rebound after plasmapheresis: experimental evidence and clinical consequences. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:415-417.
2718. Schroeder JO, Zeuner RA, Euler HH, Löffler H. High dose intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: clinical and serological results of a pilot study. *J Rheumatol* 1996; 23(1):71-75.
2719. Schroeder JO, Euler HH. Systemischer Lupus erythematosus. *Internist* 1993; 34:351-361.
2720. Schuchardt V, Hotz M, Hund E, Sun S, Heitmann R, Hacke W. [Experiences with high dosage immunoglobulin G in neuromuscular diseases]. *Nervenarzt* 1993; 64(2):98-103.
2721. Schuff-Werner P. Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämien LDL-Apherese. In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämien Prävention der Atherosklerose*. Stuttgart, New York: Schattauer, 1990: 538-556.
2722. Schuff-Werner P, Schütz E, Armstrong VW, Eisenhauer T, Seidel D. Changes in Blood flow Characteristics on Treatment of Severe Hyper- β -Lipo-proteinemia by Extracorporeal LDL-Elimination (H.E.L.P.-System) The Int Symposium on the Role of Blood Flow in Atherogenesis, Osaka, Japan. 43-46. 1987. Ref Type: Generic
2723. Schuff-Werner P, Armstrong VW, Eisenhauer T, Thiery J, Seidel D. Treatment of severe hypercholesterolemia by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Beitr Infusionsther* 1988; 23:118-126.
2724. Schuff-Werner P. Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.). In: Schwandt P, Richter W, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Stoffwechselstörungen*. 1989: 538-551.
2725. Schuff-Werner P, Schutz E, Seyde WC, Eisenhauer T, Janning G, Armstrong VW et al. Improved haemorheology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Eur J Clin Invest* 1989; 19(1):30-37.
2726. Schuff-Werner P, Seidel D. Extracorporeal Plasma Therapy in the Treatment of Severe Hyper- β -Lipoproteinaemia: The H.E.L.P.-System in Combination with HMmG-CoA Reductase inhibitors. *J Drug Dev* 1990; 3:233-238.
2727. Schuff-Werner P, Schütz E, Reitemeyer F, Oppermann M, Eisenhauer T, Armstrong VW et al. Heparin-induced LDL precipitation (HELP): Rheological hemostaseological and immunological effects. In: Gotto AMJ, Mancini M, Richter WO, Schwandt P, editors. *Treatment of severe hypercholesterolemia in the prevention of coronary heart disease - 2.Proc 2nd. Basel: Int Symp. Munich* 1989, Karger, 1990: 196-204.
2728. Schuff-Werner P, Schütz E, Eisenhauer T, Armstrong VW. Long-term Fibrinogen Lowering Therapy by Regular LDL/Fibrinogen Precipitation with the H.E.L.P.-System. In: Ernst E, Koenig W, Lowe GD, Meade TW, editors. *Fibrinogen: A "New" Cardiovascular Risk Factor*. Blackwell-MZV, 1992: 403-407.
2729. Schuff-Werner P, Eisenhauer T, Rexer H. Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation und ACE-Hemmer [Heparin-induced extracorporeal LDL precipitation and ACE inhibitors]. *Dtsch Med Wochenschr* 1993; 118(45):1665-1666.
2730. Schuff-Werner P. Untersuchungen zur hämorheologischen Wirksamkeit der LDL-Apherese. *Melsungen* ISBN 3-921958-86-5. Bibliomed Medizinische Verlagsgesellschaft, Melsungen ISBN 3-921958-86-5, 1993.
2731. Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, Baggio G, Corti MC, Dinschenbacher A 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. The HELP-Study Group. Heparin-induced extra-corporeal LDL-precipitation. *Eur J Clin Invest* 1994; 24(11):724-732.
2732. Schuff-Werner P. Heparin-induzierte Extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.). In: Schwandt P, Richter WO, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. 1995: 691-709.
2733. Schuff-Werner P. Effects of LDL Apheresis on the Hemostatic System. *Fibrinolysis* 1996; 10(1):40.
2734. Schuff-Werner P. [Heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP) in therapy refractory hypercholesterolemia and coronary heart disease: effect on clinical and morphological regression of coronary

- sclerosis]. *Z Kardiol* 1997; 86 Suppl 1:57-64.
2735. Schuff-Werner P, Schettler V, Schulz E. Cholesterol-lowering therapy. *Circulation* 1997; 96(10):3801-3802.
2736. Schuff-Werner P. Extracorporeal hemorheotherapy with selective plasma protein elimination. *Jpn J Apheresis* 1997; 16:25-30.
2737. Schuff-Werner P, Schütz E, Beyer HJ. Fibrinogen Lowering by Apheresis: Efficiency of Different Methods and Possible Clinical Implications. *Jpn J Apheresis* 1997; 16(1):317-318.
2738. Schuff-Werner P, Lauritzen K, Arens B, Vogel M. Haemorheological Intervention by Heparin-induced Plasma Protein Precipitation in Patients with Acute Occlusion of the Central Retinal Artery or with Ischemic Neuropathy of the Optical Nerv. *Jpn J Apheresis* 1997; 16(1):239-240.
2739. Schuff-Werner P. Heparin induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (HELP) bei therapierefraktärer Hypercholesterinämie und koronarer Herzkrankheit: Einfluß auf klinische und morphologische Regression der Koronarsklerose. *Z Kardiol* 1997; 86 Suppl 1:57-64.
2740. Schuff-Werner P, Seidel D. The H.E.L.P.-System: Clinical Experience of 10 Years - A Report. *Jpn J Apheresis* 1997; 16(1):149-153.
2741. Schuff-Werner P, Schettler V. [Plaque stabilization by LDL apheresis?]. *Herz* 1999; 24(1):57-61.
2742. Schuff-Werner P. Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämien - Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.). In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. 2001: 538-556.
2743. Schuff-Werner P. Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (HELP). In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämie - Prävention der Atherosklerose*. 2001: 538-556.
2744. Schuff-Werner P. Auswertung der HELP-Anwendungsbeobachtung (Veröffentlichung in Vorbereitung). 2002. Ref Type: Generic
2745. Schuff-Werner P, Holdt B. Selective hemapheresis, an effective new approach in the therapeutic management of disorders associated with rheological impairment: mode of action and possible clinical indications. *Artif Organs* 2002; 26(2):117-123.
2746. Schuff WP, Claus G, Armstrong VW, Kosterling H, Seidel D. Enhanced procoagulatory activity (PCA) of human monocytes/macrophages after in vitro stimulation with chemically modified LDL. *Atherosclerosis* 1989; 78(2-3):109-112.
2747. Schuff WP, Schettler V, Schulz E. Cholesterol-lowering therapy [letter; comment]. *Circulation* 1997; 96(10):3801-3802.
2748. Schuff WP, Schettler V. Plaquestabilisierung durch LDL-Apherese? *Herz* 1999; 24(1):57-61.
2749. Schulman S, rFVIIa-CI Group. Safety, efficacy and lessons from continuous infusion with rFVIIa. *Haemophilia* 1998;(4):-564.
2750. Schultheiss HP, Kuhl U, Janda I, Melzner B, Ulrich G, Morad M. Antibody-mediated enhancement of calcium permeability in cardiac myocytes. *J Exp Med* 1988; 168(6):2105-2119.
2751. Schultis HW, von Baeyer H, Neitzel H, Riedel E. Functional Characteristics of LDL Particles Derived from Various LDL-Apheresis Techniques Regarding LDL-Drug-Complex Preparation. *J Lipid Res* 1990; 31:2277-2284.
2752. Schultz JS, Schreffler DC, Sing CF, Harvie NR. The genetics of the Lp antigen. I. Its quantitation and distribution in a sample population. *Ann Hum Genet* 1974; 38(1):39-46.
2753. Schulz SC, van Kammen DP, Waters R, Klein HG, Balow JE, Bunney WE, Jr. Double-blind evaluation of plasmapheresis in schizophrenic patients: a pilot study. *Artif Organs* 1983; 7(3):317-321.
2754. Schulze K, Becker BF, Schauer R, Schultheiss HP. Antibodies to ADP-ATP carrier - an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy - impair cardiac function. *Circulation* 1990; 81(3):959-969.
2755. Schulzeck P, Olbricht CJ, Koch KM. Long-term experience with extracorporeal low-density lipoprotein cholesterol removal by dextran sulfate cellulose adsorption. *Clin Invest* 1992; 70(2):99-104.
2756. Schütz E, Schuff-Werner P, Seidel D. Einfluß der LDL-Apherese auf hämorrhologische Parameter bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie und KHK. In: Jung F, Kiesewetter H, Vogler E, Ehrl AM, editors. *Aktuelles aus der klinischen Mikrozirkulation und Hämorheologie*. 1992: 362-370.
2757. Schwaab R, Brackmann HH, Meyer C, Seehafer J, Kirchgesser M, Haack A et al. Haemophilia A: mutation type determines risk of inhibitor formation. *Thromb Haemost* 1995; 74(6):1402-1406.
2758. Schwalbe RA, Coe JE, Nelsestuen GL. Association of rat C-reactive protein and other pentraxins with rat lipoproteins containing apolipoproteins E and A1. *Biochemistry* 1995; 34(33):10432-10439.
2759. Schwandt P, Richter WO. Effects of LDL apheresis on coronary heart disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1994; 145(5):337-339.
2760. Schwandt P, Richter WO. [Drug therapy of hypercholesterolemia]. *Wien Klin Wochenschr* 1995; 107(18):544-548.
2761. Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Artherosklerose*. Stuttgart: Schattauer, 2001.
2762. Schwaner I, von Baeyer H, Grafenhahn H, Schwerdtfeger R, Schwartzkopf W. [Extracorporeal lipid elimination (LDL-apheresis) in the treatment of familial hypercholesterolemia: differential filtration versus dextran sulfate adsorption]. *Biomed Tech (Berl)* 1988; 33(6):130-136.
2763. Schwarzer AP, Messino NM, Gibson M, Akers C, Taouk Y. A randomized trial of leukapheresis volumes, 7 L versus 10 L: an assessment of efficacy and patient tolerance. *J Hematother Stem Cell Res* 2000; 9(2):269-274.

2764. Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD, Ganz P, Waters D, Kane JP et al. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction [see comments]. *Am J Cardiol* 1998; 81(5):578-581.
2765. Schwartz MM, Lan SP, Bernstein J, Hill GS, Holley K, Lewis EJ. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis* 1993; 21(4):374-377.
2766. Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, Green D, Kessler CM. A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood* 1995; 86(2):797-804.
2767. Schwartzkopf W, Nold A, Grafenhahn H, von Baeyer H, Schwerdtfeger R. Efficacy of plasmapheresis, cascade-filtration and dextran-sulfate adsorption apheresis with calculation of the recovery rate of lipids and lipoproteins. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:103-111.
2768. Schwartzkopf W, Grafenhahn H, Nold A, von Baeyer H, Bimmermann A, Schleicher J. [Kinetics of lipids and lipoproteins with determination of the recovery rate in the non-steady state following plasma, membrane filtration and dextran sulfate adsorption apheresis in hypercholesterolemia]. *Biomed Tech (Berl)* 1989; 34(10):232-242.
2769. Schwartzman RA, Cox ID, Poloniecki J, Crook R, Seymour CA, Kaski JC. Elevated plasma lipoprotein(a) is associated with coronary artery disease in patients with chronic stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(6):1260-1266.
2770. Schwarzbeck A, Hilgenfeldt U, Riester U, Rambašek M, Kiral A. Anaphylactoid reactions during dextran apheresis may occur even in the absence of ACE-inhibitor administration. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(5):1083-1084.
2771. Scornik JC. Detection of alloantibodies by flow cytometry: relevance to clinical transplantation. *Cytometry* 1995; 22(4):259-263.
2772. Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention [see comments]. *Eur Heart J* 1998; 19(10):1434-1503.
2773. Sedletskii I, Mirchuk KK. [Surgical methods of correcting hyperlipidemia]. *Vestn Khir Im I I Grek* 1993; 150(3-4):143-146.
2774. Seed M, Ayres KL, Humphries SE, Miller GJ. Lipoprotein (a) as a predictor of myocardial infarction in middle-aged men. *Am J Med* 2001; 110(1):22-27.
2775. Seidel D, Wieland H. Ein neues Verfahren zur selektiven Messung und extrakorporalen Elimination von Low Density Lipoproteinen (LDL) des Plasmas. *J Clin Chem Clin Biochem* 1982; 20:684-685.
2776. Seidel D. Selective Extracorporeal Elimination of LDL for the Treatment of Hyper-β-Lipo-proteinemia. *Giornale della Arteriosclerosi* 1983;9-15.
2777. Seidel D, Armstrong VW, Schuff WP, Eisenhauer T. Removal of low-density lipoproteins (LDL) and fibrinogen by precipitation with heparin at low pH: clinical application and experience. *J Clin Apheresis* 1988; 4(2-3):78-81.
2778. Seidel D. Extracorporeal Plasma Therapy in the Treatment of Severe Hyper-β-Lipo-proteinemia: The H.E.L.P.-System. In: Wolf-ram G, editor. *Genetic and Therapeutic Aspects of Lipid and Purine Metabolism*. Berlin: Springer-Verlag, 1989: 117-128.
2779. Seidel D, Cremer P. Behandlungsbedürftigkeit und Behandlungsmöglichkeit der Hypercholesterinämie. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 96. Kongress Wiesbaden, 21.-25. April 1990*. München: Springer-Verlag, 1990: 168-175.
2780. Seidel D. The HELP system: an efficient and safe method of plasma therapy in the treatment of severe hypercholesterolemia. *Ther Umsch* 1990; 47(6):514-519.
2781. Seidel D. H.E.L.P.-Therapie, was ist das? *Ärztliche Praxis* 1991; 43:1-4.
2782. Seidel D, Thiery J, Fieseler HG, Schuff-Werner P, Eisenhauer T, Armstrong VW. Maximal Therapy of Severe Hypercholesterolemia in CHD-Patients: Long term Experience with the H.E.L.P. LDL-Apheresis in combination with HMG-CoA-Reductase Inhibitors. In: Gotto-AM J, Smith LC, editors. *Drugs Affecting Lipid Metabolism X*. Elsevier Science Publisher B.V. (Biomedical Division), 1991: 299-305.
2783. Seidel D, Armstrong VW, Schuff-Werner P. The HELP-LDL-apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. I. Evaluation of safety and cholesterol-lowering effects during the first 12 months. *HELP Study Group. Eur J Clin Invest* 1991; 21(4):375-383.
2784. Seidel D. The HELP-system in the treatment of severe hypercholesterolaemia: acute and long-term experience. *Adv Exp Med Biol* 1991; 285:155-159.
2785. Seidel D, Thiery J. [Extracorporeal plasma therapy in disorders of lipid metabolism: report of experiences with the H.E.L.P. system]. *Internist (Berl)* 1992; 33(1):54-61.
2786. Seidel D, Thiery J. Die extrakorporale Plasmatherapie bei Fettstoffwechselstörungen: Erfahrungsbericht mit dem H.E.L.P.-System. *Internist* 1992; 83:54-61.
2787. Seidel D, Thiery J. Die extrakorporale Plasmatherapie bei Fettstoffwechselstörungen: Erfahrungsbericht mit dem H.E.L.P.-System. *Sonderdruck (Supp zu Heft 36: 13-18). Deutsches Ärzteblatt* 1993;1-5.
2788. Seidel D, Wieland H. Ein neues Verfahren zur selektiven Messung und extrakorporalen Elimination von Low Density Lipoproteinen (LDL) des Plasmas. *Dtsch Gesellschaft für Innere Medizin* 1993; 89:642-644.
2789. Seidel D, Thiery J. Erfahrungen mit dem HELP-System. *Deutsches Ärzteblatt* 1993; Suppl. 36:1-6.
2790. Seidel D. Risikofaktoren der Atherosklerose. *Unterschiedliche Profile - unterschiedli-*

- che Mechanismen? *Z Kardiol* 1993; 82(Suppl 5):33-37.
2791. Seidel D. Risikofaktoren der Atherogenese, Mechanismen ihrer Wirkung und klinische Bewertung. *Deutsches Arzteblatt* 1993; 90:A1-2307-A1-2316.
2792. Seidel D. Significance of Risk Factors. *Atherosclerosis Review* 1993; 25:293-299.
2793. Seidel D. H.E.L.P. Report 1994. 10 years of clinical experience. München: MMV Medizin Verlag GmbH, 1994.
2794. Seidel D. Lipid Apheresis. In: Schettler G, Habenicht AJ, editors. *Handbook of Experimental Pharmacology, Principles and Treatment of Lipoprotein Disorders*. Springer Verlag, 1994.
2795. Seidel D. Behandlung schwerster Cholesterinstoffwechsel-Störungen. *Der Bay Int* 1995; 15(1):51-54.
2796. Seidel D. Impact of Lipids on Progression and Regression of Atherosclerosis. *Transplantation Proceedings* 1995; 27(3):2057-2061.
2797. Seidel D. The H.E.L.P.-System: Mode of Action and Clinical Utility. In: Koenig W, Hombach V, Bond MG, Kramsch DM, editors. *Progression and Regression Atherosclerosis*. 1995: 319-327.
2798. Seidel D. Ultimo ratio - die extrakorporale LDL-Elimination. *Forschung und Praxis* 1995; 14(197):1-2.
2799. Seidel D. H.E.L.P. apheresis therapy in the treatment of severe hypercholesterolemia: 10 years of clinical experience. *Artif Organs* 1996; 20(4):303-310.
2800. Seidel D. The H.E.L.P. system: an efficient and safe method for plasma therapy in the treatment of severe hypercholesterolemia. *Isr J Med Sci* 1996; 32(6):407-413.
2801. Seidel D. Non-Pharmacological Procedures: Treatment of Severe Hypercholesterolemia in Patients With Coronary Heart Disease by Means of H.E.L.P.-LDL-Apheresis. In: Betteridge J, Illingworth R, Sheperd J, editors. *Lipoproteins in Health and Disease*. 1999: 1255-1266.
2802. Seidel DK, Geiss HC, Donner MG, Ritter MM, Schwandt P, Koll RA et al. Course of islet autoantibody titers during Ig-immunoabsorption in a patient with newly diagnosed type 1 diabetes. *J Autoimmun* 1998; 11(3):273-277.
2803. Seitz R, Michalik R, Karges HE, Lange H, Egbring R. Impaired fibrinolysis and protein C increase after cadaver kidney transplantation. *Thromb Res* 1986; 42(3):277-288.
2804. Sekihara T, Jiang H, Takahara S, Kokado Y, Kameoka H, Ishibashi M et al. [Double filtration plasma pheresis was effective on the recurrence of pulmonary hemorrhage after renal transplantation: report of a case]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1992; 34(7):853-858.
2805. Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL, Cupples LA, McNamara JR, Wilson PW et al. Lipoprotein(a)-cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 1999; 45(7):1039-1046.
2806. Senn HJ, Orth M, Fitzke E, Köster W, Wieland H, Gerok W. Human Serum Gangliosides in Hypercholesterolemia, before and after Extracorporeal Elimination of LDL. *Atherosclerosis* 1992; 94:109-117.
2807. Sesso R, Klag M. Plasmapheresis for lupus nephritis [letter]. *N Engl J Med* 1992; 327(14):1029.
2808. Sewell KL. Immunotherapy and other novel therapies, including biologic response modifiers, apheresis, and dietary modifications. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5(3):293-298.
2809. Seya A, Terano T, Hattori Y, Tomizuka T, Morio H, Kino T et al. Malignant exophthalmos associated with multiple myeloma. *Intern Med* 1993; 32(11):875-878.
2810. Shaffer LG, Phillips MD. Successful treatment of acquired hemophilia with oral immunosuppressive therapy [see comments] [published erratum appears in *Ann Intern Med* 1998 Feb 15;128(4):330]. *Ann Intern Med* 1997; 127(3):206-209.
2811. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998; 80(5):773-778.
2812. Sharma S, Brown GC, Brown MM, Hollands H, Shah GK. The cost-effectiveness of photodynamic therapy for fellow eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 2001; 108:2051-2059.
2813. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001; 104(10):1108-1113.
2814. Shen BW. Lipid-protein interaction at solid-water interface. Adsorption of human apolipoprotein high density lipoprotein to amphiphilic interfaces. *J Biol Chem* 1985; 260(2):1032-1039.
2815. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prävention der KHK durch Pravastatin bei Männern mit Hypercholesterinämie. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-1307.
2816. Shepherd J, Packard CJ, Stewart JM, Atmeh RF, Clark RS, Boag DE et al. Apolipoprotein A and B (Sf 100-400) metabolism during bezafibrate therapy in hypertriglyceridemic subjects. *J Clin Invest* 1984; 74(6):2164-2177.
2817. Shepherd J, Packard CJ. Lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1989; 9(1 Suppl):I39-I42.
2818. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 333(20):1301-1307.
2819. Shepherd J. Economics of lipid lowering in primary prevention: lessons from the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Am J Cardiol* 2001; 87(5A):19B-22B.
2820. Sherman LA, Goldstein MA, Sise HS. Circulating anticoagulant (antifactor 8 treated with immunosuppressive drugs. *Thromb Diath Haemorrh* 1969; 21(2):249-258.
2821. Shibuya N, Sato T, Osame M, Takegami T, Doi S, Kawanami S. Immunoabsorption

- therapy for myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(5):578-581.
2822. Shimizu M, Tsuda H, Sanaka T, Ide K. Present status of therapeutic apheresis in Japan: survey report. (Survey Subcommittee, Scientific Committee, Japanese Society for Apheresis). *Ther Apher* 1998; 2(3):172-181.
2823. Shimmura H, Tanabe K, Ishikawa N, Takumoto T, Fuchinoue S, Takahashi K et al. Removal of anti-A/B antibodies with plasmapheresis in ABO-incompatible kidney transplantation. *Ther Apher* 2000; 4(5):395-398.
2824. Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N, Sawada T, Matsueda K, Munakata A et al. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. *J Clin Apheresis* 2001; 16(1):1-9.
2825. Shinyama H, Yamanaga K, Akira T, Uchida T, Yaguchi M, Watanabe M et al. Antithrombin III prevents blood pressure elevation and proteinuria induced by high salt intake in pregnant stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Biol Pharm Bull* 1996; 19(6):819-823.
2826. Shiokawa Y. [Clinical study on therapeutic plasmapheresis--mechanism of its efficacy, indications, and clinical application. b. Removal of antigen-antibody complex and clinical indications]. *Nippon Rinsho* 1984; 42(8):1861-1865.
2827. Shiozawa K, Shiokawa Y. [Blood cleaning therapy in the treatment of rheumatoid arthritis]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1986; 75(3):322-326.
2828. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH et al. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000; 283(14):1845-1852.
2829. Shoenfeld Y, Ferrone S, Bombardieri S. New aspects in the treatment of immunomediated diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9(6):663-673.
2830. Shpall EJ, Stemmer SM, Bearman SI, Myers S, Purdy M, Jones RB. New strategies in marrow purging for breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 26 Suppl:S19-S23.
2831. Shpall EJ, Wheeler CA, Turner SA, Yanovich S, Brown RA, Pecora AL et al. A randomized phase 3 study of peripheral blood progenitor cell mobilization with stem cell factor and filgrastim in high-risk breast cancer patients. *Blood* 1999; 93(8):2491-2501.
2832. Siami FS, Siami GA. Plasmapheresis by using secondary membrane filters: twelve years of experience. *ASAIO J* 2000; 46(4):383-388.
2833. Siami G, Hakim R. Therapy of homozygous type IIA familial hypercholesterolemia using special on line plasma filter pheresis. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:209-212.
2834. Siami GA, Siami FS. Current topics on cryofiltration technologies. *Ther Apher* 2001; 5(4):283-286.
2835. Sibinga CT. Therapeutic haemapheresis. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb* 1988; 125(2):79-83.
2836. Sieberth HG, Maurin N. The therapy of rapidly progressive glomerulonephritis. *Klin Wochenschr* 1983; 61(20):1001-1010.
2837. Silva M, Bareford D. Sudden onset bilateral deafness during therapeutic leukapheresis. *J Clin Apheresis* 1993; 8(3):153.
2838. Silveira A. Postprandial triglycerides and blood coagulation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(4):S527-S532.
2839. Silverman GJ, Nayak JV, Warnatz K, Hajjar FF, Cary S, Tighe H et al. The dual phases of the response to neonatal exposure to a VH family-restricted staphylococcal B cell superantigen. *J Immunol* 1998; 161(10):5720-5732.
2840. Simmons Z, Wald JJ, Albers JW. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: II. Long-term follow-up, with comparison to adults. *Muscle Nerve* 1997; 20(12):1569-1575.
2841. Simon HB. On call. I've read that a special treatment can wash excess cholesterol out of my blood. Is it the same as chelation therapy? Does it work? *Harv Mens Health Watch* 2001; 5(8):8.
2842. Simonen P, Gylling H, Howard AN, Miettinen TA. Introducing a new component of the metabolic syndrome: low cholesterol absorption. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(1):82-88.
2843. Simons LA, Morgan JJ, Gibson JC, Isbister JP, Biggs JC. Regression of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1980; 35(3):345-346.
2844. Simons LA. Comparison of atorvastatin alone versus simvastatin +/- cholestyramine in the management of severe primary hypercholesterolaemia (the six cities study). *Aust N Z J Med* 1998; 28(3):327-333.
2845. Simpson IJ, Doak PB, Williams LC, Blacklock HA, Hill RS, Teague CA et al. Plasma exchange in Goodpasture's syndrome. *Am J Nephrol* 1982; 2(6):301-311.
2846. Sindem E, Malin JP. Das akute Guillain-Barré-Syndrom. *Deutsches Ärzteblatt* 1996; 93(28-29(A)):1895-1414.
2847. Sinico R, Fornasieri A, Fiorini G, Paracchini ML, Pagella G, Ferrario F et al. Plasma exchange in glomerulonephritis associated with systemic lupus erythematosus and essential mixed cryoglobulinemia. *Int J Artif Organs* 1983; 6 Suppl 1:21-25.
2848. Sinitzyn VV, Mamontova AG, Konovalov GA, Kukharchuk VV. Apheresis of low density lipoproteins using a heparin-based sorbent with low antithrombin III binding capacity. *Atherosclerosis* 1990; 84(1):55-59.
2849. Sinitzyn VV, Melitscaya LM, Mamontova AG, Konovalov GA, Kukharchuk VV. Heparin-sorbent for low density lipoproteins removal in hypercholesterolemia. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1990; 18(5):629-635.
2850. Sinitzyn VV, Bokchubaev ET, Mamontova AG, Ovtrakt NV, Nasonov EL, Konovalov GA et al. C3a and C5a anaphylatoxins bind to heparin-based sorbent in low density lipoprotein apheresis: in vitro and in vivo investigations. *Artif Organs* 1992; 16(3):291-293.
2851. Sinzinger H, Bednar J, Granegger S, Blazek I, Peskar BA. LDL-apheresis and concomitant ACE-inhibitor therapy. *Atherosclerosis* 1994; 105(1):115-116.

2852. Sinzinger H, Pirich C, Bednar J, O'Grady J. Ex-vivo and in-vivo platelet function in patients with severe hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis. *Thromb Res* 1996; 82(4):291-301.
2853. Sinzinger H, Kritz H. LDL-apheresis improves microalbuminuria in patients with severe familial heterozygous hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1999; 143(1):223-224.
2854. Sinzinger H, Chehne F, Ferlitsch A, Oguogho A. Angiotensin receptor antagonists during dextran sulfate LDL-apheresis are safe. *Thromb Res* 2000; 100(1):43-46.
2855. Sithinamsuwan P, Sinsawaiwong S, Limapichart K. Guillain-Barre's syndrome associated with Plasmodium falciparum malaria: role of plasma exchange. *J Med Assoc Thai* 2001; 84(8):1212-1216.
2856. Siuniakova EV, Borisova AM, Martynov AI, Pinegin BV, Podobin NP, Tverskoi KA. [The immunomodulating action of extracorporeal treatment methods and the late effect from their use in patients with rheumatoid arthritis]. *Ter Arkh* 1992; 64(5):51-53.
2857. Skinner JS, Farrer M, Albers CJ, Piper K, Neil HA, Adams PC. Serum Lp(a) lipoprotein concentration is not associated with clinical and angiographic outcome five years after coronary artery bypass graft surgery. *Heart* 1997; 78(2):131-135.
2858. Skogen B, Natvig JB, Boorresen AL, Berg K. Degradation of amyloid-related serum protein SAA by a component present in rabbit and human serum. *Scand J Immunol* 1980; 11(6):643-648.
2859. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet* 1969; 2(7635):1380-1382.
2860. Slapak M, Naik RB, Lee HA. Renal transplant in a patient with major donor-recipient blood group incompatibility: reversal of acute rejection by the use of modified plasmapheresis. *Transplantation* 1981; 31(1):4-7.
2861. Slocombe GW, Newland AC, Colvin MP, Colvin BT. The role of intensive plasma exchange in the prevention and management of haemorrhage in patients with inhibitors to factor VIII. *Br J Haematol* 1981; 47(4):577-585.
2862. Slunga L, Johnson O, Dahlen GH. Changes in Lp(a) lipoprotein levels during the treatment of hypercholesterolaemia with simvastatin. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43(4):369-373.
2863. Smiddy WE, Fine SL. Prognosis of patients with bilateral macular drusen. *Ophthalmol* 1984; 91:271-277.
2864. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357(9256):577-581.
2865. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Genetic and metabolic factors predicting risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia. *Neth J Med* 2001; 59(4):184-195.
2866. Smith-SC J. Review of recent clinical trials of lipid lowering in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80(8B):10H-13H.
2867. Smith G, Leyland MJ, Gibberd FB. Plasma exchange for cerebral lupus erythematosus. *Lancet* 1987; 1(8524):103.
2868. Smith GD, Hughes RA. Plasma exchange treatment and prognosis of Guillain-Barre syndrome. *Q J Med* 1992; 85(306):751-760.
2869. Smith GD, Song F, Sheldon TA. Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *BMJ* 1993; 306(6889):1367-1373.
2870. Smith SC. Risk-reduction therapy: the challenge to change. Presented at the 68th scientific sessions of the American Heart Association November 13, 1995 Anaheim, California. *Circulation* 1996; 93(12):2205-2211.
2871. Smith SC, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, et al. AHA / ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 104:1577-1597.
2872. Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:583-587.
2873. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmol* 2001; 108:697-704.
2874. Snyder-HW J, Ernst NR, Grosmaire LS, Balint JP, Yoshida LH, Jones FR. Selective removal of antigen-complexed IgG from cat plasma by adsorption onto a protein A-silica matrix. *J Immunol Methods* 1987; 101(2):209-217.
2875. Snyder-HW J, Balint-JP J, Jones FR. Modulation of immunity in patients with autoimmune disease and cancer treated by extracorporeal immunoadsorption with PROSORBA columns. *Semin Hematol* 1989; 26(2 Suppl 1):31-41.
2876. Snyder-HW J, Bertram JH, Henry DH, Kiproff DD, Benny WB, Mittelman A et al. Use of protein A immunoadsorption as a treatment for thrombocytopenia in HIV-infected homosexual men: a retrospective evaluation of 37 cases. *AIDS* 1991; 5(10):1257-1260.
2877. Snyder-HW J, Cochran SK, Balint-JP J, Bertram JH, Mittelman A, Guthrie-TH J et al. Experience with protein A-immunoadsorption in treatment-resistant adult immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1992; 79(9):2237-2245.
2878. Snyder-HW J, Seawell BW, Cochran SK, Balint-JP J, Jones FR. Specificity of antibody responses affected by extracorporeal immunoadsorption of plasma over columns of protein A silica. *J Clin Apheresis* 1992; 7(3):110-118.
2879. Snyder HW, Jr., Balint JP, Jr., Jones FR. Modulation of immunity in patients with autoimmune disease and cancer treated by extracorporeal immunoadsorption with PROSORBA columns. *Semin Hematol* 1989; 26(2 Suppl 1):31-41.
2880. Snyder HW, Jr., Bertram JH, Channel M, Ernst NR, Balint JP, Jones FR. Reduction in platelet-binding immunoglobulins and improvement in platelet counts in patients with HIV-associated idiopathic thrombocytopenia purpura (ITP) following extracorporeal immunoadsorption of plasma over

- staphylococcal protein A-silica. *Artif Organs* 1989; 13(1):71-77.
2881. Snyder HW, Jr., Seawell BW, Cochran SK, Balint JP, Jr., Jones FR. Specificity of antibody responses affected by extracorporeal immunoabsorption of plasma over columns of protein A silica. *J Clin Apheresis* 1992; 7(3):110-118.
2882. Snyder HW, Jr., Mittelman A, Oral A, Messerschmidt GL, Henry DH, Korec S et al. Treatment of cancer chemotherapy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome by protein A immunoabsorption of plasma. *Cancer* 1993; 71(5):1882-1892.
2883. Sobel T. A randomized trial of plasma exchange in severe acute systemic lupus erythematosus: Methodology and interim analysis. *plasma ther transfus technol* 1985; 6(3):535-539.
2884. Sohngen D, Specker C, Bach D, Kuntz BM, Burk M, Aul C et al. Acquired factor VIII inhibitors in nonhemophilic patients. *Ann Hematol* 1997; 74(2):89-93.
2885. Sokka T, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *J Rheumatol* 1999; 26(8):1681-1685.
2886. Sokolov AA, Shipulin VM, Dudko VA, Panfilov SD, Kanskaia NV, Balabanov AV. [The effect of plasmapheresis on the density of atherosclerotic plaques in the carotid arteries]. *Kardiologija* 1993; 33(6):76-77.
2887. Soltys PJ, Etzel MR. In vitro characterization of a membrane-based low-density lipoprotein affinity adsorption device. *Blood Purif* 1998; 16(3):123-134.
2888. Soltys PJ, Etzel MR. Equilibrium adsorption of LDL and gold immunoconjugates to affinity membranes containing PEG spacers. *Biomaterials* 2000; 21(1):37-48.
2889. Somnier FE, Langvad E. Plasma exchange with selective immunoabsorption of anti-acetylcholine receptor antibodies. *J Neuroimmunol* 1989; 22(2):123-127.
2890. Somnier FE. Myasthenia gravis. *Dan Med Bull* 1996; 43(1):1-10.
2891. Sonzogni V, Bellavita P, Aceti M, Cossolini M, Lorini L. [Plasmapheresis and intraoperative hemodilution. Comparison of 2 methods]. *Minerva Anestesiol* 1995; 61(7-8):293-297.
2892. Sorensen PS, Wanscher B, Szpirt W, Jensen CV, Ravnborg M, Christiansen P et al. Plasma exchange combined with azathioprine in multiple sclerosis using serial gadolinium-enhanced MRI to monitor disease activity: a randomized single-masked crossover pilot study. *Neurology* 1996; 46(6):1620-1625.
2893. Soucie JM, Evatt B, Jackson D. Occurrence of hemophilia in the United States. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Am J Hematol* 1998; 59(4):288-294.
2894. Soudavar F, Widder R, Brunner R, Walter P, Bartz-Schmidt KU, Borberg H. Changes of retinal hemodynamics after elimination of higher molecular weight proteins and lipids in patients with age related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:386.
2895. Souillou JP, Guyot C, Guimbretiere J, Girard M, Ythier A, Bignon JD et al. Plasma exchange in early kidney graft rejection associated with anti-donor antibodies. *Nephron* 1983; 35(3):158-162.
2896. Sönnichsen AC, Richter WO, Schwandt P. *Praktische Richtlinien zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen*. Lipidreport 1993; 3:5-12.
2897. Spaethe R, du MA, Bieber F, Bohm W. Principles of immunapheresis and specific elimination of plasma components. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1993; 21(2):239-251.
2898. Spengel FA, Keller C. [Atheromatous carotid artery changes in familial hypercholesterolemia before and following therapy]. *Vasa Suppl* 1991; 33:52-54.
2899. Spindiani G, Passalacqua S, Barbera G, et al. Semi-selective immunoabsorption treatment in myasthenia gravis. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1992; 20(5):1145-1151.
2900. Spittler G. Linoleic acid peroxidation--the dominant lipid peroxidation process in low density lipoprotein--and its relationship to chronic diseases. *Chem Phys Lipids* 1998; 95(2):105-162.
2901. Spraul CW, Lang GE, Grossniklaus HE, Lang GK. Choroidal blood flow in AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39(11):2201-2202.
2902. Srivastava R, Vishwakarma GK, Tyagi S, Shukla RP, Das S, Bhandari RS. Plasmapheresis therapy in rheumatoid arthritis in Indian patients. *J Assoc Physicians India* 1987; 35(2):133-135.
2903. Srivastava RA, Srivastava N. High density lipoprotein, apolipoprotein A-I, and coronary artery disease. *Mol Cell Biochem* 2000; 209(1-2):131-144.
2904. SSSS. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [see comments]. *Lancet* 1994; 344(8934):1383-1389.
2905. Stadler RW, Ibrahim SF, Lees RS. Peripheral vasoactivity in familial hypercholesterolemic subjects treated with heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Atherosclerosis* 1997; 128(2):241-249.
2906. Stalenhoef AF, Malloy MJ, Kane JP, Havel RJ. Metabolism of apolipoproteins B-48 and B-100 of triglyceride-rich lipoproteins in normal and lipoprotein lipase-deficient humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81(6):1839-1843.
2907. Stalenhoef AF, Kroon AA, Aengevaeren WR. Aggressive lipid lowering treatment in coronary atherosclerosis. *Cardiologia* 1997; 42(9):935-940.
2908. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. 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* 1986; 256(20):2823-2828.
2909. Stammers AH, Kratz J, Johnson T, Crumbley J, Merrill J. Hematological assessment of patients undergoing plasmapheresis during cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol* 1993; 25(1):6-14.

2910. Stanley JR. Pathophysiology and therapy of pemphigus in the 21st century. *J Dermatol* 2001; 28(11):645-646.
2911. Sary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 1990; 11 Suppl E:3-19.
2912. Starzl TE, Tzakis A, Makowka L, Banner B, Demetrius A, Ramsey G et al. The definition of ABO factors in transplantation: relation to other humoral antibody states. *Transplant Proc* 1987; 19(6):4492-4497.
2913. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimo MT, Oliva F et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98(5):436-442.
2914. Staudt A, Schaper F, Stangl V, Plagemann A, Bohm M, Merkel K et al. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoadsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution. *Circulation* 2001; 103(22):2681-2686.
2915. Ständige Hamapheresekommission der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. Empfehlungen zur Durchführung von Plasmaaustauschbehandlungen. *Infusionsther Transfusionsmed* 1995; 22:51-63.
2916. Stebler C, Tichelli A, Dazzi H, Wernli M, Gratwohl A, Speck B. [Immunoglobulin deficiency after repeated plasmapheresis]. *Schweiz Med Wochenschr* 1991; 121(5):145-149.
2917. Stefanutti C, Isacchi GC, Antonini R, Bucci A, Cardillo A, Di Nucci GD et al. Selective continuous removal of low density lipoproteins by dextran sulfate cellulose column adsorption apheresis in the therapy of familial hypercholesterolemia. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:172-182.
2918. Stefanutti C, Vivencio A, Colombo C, Di Giacomo S, Mazzarella B, Berni A et al. LDL-apheresis in pediatric patients with severe hyperlipoproteinemia. *J Clin Apheresis* 1995; 10(2):101-102.
2919. Stefanutti C, Vivencio A, Colombo C, Di Giacomo S, Mazzarella B, Berni A et al. Treatment of homozygous and double heterozygous familial hypercholesterolemic children with LDL-apheresis. *Int J Artif Organs* 1995; 18(2):103-110.
2920. Stefanutti C, Notarbartolo A, Colloridi V, Nigri A, Vivencio A, Bertolini S et al. LDL apheresis in a homozygous familial hypercholesterolemic child aged 4.5. *Artif Organs* 1997; 21(10):1126-1127.
2921. Stefanutti C, Vivencio A, Lucani G, Di Giacomo S. [LDL-apheresis: current status]. *Clin Ter* 2001; 152(1):65-69.
2922. Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivencio A, Isacchi GC, Masella R, Caprari P et al. Acute and long-term effects of low-density lipoprotein (LDL)-apheresis on oxidative damage to LDL and reducing capacity of erythrocytes in patients with severe familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100(2):191-198.
2923. Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivencio A, Colloridi V, Bosco G, Berni A et al. Low-density lipoprotein apheresis in a patient aged 3.5 years. *Acta Paediatr* 2001; 90(6):694-701.
2924. Stegmayr B. Is there a place for LDL-apheresis in non-homozygous patients? *Int J Artif Organs* 1999; 22(11):723-725.
2925. Stegmayr BG, Almroth G, Berlin G, Fehrman I, Kurkus J, Norda R et al. Plasma exchange or immunoadsorption in patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. A Swedish multi-center study. *Int J Artif Organs* 1999; 22(2):81-87.
2926. Stegmayr BG, Lindblom M, Lundgren M. Fibrinogen adsorption with the rheosorb(registered trademark) system and coe spectra. *Trans Apheres Sci* 2001; 24(2):211.
2927. Stein EA. Drug and alternative therapies for hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1994; 108 Suppl:S105-S116.
2928. Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1997; 157(11):1170-1176.
2929. Stein Y, Stein O. Does therapeutic intervention achieve slowing of progression or bona fide regression of atherosclerotic lesions? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(2):183-188.
2930. Steinberg D, Gotto-AM J. Preventing coronary artery disease by lowering cholesterol levels: fifty years from bench to bedside. *JAMA* 1999; 282(21):2043-2050.
2931. Steinberg EP, Tielsch JM, Schein OD, Javitt JC, Sharkey P, Cassard SD et al. The VF-14. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:630-638.
2932. Steinhagen-Thiessen E, Flieger K. Was versteht man unter Lp(a) und für wen ist dieser Wert wichtig? Internet-Informationen der Lipid-Ambulanz der Charité, Berlin. 2002. Ref Type: Generic
2933. Steinmetz A, Noll B, Maisch B, Schafer JR. [Lipid lowering therapy for primary prevention of coronary heart disease-pro lipid lowering therapy] Lipidsenkende Therapie zur Primärprävention der koronaren Herzkrankheit--Pro lipidsenkende Therapie. *Z Kardiol* 1998; 87 Suppl 2:205-209.
2934. Stenvinkel P, Alvestrand A, Angelin B, Eriksson M. LDL-apheresis in patients with nephrotic syndrome: effects on serum albumin and urinary albumin excretion. *Eur J Clin Invest* 2000; 30(10):866-870.
2935. Stevens TS, Bessler NM, Maguire MG, Bressler SB, Fine SL, Alexander J et al. Occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:345-350.
2936. Stiff P, Gingrich R, Luger S, Wyres MR, Brown RA, LeMaistre CF et al. A randomized phase 2 study of PBPC mobilization by stem cell factor and filgrastim in heavily pre-treated patients with Hodgkin's disease or non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(5):471-481.
2937. Stockmann A, Hess S, Declerck P, Timpl R, Preissner KT. Multimeric vitronectin. *J Bio Chem* 1993; 268:22874-22882.
2938. Stoffel W, Borberg H, Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1981; 2(8254):1005-1007.
2939. Stoffel W, Demant T. Selective removal of apolipoprotein B-containing serum lipopro-

- teins from blood plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78(1):611-615.
2940. Stohlawetz P, Kapiotis S, Seidl D, Hergovich N, Zellner M, Eichler HG et al. Safety issues of plateletpheresis: comparison of the effects of two cell separators on the activation of coagulation, fibrinolysis, and neutrophils and on the formation of neutrophil-platelet aggregates. *Transfusion* 1999; 39(4):420-427.
2941. Stokroos RJ, Albers FW, Tenvergert EM. Antiviral treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Acta Otolaryngol* 1998; 118(4):488-495.
2942. Stone MC, Thorp JM, Mills GL, Dick TB. Comparison of membrane filtration and nephelometry with analytical ultracentrifugation, for the quantitative analysis of low density lipoprotein fractions. *Clin Chim Acta* 1970; 30(3):809-828.
2943. Stone MC, Thorp JM, Mills GL, Dick TB. Diagnosis and classification of abnormal lipoprotein patterns. *Clin Chim Acta* 1971; 31(2):333-354.
2944. Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1974; 49(3):476-488.
2945. Storb R. Marrow transplantation. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992; 177:169-186.
2946. Strahilevitz M. Possible utilization of extracorporeal hemoperfusion in the treatment of coronary artery disease. A hypothesis and proposal for animal studies. *Atherosclerosis* 1977; 26(3):373-377.
2947. Strand V. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Cornerstone* 1999; 2(2):38-50.
2948. Strasberg PM, Warren I, Skomorowski MA, Lowden JA. HPLC analysis of neutral glycolipids: an aid in the diagnosis of lysosomal storage disease. *Clin Chim Acta* 1983; 132(1):29-41.
2949. Straube R, Kingreen H. Lipoprotein (a) immunapheresis in the treatment of familial lipoprotein (a) hyperlipoproteinemia in a patient with coronary heart disease. *Ther Apher* 1998; 2(3):243-245.
2950. Strauer BE, Kandolf R, Mall G, Maisch B, Mertens T, Figulla HR et al. [Update 2001. Myocarditis-cardiomyopathy]. *Med Klin* 2001; 96(10):608-625.
2951. Strauss RG. Mechanisms of adverse effects during hemapheresis. *J Clin Apheresis* 1996; 11(3):160-164.
2952. Streicher J, Valent P, Schmidt H, Sengolge G, Wagner O, Strobl W et al. Up-regulation of LDL-receptor expression by LDL-immunoapheresis in patients with familial hypercholesterolemia. *J Investig Med* 1999; 47(8):378-387.
2953. Strout N, Bayer B. Heparin-induced Extracorporeal Low Density Lipoprotein and Fibrinogen Precipitation (H.E.L.P.): State for the Art June 1992. 1993: 857-859.
2954. Strutz J. Therapie des Hörsturzes durch selektive extrakorporale Fibrinogen-Apherese. Zwischenbericht zur Pilotstudie TKMR004.STD. 30-1-2001. Ref Type: Generic
2955. Stryer L. *Biochemie. Spektrum Wiss* 1996;738.
2956. Stubbs P, Seed M, Lane D, Collinson P, Kendall F, Noble M. Lipoprotein(a) as a risk predictor for cardiac mortality in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998; 19(9):1355-1364.
2957. Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment of plasmapheresis. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 47:840-847.
2958. Suckfüll M, Thiery J, Wimmer C, Jäger B, Schorn K, Seidel D et al. Heparin-induced Extracorporeal LDL-Precipitation (H.E.L.P.) Improves the Recovery of Hearing in Patients Suffering from Sudden Idiopathic Hearing Loss. XVI World Congress of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 1997: 1121-1125.
2959. Suckfüll M, Thiery J, Wimmer C, Mees K, Schorn K. Hypercholesterinämie und Hyperfibrinogenämie beim Hörsturz. *Laryngohinootologie* 1997; 76(8):453-457.
2960. Suckfüll M, Thiery J, Schorn K, Kastebauer E, Seidel D. Clinical utility of LDL-apheresis in the treatment of sudden hearing loss: a prospective, randomized study. *Acta Otolaryngol* 1999; 119(7):763-766.
2961. Suckfüll M, B Braun Melsungen AG. Prüfplan und Prüfbogen zur klinischen Prüfung: Wirksamkeit der H.E.L.P.-Apherese für die Behandlung des Hörsturzes. 1-11-1999. Ref Type: Generic
2962. Suckfüll M, Wimmer C, Jager B, Schorn K, Thiery J. Heparin-induced extracorporeal low-density-lipoprotein precipitation (H.E.L.P.) to improve the recovery of hearing in patients with sudden idiopathic hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257(2):59-61.
2963. 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(5):377-383.
2964. Suckfüll M, et al. Fibrinogen and LDL-Apheresis in Treatment of Sudden Hearing Loss: A Randomized Multicentre Trial. *Lancet* 2002; 360:1811-1817.
2965. Suckfüll M. Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.-LDL-Apherese) für die Behandlung des Hörsturzes [Abschlussbericht zur klinischen Prüfung Nr. BR-0049-BBM-MT-H-0204]. 8-2-2002.
2966. Suckfüll M.. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. *The Lancet*, Vol. 360, December 7, 2002, 1811 – 1817
2967. Suckfüll M, Wimmer C, Reichel O, Mees K, Schorn K. Hyperfibrinogenemia as a risk factor for sudden hearing loss. *Otol Neurotol* 2002; 23(3):309-311.
2968. Sueoka A. Present status of apheresis technologies: Part 2. Membrane plasma fractionator [editorial]. *Ther Apher* 1997; 1(2):135-146.
2969. Sueoka A. Present status of apheresis technologies: Part 1. Membrane plasma separator [editorial]. *Ther Apher* 1997; 1(1):42-48.
2970. Sueoka A. Present status of apheresis technologies, Part 3: Adsorbent. *Ther Apher* 1997; 1(3):271-283.

2971. Sultan Y, Maisonneuve P, Kazatchkine MD, et al. Anti idiotypic suppression of antibodies to factor VIII by high dose intravenous gamma globulin. *Lancet* 1984;765-781.
2972. Sun LB, Utoh J, Kunitomo R, Tsurusaki S, Tagami H, Hirata T et al. Altered plasma antigen levels of tissue factor pathway inhibitor during open-heart surgery. *Surg Today* 2000; 30(2):122-126.
2973. Sundberg AG, Nilsson R, Appelkvist EL, Dallner G. ELISA procedures for the quantitation of glutathione transferases in the urine. *Kidney Int* 1995; 48(2):570-575.
2974. Sundkvist G, Hagopian WA, Landin-Olsson M, Lernmark A, Ohlsson L, Ericsson C et al. Islet cell antibodies, but not glutamic acid decarboxylase antibodies, are decreased by plasmapheresis in patients with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(5):1159-1165.
2975. Supapannachart S, Siripoonya P, Boonwattanasoontorn W, Kanjanavanit S. Neonatal polycythemia: effects of partial exchange transfusion using fresh frozen plasma, Haemaccel and normal saline. *J Med Assoc Thai* 1999; 82 Suppl 1:S82-S86.
2976. Susca M. Apherese-Verfahren. In: Breuch G, editor. *Fachpflege Nephrologie und Dialyse* 2. Auflage. Urban & Fischer-Verlag, 2001: 246-259.
2977. Susca M. Heparin-Induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation futura, a new modification of HELP apheresis: technique and first clinical results. *Ther Apher* 2001; 5(5):387-393.
2978. Susekov AV. [The current aspects of the treatment of hyperlipoproteinemias]. *Biull Vsesoiuznogo Kardiolog Nauchn Tsentra AMN SSSR* 1989; 12(2):106-112.
2979. Susekov AV, Afanaseva OI, Adamova II, Liakishev AA, Kukharchuk VV, Pokrovskii SN. [Use of immunosorption for selective decrease of lipoprotein (A) levels in patients with coronary atherosclerosis]. *Kardiologiya* 1992; 32(11-12):52-56.
2980. Susuki K, Johkura K, Yuki N, Hasegawa O, Kuroiwa Y. Rapid resolution of nerve conduction blocks after plasmapheresis in Guillain-Barre syndrome associated with anti-GM1b IgG antibody. *J Neurol* 2001; 248(2):148-150.
2981. Sutton-Tyrrell K, Evans RW, Meilahn E, Alcorn HG. Lipoprotein(a) and peripheral atherosclerosis in older adults. *Atherosclerosis* 1996; 122(1):11-19.
2982. Suzaki K, Kobori S, Ueno S, Uehara M, Kayashima T, Takeda H et al. Effects of plasmapheresis on familial type III hyperlipoproteinemia associated with glomerular lipodosis, nephrotic syndrome and diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1990; 80(3):181-189.
2983. Suzuki H, Mutoh E, Kitagawa T, Kubota H, Takasugi Y. [Arteriosclerosis obliterans that was improved by LDL apheresis]. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1993; 68(1):126-131.
2984. Suzuki K, Hara M, Ishizuka T, Hirose T, Harigai M, Kitani K et al. Continuous anti-dsDNA antibody apheresis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990; 336(8717):753-754.
2985. Suzuki K, Hara M, Harigai M, Ishizuka T, Hirose T, Matsuki Y et al. Continuous removal of anti-DNA antibody, using a new extracorporeal immunoabsorption system, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991; 34(12):1546-1552.
2986. Suzuki K, Matsuki Y, Hidaka T, Kawaguchi Y, Kawakami M, Hino K et al. Double filtration plasmapheresis in a patient with autoimmune hepatitis-systemic lupus erythematosus overlap. *Intern Med* 1993; 32(9):725-729.
2987. Suzuki K, Matsuki Y, Hidaka T, Ishizuka T, Kawakami M, Takata S et al. Anti-DNA antibody kinetics following selective removal by adsorption using dextran sulphate cellulose columns in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Apheresis* 1996; 11(1):16-22.
2988. Suzuki K, Taman J, Matsuki Y, Hidaka T, Ishizuka T, Kawakami M et al. Anti-dsDNA antibody kinetics during in vivo apheresis in systemic lupus erythematosus patients and in an in vitro apheresis model. *J Clin Apheresis* 1996; 11(4):211-216.
2989. Suzuki K, Satoh A, Hidaka T, Takayama E, Kataharada K, Matsumoto M et al. Adsorption of anti-annexin V using dextran sulfate bound cellulose beads. *J Clin Apheresis* 2000; 15(4):262-265.
2990. Suzuki K. The role of immunoabsorption using dextran-sulfate cellulose columns in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ther Apher* 2000; 4(3):239-243.
2991. Suzuki M, Yamane S, Matsugane T, Nobuto T, Azuma N, Nishide T et al. Evaluation of double filtration plasmapheresis, thermofiltration, and low-density lipoprotein adsorptive methods by crossover test in the treatment of familial hypercholesterolemia patients. *Artif Organs* 1996; 20(4):296-302.
2992. Suzuki N, Otuka I, Harada T, Mizushima Y, Sakane T. Preferential adsorption of cationic anti-DNA antibodies with immobilized polyanionic compounds, dextran sulfate. *Autoimmunity* 1994; 19(2):105-112.
2993. Suzuki S, Sakamoto S, Koide M, Kobayashi H, Matsuo M, Shimano C et al. Effective anticoagulation by argatroban during immunoabsorption therapy for malignant rheumatoid arthritis with a high polymorphonuclear leukocyte elastase level. *Thromb Res* 1995; 80(1):93-98.
2994. Sühler K, Richter WO, Schwandt P. Die invasive Therapie von Hyperlipoproteinämien. *Der Bay Int* 1990; 6:1-3.
2995. Sühler K, Vierneisel K, Möhrle W, Richter WO, Schwandt P. Hemorheological Parameters during Extracorporeal LDL Elimination by Immunoabsorption and HELP. In: Gotto-AM J, Mancini M, Richter WO, Schwandt P, editors. *Treatment of Severe Hypercholesterolemia in the Prevention of Coronary Heart Disease - 2*. Proc 2nd Int Symp Munich 1989. Basel: Karger, 1990: 268-274.
2996. Swaak AJ. The therapeutic potential of plasmapheresis in systemic lupus erythematosus (SLE). *Neth J Med* 1988; 33(3-4):155-159.
2997. Swartz M, Rabetoy G. Treatment of non-related macular degeneration using membrane differential filtration apheresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(4):1694 ff.

2998. Sweetnam PM, Bolton CH, Downs LG, Durrington PN, MacKness MI, Elwood PC et al. Apolipoproteins A-I, A-II and B, lipoprotein(a) and the risk of ischaemic heart disease: the Caerphilly study. *Eur J Clin Invest* 2000; 30(11):947-956.
2999. Swoboda K, Derfler K, Koppensteiner R, Langer M, Pamberger P, Brehm R et al. Extracorporeal lipid elimination for treatment of gestational hyperlipidemic pancreatitis [see comments]. *Gastroenterology* 1993; 104(5):1527-1531.
3000. Symmons DP. Mortality in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27 Suppl 1:44-54.
3001. Szatkowski NS, Aster RH. Idiopathic (auto-immune) thrombocytopenic purpura with a complement-fixing autoantibody and response to plasma exchange. *Scand J Haematol* 1985; 35(5):525-530.
3002. Szpirt W, Somnier F, Nielsen FC, Rodgaard A. Elimination of IgG subclasses of anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenic plasma by immunoadsorption to protein A. *Life Support Syst* 1985; 3 Suppl 1:351-355.
3003. Szucs TD. Pharmacoeconomics of angiotensin converting enzyme inhibitors in heart failure. *Am J Hypertens* 1997; 10(10 Pt 2):272S-279S.
3004. Taborski U, Kohler T, Schupphaus S, Hofmann MR, Muller-Berghaus G. Application of an automated plasma filtration device and a blood monitoring system for LDL apheresis. *Infusionsther Transfusionsmed* 1992; 19(4):187-189.
3005. Tagawa Y, Yuki N, Hirata K. [Removal ability of anti-ganglioside antibodies in immunoadsorption using a modified tryptophan-immobilized column]. *Rinsho Shinkeigaku* 1997; 37(10):863-867.
3006. Tagawa Y, Yuki N, Hirata K. Ability to remove immunoglobulins and antiganglioside antibodies by double filtration plasmapheresis in Guillain-Barre syndrome: is it equivalent to plasma exchange? *Ther Apher* 1997; 1(4):336-339.
3007. Tagawa Y, Yuki N, Hirata K. [The number of plasma exchanges in Guillain-Barre syndrome: evaluation by the removal rate of immunoglobulin G]. *Rinsho Shinkeigaku* 1998; 38(10-11):951-954.
3008. Tagawa Y, Yuki N, Hirata K. Ability to remove immunoglobulins and anti-ganglioside antibodies by plasma exchange, double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption. *J Neuro Sci* 1998; 157(1):90-95.
3009. Tajima A, Tsukada T, Aso Y. [Clinical study on therapeutic plasmapheresis—mechanism of its efficacy, indications, and the clinical application. 1. Kidney transplantation]. *Nippon Rinsho* 1984; 42(8):1900-1904.
3010. Takagi M, Yamada T, Yamaguchi H, Hashiyada H, Narimatsu M, Shibata R et al. The role of low-density lipoprotein apheresis as postoperative care of bypass grafting for chronic arterial occlusion. *Cardiovasc Surg* 1996; 4(4):459-465.
3011. Takahashi K, Yoshinoya S, Yoshizawa H, Miyamoto T. Extracorporeal hydrophobic amino acid adsorbent therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1987; 6(4):553-563.
3012. Takahashi K, Kobayashi J, Bujo H, Takahashi M, Taira K, Kaneko K et al. Long-term (14 years) effect of LDL apheresis on obstructive changes in aortocoronary saphenous-vein bypass grafts in a case of heterozygous familial hypercholesterolemia with the LDL receptor proline664 to leucine mutation. *Intern Med* 2000; 39(10):804-809.
3013. Takahashi T, Ihara K, Matsumiya G, Mizutani S, Hasegawa J, Sato S et al. [Coronary revascularization with reduction of serum cholesterol level using LDL apheresis in patient with homozygous familial hypercholesterolemia]. *Kokyu To Junkan* 1990; 38(9):925-930.
3014. Takahashi T, Nakano S, Shimazaki Y, Kaneko M, Hirata N, Nakamura T et al. Long-term appraisal of coronary bypass operations in familial hypercholesterolemia. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(3):499-505.
3015. Takamori M, Ide Y. Specific removal of anti-acetylcholine receptor antibodies in patients with myasthenia gravis. *Transfus Sci* 1996; 17(3):445-453.
3016. Takegoshi T, Haba T, Hirai J, Saga T, Kitoh C, Mabuchi H. A case of hyperLp(a)emia, associated with systemic lupus erythematosus, suffering from myocardial infarction and cerebral infarction. *Jpn J Med* 1990; 29(1):77-84.
3017. Takeshita Y, Turumi Y, Touma S, Takagi N. Successful delivery in a pregnant woman with lupus anticoagulant positive systemic lupus erythematosus treated with double filtration plasmapheresis. *Ther Apher* 2001; 5(1):22-24.
3018. Takeuchi A, Yoshizawa N, Kubota T, Niwa H. A clinicopathologic study of focal segmental glomerulosclerosis: comparison between nephrotic and non-nephrotic focal segmental glomerulosclerosis. *Jpn J Med* 1989; 28(5):577-584.
3019. Takeuchi O, Akira S. Toll-like receptors; their physiological role and signal transduction system. *Int Immunopharmacol* 2001; 1(4):625-635.
3020. Takeyama Y, Horiuchi T, Yamashita M, Malchesky PS, Nose Y. Importance of membrane physicochemical properties on LDL/HDL separation. *ASAIO Trans* 1987; 33(3):366-371.
3021. Takeyama Y, Malchesky PS, Cressman MD, Yamashita M, Horiuchi T, Usami M et al. Removal and recovery of cholesterol in thermofiltration. *Int J Artif Organs* 1988; 11(3):201-208.
3022. Talwalkar YB, Nakamura T. Rapid improvement in severe lupus glomerular lesions following intensive plasma exchange associated with immunosuppression. *Clin Nephrol* 1987; 27(2):102.
3023. Talybov FI, Dubrovina NA, Kalinin NN, Petrova VI, Movshev BE. [Comparative assessment of various programs of plasmapheresis in the combined treatment of patients with rheumatoid arthritis]. *Klin Med (Mosk)* 1992; 70(2):51-54.
3024. Talybov FI, Kubantseva IV, Zherebtsov LA, Dubrovina NA, Kalinin NN, Petrova VI. [Plasmapheresis in the combined treatment of rheumatoid arthritis, complicated with anemia and blood coagulation disorders]. *Klin Med (Mosk)* 1993; 71(5):48-50.

3025. Tamai M, Mizuno K, Chader GJ. In vitro studies on shedding and phagocytosis of rod outer segments in the rat retina: effect of oxygen concentration. *Invest Ophthalmol* 1982; 22:439-448.
3026. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans [see comments]. *Circulation* 1997; 95(1):76-82.
3027. Tamura A, Watanabe T, Mikuriya Y, Nasu M. Serum lipoprotein(a) concentrations are related to coronary disease progression without new myocardial infarction. *Br Heart J* 1995; 74(4):365-369.
3028. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25(11):1271-1277.
3029. Tan KC, Shiu SW, Kung AW. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hyper- and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(1):140-143.
3030. Tan MH. The lipoprotein lipase system: new understandings. *Can Med Assoc J* 1978; 118(6):675-680.
3031. Tanabe K, Takahashi K, Agishi T, Toma H, Ota K. Removal of anti-A/B antibodies for successful kidney transplantation between ABO blood type incompatible couples. *Transfus Sci* 1996; 17(3):455-462.
3032. Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, Tokumoto T, Ishikawa N, Kawai T et al. Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 1998; 65(2):224-228.
3033. Tanabe K, Tokumoto T, Ishida H, Shimamura H, Omoto K, Kamimura T et al. Prospective analysis and successful treatment of thrombotic microangiopathy in renal allografts under tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc* 2001; 33(7-8):3688-3690.
3034. Tanaka K, Hayashi K, Shingu T, Kuga Y, Okura Y, Yasunobu Y et al. Pentaerythritol tetranicotinate (niceritrol) decreases plasma lipoprotein(a) levels. *Metabolism* 1997; 46(4):355-358.
3035. Tandon M, Reynolds HN, Borg U, Habashi NM, Cottingham C. Life-threatening acute systemic lupus erythematosus: survival after multiple extracorporeal modalities: a place for the multipotential extracorporeal service. *ASAIO J* 2000; 46(1):146-149.
3036. Tani N. Development of selective low-density lipoprotein (LDL) apheresis system: immobilized polyanion as LDL-specific adsorption for LDL apheresis system. *Artif Organs* 1996; 20(8):922-929.
3037. Tani N. Development of selective low-density lipoprotein (LDL) apheresis system: immobilized polyanion as LDL-specific adsorption for LDL apheresis system. 1996. *Ther Apher* 2000; 4(2):135-141.
3038. Tani T, Hanasawa K, Endo Y, Abe H, Numa K, Kodama M. Theoretical background of effect mechanism by extracorporeal immunomodulation. *Ther Apher* 1997; 1(3):219-223.
3039. Taniguchi Y, Yorioka N, Okushin S, Oda H, Usui K, Yamakido M. Usefulness of immunoadsorption therapy for systemic lupus erythematosus associated with transverse myelitis. A case report. *Int J Artif Organs* 1995; 18(12):799-801.
3040. Taniguchi Y, Yorioka N, Kumagai J, Ogata S, Sakikubo E, Yamakido M. Dextran sulfate-cellulose adsorption in the management of a myeloma patient with renal amyloidosis. *Int J Artif Organs* 1999; 22(5):349-350.
3041. Tarabarko NV, Rzhavskaia ON, Smirnov I, Morozov BN, Suskova VS, Storozhev RV et al. [Plasmapheresis in combined treatment of acute rejection crises after kidney transplantation]. *Urologiia* 2001; (6):28-31.
3042. Tatami R, Inoue N, Itoh H, Kishino B, Koga N, Nakashima Y et al. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. *The LARS Investigators. Atherosclerosis* 1992; 95(1):1-13.
3043. Taube D. Immunoadsorption in the sensitized transplant recipient. *Kidney Int* 1990; 38(2):350-358.
3044. Taube DH, Williams DG, Cameron JS, Bewick M, Ogg CS, Rudge CJ et al. Renal transplantation after removal and prevention of resynthesis of HLA antibodies. *Lancet* 1984; 1(8381):824-828.
3045. Tauchi T, Suzuki A, Fujimura T, Iwabuchi H, Ohyashiki JH, Ohyashiki K et al. [Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura which responded to protein A column]. *Rinsho Ketsueki* 1989; 30(8):1289-1293.
3046. Taylor HR, Tikellis G, Robman LD, McCarty CA, McNeil JJ. Vitamin E supplementation and macular degeneration: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325(7354):11.
3047. Tedoriya T, Kawasuji M, Sakakibara N, Ueyama K, Takemura H, Watanabe Y. [Coronary artery bypass surgery in patients with familial hypercholesterolemia]. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1992; 40(7):1095-1099.
3048. Tengborn L, Berntorp E. Continuous infusion of factor IX concentrate to induce immune tolerance in two patients with haemophilia B. *Haemophilia* 1998; 4(1):56-59.
3049. Tengvall P, Askendal A, Lundstrom I. Studies on protein adsorption and activation of complement on hydrated aluminium surfaces in vitro. *Biomaterials* 1998; 19(10):935-940.
3050. Terekhov NT, Lomatchenko VF. [Therapeutic plasmapheresis (review of the literature)]. *Vrach Delo* 1984; (12):4-9.
3051. Terman DS, Buffaloe G, Mattioli C, Cook G, Tillquist R, Sullivan M et al. Extracorporeal immunoadsorption: initial experience in human systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1979; 2(8147):824-827.
3052. Tertov VV, Khashimov K, Orekhov AN, Mukhin DN, Kurdanov K, Chichinadze OM et al. LDL apheresis and regression of atherosclerosis. *Lancet* 1985; 1(8437):1108-1109.
3053. Teruel Briones JL, Lasuncion Ripa MA, Gallego CN, Castanon Rodriguez MA, Ortuno MJ. [Familial homozygotic infantile hypercholesterolemia treated with lipoprotein apheresis during a year]. *An Esp Pediatr* 1993; 39(2):159-162.
3054. Teruel JL, Lasuncion MA, Castanon MA, Gallego N, Herrera E, Ortuno J. [Treatment of homozygotic familial hypercholes-

- terolemia with continuous apheresis of low density lipoproteins]. *Med Clin (Barc)* 1991; 97(19):738-740.
3055. Teruel JL, Lasuncion MA. [Indication of treatments based on extracorporeal elimination of cholesterol]. *Med Clin (Barc)* 1992; 99(11):417-419.
3056. Teruel JL, Lasuncion MA, Navarro JF, Carrero P, Ortuno J. Pregnancy in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing low-density lipoprotein apheresis by dextran sulfate adsorption. *Metabolism* 1995; 44(7):929-933.
3057. Teshima T, Harada M, Takamatsu Y, Makino K, Inaba S, Akashi K et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-induced mobilization of circulating haemopoietic stem cells. *Br J Haematol* 1993; 84(4):570-573.
3058. Testa R, Bonfigli AR, Piantanelli L, Manfrini S, Testa I, Gregorio F. Relationship between plasminogen activator inhibitor type-1 plasma levels and the lipoprotein(a) concentrations in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 33(2):111-118.
3059. Tharakan JK, Mathai J, Mathai A, Sulochana PV. Immune complex levels and plasmapheresis in Guillain-Barre syndrome. *Acta Neurol (Napoli)* 1993; 15(2):138-141.
3060. The Guillain-Barre syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1985; 35(8):1096-1104.
3061. The International Committee for Nomenclature and Nosology of Renal Disease. A handbook of kidney nomenclature and nosology, criteria for diagnosis including laboratory procedures. Boston: Little Brown, 1975.
3062. Theodorsson B, Hedner U, Nilsson IM, Kisiel W. A technique for specific removal of factor IX alloantibodies from human plasma: partial characterization of the alloantibodies. *Blood* 1983; 61(5):973-981.
3063. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment of plasmapheresis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 47(3):840-843.
3064. Thiel G, Binet I, Bock A. Treatment of acute rejection. *Ren Fail* 1996; 18(3):433-443.
3065. Thiele B. Biologische Wirksamkeit von Protein A. Literaturübersicht und Stellungnahme. 23-2-1999. Ref Type: Generic
3066. Thiery J. Maximaltherapie der Hypercholesterinämie bei koronarer Herzkrankheit Kombination einer Plasmatherapie (HEL?) mit HMG-CoA-Reduktasehemmern. *Therapiewoche* 1988; 38:3424-3437.
3067. Thiery J, Armstrong VW, Eisenhauer T, Adam R, Janning G, Creutzfeldt W et al. Combination of simvastatin and heparin-induced extracorporeal LDL/Fibrinogen-precipitation (help) in the treatment of hypercholesterolemia in cad-patients. In: Crepaldi G, Gotto-AM J, Manzato E, Baggio G, editors. *Atherosclerosis VIII, Proceedings of the 8th International Symposium on Atherosclerosis, Rome, 9-13 October 1988.* Amsterdam - New York - Oxford: 1989: 830-835.
3068. Thiery J. [Maximal treatment of hypercholesteremia: what is possible?]. *Arzneimittelforschung* 1990; 40(3A):383-388.
3069. Thiery J, Creutzfeldt C, Creutzfeldt W, Walli AK, Seidel D. Effects of Long-Term Treatment with Simvastatin on Plasma Lipids and Lipoproteins in Patients with Primary Hypercholesterolemia. *Klin Wochenschr* 1990; 68:814-822.
3070. Thiery J, Walli AK, Janning G, Seidel D. Low-density lipoprotein plasmapheresis with and without lovastatin in the treatment of the homozygous form of familial hypercholesterolaemia. *Eur J Pediatr* 1990; 149(10):716-721.
3071. Thiery J, Armstrong VW, Bosch T, Eisenhauer T, Schuff-Werner P, Seidel D. Maximaltherapie der Hypercholesterinämie bei koronarer Herzkrankung. *Therapeutische Umsch* 1990; 47:520-529.
3072. Thiery J, Seidel D. [New strategies in treatment of severe hypercholesterolemia in coronary patients: HMG-CoA reductase inhibitors and H.E.L.P.-LDL apheresis]. *Versicherungsmedizin* 1992; 44(6):186-192.
3073. Thiery J, Seidel D. LDL-apheresis: clinical experience and indications in the treatment of severe hypercholesterolemia. *Transfus Sci* 1993; 14(3):249-259.
3074. Thiery J, Bosch Th, Eisenhauer Th, Schuff-Werner P, Gurland HJ, Seidel D. Maximal Treatment of Hypercholesterolemia by H.E.L.P.-LDL-Apheresis and HMG-CoA Reductase Inhibitors: Longterm Experience in Coronary Artery Disease Patients. In: *Therapeutic Plasmapheresis (XII.)*. Agishi T (ed). VSP 1993;1-5.
3075. Thiery J, Seidel D. Pathobiochemie und Risikofaktoren der Atherosklerose. *Der Bay Int* 1993; 13:29-37.
3076. Thiery J, Meiser B, Wenke K, Engelschalk C, Reichart B, Seidel D. Heparin-induced extracorporeal low-density-lipoprotein plasmapheresis (HELP) and its use in heart transplant patients with severe hypercholesterolemia. *Transplant Proc* 1995; 27(3):1950-1953.
3077. Thiery J, Ivandic B, Bahlmann G, Walli AK, Seidel D. Hyperlipoprotein(a)emia in nephrotic syndrome. *Eur J Clin Invest* 1996; 26(4):316-321.
3078. Thiery J, Seidel D. The H.E.L.P.-System: Clinical Experience of 10 Years. A Report. In: Gotto-AM J, et al., editors. *Drugs affecting lipid metabolism.* 1996: 521-529.
3079. Thiery J, Seidel D. Safety and effectiveness of long-term LDL-apheresis in patients at high risk. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9(6):521-526.
3080. Thomas HP, Steinhagen-Thiessen E. [Which lipid parameters are atherogenic? Pathological lipid values and their therapeutic consequences]. *MMW Fortschr Med* 1999; 141(37):34-36.
3081. Thomas HP, Kassner U, Schliesser C, Steinhagen-Thiessen E. DALI LDL-apheresis: anticoagulation with rhirudin in a patient with heparin-induced thrombocytopenia (HIT II). *Int J Artif Organs* 2000; 23(9):637-641.
3082. Thomas L. Thrombozytenzahl. Labor und Diagnose. Frankfurt: TH-Books, 2000.

3083. Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1975; 31:1208-1211.
3084. Thompson GR, Spinks T, Ranicar A, Myant NB. Non-steady-state studies of low-density-lipoprotein turnover in familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci Mol Med* 1977; 52(4):361-369.
3085. Thompson GR, Myant NB, Kilpatrick D, Oakley CM, Raphael MJ, Steiner RE. Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolaemia. *Br Heart J* 1980; 43(6):680-688.
3086. Thompson GR, Myant NB. Regression of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1980; 35(3):347-348.
3087. Thompson GR. Plasma exchange for hypercholesterolaemia. *Lancet* 1981; 1(8232):1246-1248.
3088. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated with plasma exchange. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291(6510):1671-1673.
3089. Thompson GR, Jadhav A. Control of plasma HDL levels after plasmapheresis. *Adv Exp Med Biol* 1986; 201:127-135.
3090. Thompson GR, Okabayashi K. Plasma exchange and LDL apheresis. *Prog Clin Biol Res* 1988; 255:311-316.
3091. Thompson GR, Barbir M, Okabayashi K, Trayner I, Larkin S. Plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1989; 9(1 Suppl):1152-1157.
3092. Thompson GR. Mobilisation of tissue cholesterol by apheresis. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:183-187.
3093. Thompson GR, Maher VM, Matthews S, Kitano Y, Neuwirth C, Shortt MB et al. Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995; 345(8953):811-816.
3094. Thompson GR, Kitano Y. The role of low density lipoprotein apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia. *Ther Apher* 1997; 1(1):13-16.
3095. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 332(10):635-641.
3096. Thornlow DK. Case study: heart transplantation--increased incidence of acute rejection in female recipients. *Am J Crit Care* 1993; 2(2):157-160.
3097. Tibell A, Groth CG. [Transplantation of islets of Langerhans in type 1 diabetes. Three cases treated in Sweden to date]. *Lakartidningen* 1998; 95(20):2328-2333.
3098. Titov VN, Chvileva OP, Cherniadeva IF. [Use of ultrafiltration to obtain serum devoid of lipoproteins]. *Vopr Med Khim* 1981; 27(1):83-87.
3099. Toepfer M, Spannagl M, Sitter T, et al. Successful reduction of acquired high titer factor VIII antibodies by extracorporeal antibody-based immunoadsorption. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(9):A170.
3100. Toepfer M, Schroder M, Hirschmann M, Schiff H, et al. Einsatz von Plasmapherese und Immunadsorption bei neurologischen Erkrankungen. *Nervenheilkunde* 1998; 17(8):359-361.
3101. Toepfer M, Rommel F, Sitter T, Spannagl M, Held E, Schramm W et al. Reduction of acquired high titer factor VIII antibodies by extracorporeal antibody-based immunoadsorption without additional immunosuppressive therapy. *Thromb Haemost* 1998; 80(6):1035-1036.
3102. Toepfer M, Schiff H, Sitter T, Pongratz D, Muller-Felber W. Extracorporeal antibody elimination in neuroimmunological diseases. *Ther Apher* 1999; 3(3):268-270.
3103. Toepfer M, Sitter T, Burchardi C, et al. Klinische Immunadsorption. *DMW* 1999; 124(15):461-465.
3104. Tojo K, Sakai S, Miyahara T. Possible therapeutic application of low density lipoprotein apheresis (LDL-A) in conjunction with double filtration plasmapheresis (DFPP) in drug-resistant nephrotic syndrome due to focal glomerular sclerosis (FGS). *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1988; 30(9):1153-1160.
3105. Tojo K, Sakai S, Miyahara T. Therapeutic trial of low density lipoprotein apheresis (LDL-A) in conjunction with double filtration plasmapheresis (DFPP) in drug-resistant nephrotic syndrome due to focal glomerular sclerosis (FGS). *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:193-194.
3106. Tokuda M, Inoh M, Akashi Y, Seto K, Kurata N, Takahara J. Randomized open trial to elucidate the effect of immunoadsorption of anti-DNA antibodies in SLE patients. *Japanese Journal of Apheresis* 1996; 15:44.
3107. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(9):2094-2099.
3108. Toyama M, Oozono S, Uruta Y, Yasumoto Y, Yamashita W, Harada R et al. [Effective treatment with double filtration plasmapheresis (DFPP) and high dose intravenous gammaglobulin therapy in a pregnant patient with systemic lupus erythematosus]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1989; 78(11):1601-1602.
3109. Tracy RP. Inflammation markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10(5):435-441.
3110. Traeger J, Laville M, Serres PF, Cronenberg M, Thomas M, Rey MJ et al. A new device for specific extracorporeal immunoadsorption of anti-DNA antibodies. In vitro and in vivo results. *Ann Med Interne (Paris)* 1992; 143 Suppl 1:9-12.
3111. Trautner C, Giani G, Haastert B, Berger M, Spraul M. Unchanged Incidence of Lower-Limb Amputations in a German City, 1990-1998. *Diabet Care* 2001; 24(5):855-859.
3112. Travade P, Chastang C, Dighiero G, Binet JL. New trends in CLL treatment. *Blood Cells* 1987; 12(2):485-502.
3113. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering

- therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 332(8):481-487.
3114. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1329-1345.
3115. Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(26):1861-1869.
3116. Tribl B, Knobl P, Derfler K, Kapiotis S, Aspöck G, Jäger U et al. Rapid elimination of a high-titer spontaneous factor V antibody by extracorporeal antibody-based immunoadsorption and immunosuppression. *Ann Hematol* 1995; 71(4):199-203.
3117. Tridon A, Palcoux JB, Jouanel P, Bezou MJ, Coulet M, Betail G. Complement activation during low-density lipoprotein apheresis. *Artif Organs* 1992; 16(6):577-585.
3118. Trotta F, Padovan M. [Trends in the treatment of rheumatic diseases]. *Recenti Prog Med* 1999; 90(10):510-514.
3119. Trotta F, Bajocchi G, La Corte R, Moratelli S, Sun LY. Long-lasting remission and successful treatment of acquired factor VIII inhibitors using cyclophosphamide in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(10):1007-1009.
3120. Trusov VV, Bazhenov VN, Odnopozov II. [The effect of plasmapheresis on the function of the calcium-regulating systems in patients with rheumatoid arthritis]. *Ter Arkh* 1991; 63(5):90-93.
3121. Trusov VV, Bazhenov AN, Stoliarov DD, Odnopozov II. [The joint use of hemosorption and plasmapheresis in the combined treatment of rheumatoid arthritis patients]. *Ter Arkh* 1999; 71(5):22-25.
3122. Tsai MH, Chang YL, Wu VC, Chang CC, Huang TS. Methimazole-induced pulmonary hemorrhage associated with antimyeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody: a case report. *J Formos Med Assoc* 2001; 100(11):772-775.
3123. Tschöpe D, Kleophas W, Ostermann H, Schauseil S, Leschke M, Schottenfeld Y et al. Thrombozytenfunktion und plasmatische Gerinnung unter H.E.L.P.-Plasmapherese bei atherosklerotischen Risikopatienten: Ein Modell für hämostaseologische Auswirkungen extrakorporaler Kreisläufe. *Klin Wochenschr* 1990; 80 (Suppl. XIX):252-253.
3124. Tschöpe W, Wallstab UH, Kösters W. Cascade filtration for LDL-apheresis: increase of selectivity. In: Gotto AM, Mancini M, Richter WO, Schwandt P, editors. Treatment of severe dyslipoproteinemia in the prevention of coronary heart disease. Munich, Basel: 1993: 213-218.
3125. Tsokos GC, Balow JE, Huston DP, Wei N, Decker JL. Effect of plasmapheresis on T and B lymphocyte functions in patients with systemic lupus erythematosus: a double blind study. *Clin Exp Immunol* 1982; 48(2):449-457.
3126. Tsubokawa Y. [Antithrombin activity in the human aortic intima, with special reference to its correlation to atherosclerotic changes]. *Jpn Circ J* 1970; 34(7):631-646.
3127. Tsuda H, Hirose S. [Blood purification therapy of rheumatoid arthritis]. *Nippon Rinsho* 1992; 50 Suppl:323-324.
3128. Tsuda H, Yokoyama M, Hashimoto H, Hirose S. [Plasmapheresis for patients with RA]. *Nippon Rinsho* 1992; 50(3):543-546.
3129. Tsunoda S, Daimon S, Miyazaki R, Fujii H, Inazu A, Mabuchi H. LDL apheresis as intensive lipid-lowering therapy for cholesterol embolism. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(4):1041-1042.
3130. Tsuruta Y, Maeda K, Shinzato T, et al. Treatment of SLE and RA with new immunoadsorbent. In: Oda T, editor. Therapeutic plasmapheresis III. Stuttgart: Schattauer Verlag, 1989: 241-245.
3131. Tsushima N, Matsuo H, Hayashi T, Homma S. The clinical features and treatment of arteriosclerosis obliterans with diabetes. *Diabetes* 1996; 45 Suppl 3:S101-S104.
3132. Turbill P, Beugeling T, Poot AA. Proteins involved in the Vroman effect during exposure of human blood plasma to glass and polyethylene. *Biomaterials* 1996; 17(13):1279-1287.
3133. Turk Z, Mrzljak V, Turk N, Metelko Z. Changes of autoantibodies against oxidatively modified low density lipoproteins during long-term LDL-apheresis. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12(6):413-417.
3134. Turnberg LA, Mahoney MP, Gleeson MH, Freeman CB, Gowenlock AH. Plasmapheresis and plasma exchange in the treatment of hyperlipaemia and xanthomatous neuropathy in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut* 1972; 13(12):976-981.
3135. Turpin G, Bruckert E. [Familial hypercholesterolemia]. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; 150(8):605-614.
3136. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 103(22):2705-2710.
3137. Uauy R, Zwiener RJ, Phillips MJ, Petruska ML, Bilheimer DW. Treatment of children with homozygous familial hypercholesterolemia: safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis. *J Pediatr* 1992; 120(6):892-898.
3138. Ubrich N, Hubert P, Dellacherie E, Rivat C. Importance of the matrix and its chemical activation on the stability of immunoadsorbents. *J Mol Recognit* 1995; 8(1-2):111-115.
3139. Ubrich N, Rivat C. Antibodies released from immunoadsorbents: effect of support, activation and elution conditions. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1996; 24(1):65-75.
3140. Ubrich N, Rivat C, Vigneron C, Maincent P. Microporous microparticles designed as stable immunoadsorbents. *Biotechnol Bioeng* 1998; 58(6):581-586.
3141. Uchida K, Tominaga Y, Haba T, Katayama A, Ichimori T, Yamada K et al. ABO-

- incompatible renal transplantation--dissociation of ABO antibodies. *Transplant Proc* 1998; 30(5):2302-2303.
3142. Uehlinger J, Rose E, Aledort LM, Lerner R. Successful treatment of an acquired Von Willebrand factor antibody by extracorporeal immunoadsorption. *N Engl J Med* 1989; 320(4):254-255.
3143. Uehlinger J, Button GR, McCarthy J, Forster A, Watt R, Aledort LM. Immunoadsorption for coagulation factor inhibitors. *Transfusion* 1991; 31(3):265-269.
3144. Ueki Y, Yamasaki S, Kanamoto Y, Kawazu T, Yano M, Matsumoto K et al. Evaluation of filtration leucocytapheresis for use in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(2):165-171.
3145. Uetakagaito M, Horikawa H, Yoshinaka H, Tagawa Y, Yuki N. Two patients with acute Guillain-Barre syndrome treated with different apheresis methods. *Ther Apher* 1997; 1(4):340-342.
3146. Uhlen M, Guss B, Nilsson B, Gatenbeck S, Philipson L, Lindberg M. Complete sequence of the staphylococcal gene encoding protein A. A gene evolved through multiple duplications. *J Biol Chem* 1984; 259(3):1695-1702.
3147. Ukkola O, Bouchard C. Clustering of metabolic abnormalities in obese individuals: the role of genetic factors. *Ann Med* 2001; 33(2):79-90.
3148. UKPDS 33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131):837-853.
3149. Uldry PA, Steck AJ. Plasma exchange in neurology. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 1990;(57):167-183.
3150. Ullrich H, Lackner K, Schmitz G. Lipoprotein(a)-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. *Transfus Sci* 1996; 17(4):511-517.
3151. Ullrich H, Matic BG, Lackner KJ, Rothe G, Schmitz G. [Specific Lp(a) apheresis for secondary prevention of arteriosclerosis]. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1997; 34:248-255.
3152. Ullrich H, Mansouri-Taleghani B, Lackner KJ, Schalke B, Bogdahn U, Schmitz G. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: superiority of protein A immunoadsorption over plasma exchange treatment. *Transfus Sci* 1998; 19 Suppl:33-38.
3153. Ullrich H, Lackner KJ, Schmitz G. Lipoprotein(a) apheresis in severe coronary heart disease: an immunoadsorption method. *Artif Organs* 1998; 22(2):135-139.
3154. Uno H, Ueki Y, Murashima J, Miyake S, Tominaga Y, Eguchi K et al. Removal of LDL from plasma by adsorption reduces adhesion molecules on mononuclear cells in patients with arteriosclerosis obliterans. *Atherosclerosis* 1995; 116(1):93-102.
3155. Unterweger B, Klein G, Fleischhacker WW. Plasma exchange for cerebral lupus erythematosus. *Biol Psychiatry* 1988; 24(8):946-947.
3156. Unuvar A, Warriar I, Lusher JM. Immune tolerance induction in the treatment of paediatric haemophilia A patients with factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2000; 6(3):150-157.
3157. Upton GV. Lipids, cardiovascular disease, and oral contraceptives: a practical perspective. *Fertil Steril* 1990; 53(1):1-12.
3158. Uramoto KM, Michet-CJ J, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42(1):46-50.
3159. Urowitz MB, Gladman DD, Abu SM, Farewell VT. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. III. Improved survival over 24 years. *J Rheumatol* 1997; 24(6):1061-1065.
3160. USRDS Coordinating Center. Incidence of reported ESRD: All patients, by detailed primary diagnosis. <http://www.USRDS.org>. 2001.
Ref Type: Internet Communication
3161. Usuda M, Maeda K, Sezaki R, et al. Clinical application of newly developed adsorbent resin (I-02) for the regeneration of plasma from auto-immune disease patients. *Therapeutic Plasmapheresis*. Schattauer, 1982: 105-110.
3162. Utermann G. Apolipoprotein polymorphism and multifactorial hyperlipidaemia. *J Inherit Metab Dis* 1988; 11 Suppl 1:74-86.
3163. Utermann G. The mysteries of lipoprotein (a). *Science* 1989; 346:904-910.
3164. Uyama M, Takahashi K, Ida N, Myashiro M, Ando A, Takahashi A et al. The second eye of Japanese patients with unilateral exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:1018-1023.
3165. Valbonesi M, Montani F, Guzzini F, Angelini G, Florio G. Efficacy of discontinuous flow centrifugation compared with cascade filtration in Waldenström's macroglobulinemia: a pilot study. *Int J Artif Organs* 1985; 8(3):165-168.
3166. Valbonesi M, Bigi L, Ferrari M, Florio G. Cascade filtration for familial hypercholesterolemia. *Int J Artif Organs* 1991; 14(12):751-753.
3167. Valbonesi M, Bruni R, Carlier P, De Luigi MC, Sanfilippo B, Zagnoni M. A new simple way to carry out cascade filtration (CF) without any need for adjunctive peristaltic pumps: a technical note. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 24(3):287-290.
3168. Valbonesi M, Bo A, De Luigi MC, Bruni R, Stura P, Sanfilippo B et al. Cascade filtration (CF) with the Haemonetics MCS+: a new technical adaptation. *Int J Artif Organs* 2001; 24(3):164-166.
3169. Valensi P, Beaudet B, Despreaux G, Sachs RN, Sebaoun J. [Hypokinetic dilated cardiomyopathy complicating thyrotoxicosis. Hemodynamic study, myocardial histopathologic data, rapidly favorable effect of plasma exchange]. *Ann Med Interne (Paris)* 1989; 140(6):491-493.
3170. Valentin S, Ostergaard P, Kristensen H, Nordfang O. Simultaneous presence of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and low molecular weight heparin has a synergistic effect in different coagulation assays. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991; 2(5):629-635.

3171. Valeri A, Radhakrishnan J, Estes D, D'Agati V, Kopelman R, Pernis A et al. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prospective five-year study. *Clin Nephrol* 1994; 42(2):71-78.
3172. Vamvakas EC, Pineda AA, Weinshenker BG. Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of plasma exchange in the treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *J Clin Apheresis* 1995; 10(4):763-170.
3173. Vamvakas EC. Evaluation of clinical studies of the efficacy of therapeutic apheresis. *J Clin Apheresis* 2000; 15(1-2):6-17.
3174. van Barlingen HH, de Jong H, Erkelens DW, de Bruin TW. Lipoprotein lipase-enhanced binding of human triglyceride-rich lipoproteins to heparan sulfate: modulation by apolipoprotein E and apolipoprotein C. *J Lipid Res* 1996; 37(4):754-763.
3175. van Damme HS, Beugeling T, Ratering MT, Feijen J. Protein adsorption from plasma onto poly(n-alkyl methacrylate) surfaces. *J Biomater Sci Polym Ed* 1991; 3(1):69-84.
3176. van de Putte LB, Kroot EJA, van Riel PL. Management of refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 1999; 38(suppl 2):32-34.
3177. van de WA, Kruiswijk T, de Groot J, Hart HC, Imhof JW. Plasma exchange in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Acta Med Scand* 1985; 218(2):233-239.
3178. van der Heijde DM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996; 10(3):435-453.
3179. van der Leij JN, Vissner GH, Bink-Boelkers MT, et al. Successful outcome of pregnancy after treatment of maternal anti-Ro (SSA) antibodies with immunosuppressive therapy and plasmapheresis. *Prenat Diagn* 1994; 14:1003.
3180. van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326(17):1123-1129.
3181. van der Meche FG, van Doorn PA, Schmitz PI. Intravenous immunoglobulin versus plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1993; 43(12):2730-2731.
3182. van der Meche FG. Intravenous immune globulin in the Guillain-Barre syndrome. *Clin Exp Immunol* 1994; 97 Suppl 1:43-47.
3183. van der Meche FG. The Guillain-Barre syndrome. *Baillieres Clin Neurol* 1994; 3(1):73-94.
3184. van der Meche FG. The Guillain-Barre syndrome: plasma exchange or immunoglobulins intravenously? *Ann Med Interne (Paris)* 1994; 145(5):293-295.
3185. van der Meche FG, van Doorn PA. Future developments in the treatment of immune-mediated polyneuropathies. *Eur Neurol* 1997; 38(3):230-237.
3186. van der Meche FG, Visser LH, Jacobs BC, Endtz HP, Meulstee J, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome: multifactorial mechanisms versus defined subgroups. *J Infect Dis* 1997; 176 Suppl 2:S99-102.
3187. van der Wall EE, van Ruge FP, Vliegen HW, Reiber JH, de Roos A, Brusckhe AV. Ischemic heart disease: value of MR techniques. *Int J Card Imaging* 1997; 13(3):179-189.
3188. van Doorn PA. Treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Rev Neurol (Paris)* 1996; 152(5):383-386.
3189. Van Dyk HJ. Orbital Graves' disease. A modification of the "NO SPECS" classification. *Ophthalmology* 1981; 88(6):479-483.
3190. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41(10):1845-1850.
3191. van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL, Boers M, Haagsma CJ, Rich B et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol* 1999; 26(3):705-711.
3192. van Jaarsveld CH, Jacobs JW, Schrijvers AJ, Albada-Kuipers GA, Hofman DM, Bilsma JW. Effects of rheumatoid arthritis on employment and social participation during the first years of disease in The Netherlands. *Br J Rheumatol* 1998; 37(8):848-853.
3193. van Newkirk MR, Weih L, McCarty CA, Taylor HR. The prevalence of age-related maculopathy. *Ophthalmology* 2000; 107:1593-1600.
3194. van Riel PL. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:128-131.
3195. Vandenbroucke JP, Hazevoet HM, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective followup. *J Rheumatol* 1984; 11(2):158-161.
3196. Vangelista A, Frasca GM, Nanni CA, Stefoni S, Bonomini V. Value of plasma exchange in renal transplant rejection induced by specific anti-HLA antibodies. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1982; 28:599-603.
3197. Vangelista A, Frasca GM, Nanni-Costa A, Bonomini V. Plasmapheresis in systemic lupus erythematosus: effects on cellular immunity. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 29:749-753.
3198. Vangelista A, Frasca G, Orsi C, Sermasi G, Zucchelli P, Bonomini V. Short-term plasmapheresis in acute lupus nephritis. *Int J Artif Organs* 1983; 6 Suppl 1:43-46.
3199. Vangelista A, Frasca GM, di Felice A, Liviano dG, Bonomini V. [Effect of plasmapheresis in kidney transplantation--a controlled study]. *Z Urol Nephrol* 1986; 79(6):311-316.
3200. Vangelista A, Frasca GM, Bonomini V. Parameters for indication of plasmapheresis and the interpretation of results. *Clin Nephrol* 1986; 26 Suppl 1:S64-S69.
3201. VanNewkirk MR, Weih L, McCarty CA, Stanislawsky YL, Keefe JE, Taylor HR. Visual impairment and eye diseases in elderly institutionalized Australians. *Ophthalmology* 2000; 107:2203-2208.
3202. VanNewkirk MR, Weih L, McCarty CA, Taylor HR. Cause-specific prevalence of bilateral visual impairment in Victoria, Australia: the visual impairment project. *Ophthalmology* 2001; 108:960-967.

3203. Varney MD, Tait BD, Cochrane AD, Smith JA, Benson E, Esmore DS. The presence of high-titer HLA antibodies in cardiac transplant recipients. *Transplantation* 1992; 54(6):1123-1125.
3204. Vatazin AV, Machulina NI, Karpova EG. [Myocardial reserve during filtration detoxification in patients with suppurative peritonitis]. *Sov Med* 1991;(9):8-11.
3205. Vaughan D. Pharmacology of ACE inhibitors versus AT1 blockers. *Can J Cardiol* 2000; 16 Suppl E:36E-40E.
3206. Vedeler CA, Wik E, Nyland H. The long-term prognosis of Guillain-Barre syndrome. Evaluation of prognostic factors including plasma exchange. *Acta Neurol Scand* 1997; 95(5):298-302.
3207. Vedrinne C, Girard C, Jegaden O, Blanc P, Bouvier H, Ffrench P et al. Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high-dose aprotinin versus autologous fresh whole blood transfusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6(3):319-323.
3208. Vekasi J, Marton ZS, Kesmarky G, Cser A, Russai R, Horvath B. Hemorheological alterations in patients with diabetic retinopathy. *Clin Hemorheol Microcirc* 2001; 24(1):59-64.
3209. Velidedeoglu E, Bilgin N, Haberal M. Effect of HLA matching on graft survival in live donor kidney transplantations. *Transplant Proc* 1993; 25(6):3144-3145.
3210. Vella A, Pineda AA, O'Brien T. Low-density lipoprotein apheresis for the treatment of refractory hyperlipidemia. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(10):1039-1046.
3211. Velosa JA, Holley KE, Torres VE, Offord KP. Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc* 1983; 58(9):568-577.
3212. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den BM, Mauser BE. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 1995; 73(2):247-251.
3213. Vermylen J. How do some haemophiliacs develop inhibitors? *Haemophilia* 1998; 4(4):538-542.
3214. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995; 274(2):131-136.
3215. Vessby B, Kostner G, Lithell H, Thomis J. Diverging effects of cholestyramine on apolipoprotein B and lipoprotein Lp(a). A dose-response study of the effects of cholestyramine in hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1982; 44(1):61-71.
3216. Vialtel P, Chenaise F, Dechelette E, Bayle F, Cordonnier D, Seigneurin JM. [Massive plasmapheresis in the treatment of acute graft rejection resistant to usual treatment]. *Nouv Presse Med* 1978; 7(30):2663.
3217. Viertel A, Weidmann E, Wigand R, Geiger H, Mondorf UF. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with immunoadsorption and intravenous immunoglobulins. *Intensive Care Med* 2000; 26(6):823-824.
3218. Villaverde V, Balsa A, Cantalejo M, et al. Activity incidences in rheumatoid arthritis. 1900. Ref Type: Generic
3219. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Homan A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 1995; 142:404-409.
3220. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam study. *Ophthalmology* 1995; 102:205-210.
3221. Virella G, Glassman AB. Apheresis, exchange, adsorption and filtration of plasma: four approaches to the removal of undesirable circulating substances. *Biomed Pharmacother* 1986; 40(8):286-296.
3222. Vischer TL. [Immunomodulation in the treatment of rheumatoid arthritis]. *Ther Umsch* 1986; 43(2):144-147.
3223. Visser LH, van der Meche FG, Meulstee J, Rothbarth PP, Jacobs BC, Schmitz PI et al. Cytomegalovirus infection and Guillain-Barre syndrome: the clinical, electrophysiologic, and prognostic features. Dutch Guillain-Barre Study Group. *Neurology* 1996; 47(3):668-673.
3224. Visser LH, van der Meche FG, Meulstee J, van Doorn PA. Risk factors for treatment related clinical fluctuations in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre study group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(2):242-244.
3225. Visser LH, Schmitz PI, Meulstee J, van Doorn PA, van der Meche FG. Prognostic factors of Guillain-Barre syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. Dutch Guillain-Barre Study Group. *Neurology* 1999; 53(3):598-604.
3226. Vitali C, Sciuto M, Bombardieri S. Immunotherapy in rheumatoid arthritis: a review. *Int J Artif Organs* 1993; 16 Suppl 5:196-200.
3227. Vojnikovic B. Doxium (calcium dobesilate) reduces blood hyperviscosity and lowers elevated intraocular pressure in patients with diabetic retinopathy and glaucoma. *Ophthalmic Res* 1991; 23(1):12-20.
3228. Volger E. [Hemorheologic findings in diabetes and their clinical relevance]. *Wien Med Wochenschr* 1986; 136 Spec No:5-10.
3229. von Appen K, Bast R, Schmitt E, Nizze H. [The results of using plasmapheresis in the acute rejection reaction after kidney transplants]. *Urol Nefrol (Mosk)* 1993;(1):42-44.
3230. von Baeyer H, Kochinke F. [A novel procedure for accomplishing step-wise plasmapheresis. Experimental studies and clinical application]. *Biomed Tech (Berl)* 1983; 28(6):137-144.
3231. von Baeyer H, Schwerdtfeger R. [The extracorporeal elimination of LDL cholesterol]. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116(39):1494.
3232. von Baeyer H, Schartl 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. Munich; Basel: Karger, 1992: 208-212.
3233. von Baeyer H, Scharl M, Bimmermann A. Outcome of patients on long term low-density lipoprotein apheresis with membrane differential filtration: a case study in three patients 14 years on treatment. *Ther Apher* 2000; 4(5):386-394.
3234. von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher* 2002; 6(4):320-328.
3235. von Bonsdorff M, Friman C, Honkanen E, Pettersson T, Kontinen Y. Plasma exchange in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987; 67:44-46.
3236. von Depka M, Huth-Kühne A. Immunoabsorption with anti-immunoglobulin antibodies using Ig-TheraSorb columns. In: Rodriguez Merchan EC, Lee CA, editors. *Inhibitors in Patients with Haemophilia*. Oxford: Blackwell, 2002.
3237. von Eckardstein A, Assmann G. Clinical implications of elevated lipoprotein(a). *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3(4):267-270.
3238. von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(2):434-439.
3239. von Muhlen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24(5):323-358.
3240. von Scheidt W. Cardiac allograft vasculopathy—problem and model. *Z Kardiol* 2000; 89 Suppl 9:IX/2-IX/5.
3241. Vorob'ev PA, Britov AN, Samotolkin AK, Pozdeeva EV, Rudakova OG, Petrakov DF. [A comparative evaluation of the therapeutic action of different methods of intermittent plasmapheresis in bronchial asthma]. *Ter Arkh* 1994; 66(11):65-68.
3242. Waidner T, Franzen D, Voelker W, Ritter M, Borberg H, Hombach V et al. The effect of LDL apheresis on progression of coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. Results of a multicenter LDL apheresis study. *Clin Investig* 1994; 72(11):858-863.
3243. Walch C, Anderhuber W, Walzl M. Die H.E.L.P.-Therapie (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation) beim Hörsturz. *Laryngorhinootologie* 1996; 75(11):641-645.
3244. Wallace DJ, Klinenberg JR, Goldfinger D. Plasmapheresis for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1983; 309(16):986-987.
3245. Wallace DJ, Medici MA, Nichols S, Klinenberg JR, Bick M, Gatti R et al. Plasmapheresis versus lymphoplasmapheresis in rheumatoid arthritis: immunologic comparisons and literature review. *J Clin Apheresis* 1984; 2(2):184-189.
3246. Wallace DJ, Goldfinger D, Savage G, Nichols S, Goodman D, Fichman M et al. Predictive value of clinical, laboratory, pathologic, and treatment variables in steroid/immunosuppressive resistant lupus nephritis. *J Clin Apheresis* 1988; 4(1):30-34.
3247. Wallace DJ. Plasmapheresis for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18(2):304-305.
3248. Wallace DJ. Plasmapheresis for lupus nephritis [letter]. *N Engl J Med* 1992; 327(14):1029.
3249. Wallace DJ. Plasmapheresis in lupus. *Lupus* 1993; 2(3):141-143.
3250. Wallace DJ, Goldfinger D, Pepkowitz SH, Fichman M, Metzger AL, Schroeder JO et al. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apheresis* 1998; 13(4):163-166.
3251. Wallace DJ. Apheresis for lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8(3):174-180.
3252. Wallace DJ. Apheresis for lupus erythematosus: state of the art. *Lupus* 2001; 10(3):193-196.
3253. Wallace DJ. How ProSORBA apheresis came to be used for rheumatoid arthritis: a personal historical perspective. *Ther Apher* 2001; 5(2):76-78.
3254. Wallis EJ, Ramsay LE, UI H, I, Ghahramani P, Jackson PR, Rowland-Yeo K et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000; 320(7236):671-676.
3255. Wallukat G, Morwinski R, Magnusson Y, Hoebeke J, Wollenberger A. Autoantikörper gegen den beta 1-adrenergen Rezeptor bei Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie: Lokalisation von zwei Epitopen. *Z Kardiol* 1992; 81 Suppl 4:79-83.
3256. Wallukat G, Reinke P, Dörfel WV, Luther HP, Bestvater K, Felix SB et al. Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoabsorption. *Int J Cardiol* 1996; 54(2):191-195.
3257. Wallukat G, Müller J, Hetzer R. Specific Removal of Beta1-Adrenergic Autoantibodies from Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2002; 347(22):1806.
3258. Walter P, Widder RA, Lueke C, Koenigsfeld P, Brunner R. Electrophysiological abnormalities in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237:962-968.
3259. Walzl B, Walzl M, Lechner P, Lechner H, Cesnik H. Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.): Eine neue therapeutische Intervention bei zerebrovaskulären Erkrankungen und peripherer arterieller Verschlusskrankheit. [Heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP): a new therapeutic intervention in cerebrovascular diseases and peripheral arterial occlusive disease]. *Wien Med Wochenschr* 1993; 143(22):563-570.
3260. Walzl B, Walzl M, Lechner H. Extracorporeal fibrinogen and platelet precipitation as a new haemorrhological treatment for acute stroke. *J Neurol Sci* 1994; 126(1):25-29.
3261. Walzl B, Haas A, Walzl M, Faulborn J, Sochor GE, Eckhardt H et al. First Experiences with Heparin-induced Extracorporeal LDL Precipitation (H.E.L.P.) in Ocular Microcirculatory Disturbances. *Clin Hemorheology* 1994; 14:45-52.

3262. Walzl B, Lechner P, Walzl M, Cesnik H, Lechner H. H.E.L.P.: Ein neues Therapieverfahren bei peripherer Verschlusskrankheit. *forum Dr MED* 1994; 6:4-11.
3263. Walzl B, Walzl M, Lechner H, Lechner P, Cesnik H, Haas A et al. Rheologische und klinische Wirkung des H.E.L.P.-Systems bei vaskulären Erkrankungen. *Der Mediziner* 1994; 4:66-72.
3264. Walzl B, Walzl M, Valetitsch H, Lechner H. Increased cerebral perfusion following reduction of fibrinogen and lipid fractions. *Haemostasis* 1995; 25(3):137-143.
3265. Walzl B. Eine neue therapeutische Möglichkeit bei zerebrovaskulären Erkrankungen. *Der Mediziner* 1996; 3:26-30.
3266. Walzl M, Lechner H, Walzl B. Application of H.E.L.P. in PVOD - Preliminary Results. In: Ernst E, Koenig W, Lowe GD, Meade TW, editors. *Fibrinogen: A "New" Cardiovascular Risk Factor*. Blackwell-MZV, 1992: 419-422.
3267. Walzl M. Das H.E.L.P.-System: Eine neue Möglichkeit zur Therapie von Schlaganfall und peripherer arterieller Verschlusskrankheit. *Labor aktuell* 1992; 7:8-11.
3268. Walzl M, Walzl B, Lechner H, Niederkorn K, Lechner P. Fibrinogen in Reopening ICA Occlusions. In: Ernst E, Koenig W, Lowe GD, Mead J, editors. *Fibrinogen: A "New" Cardiovascular Risk Factor*. Blackwell MZV, 1992: 423-426.
3269. Walzl M, Walzl B, Kleinert G, Schied H, Lechner H. H.E.L.P. and Bezafibrat - eine neue therapeutische Kombination bei Zerebrovaskulären Erkrankungen. *Vasa Suppl* 1992; 37:85-87.
3270. Walzl M, Walzl B, Schied G, Lechner H. [Association between fibrinogen and blood sedimentation rate in combined extracorporeal and fibrinogen reducing drug therapy]. *Wien Klin Wochenschr* 1993; 105(14):404-407.
3271. Walzl M, Walzl B. Arteriosklerose: Die Bedeutung hämorrhheologischer Risikofaktoren. *forum Dr MED* 1993; 11:1-3.
3272. Walzl M, Walzl B. Das H.E.L.P.-System: Eine neue therapeutische Möglichkeit bei vaskulären Erkrankungen. *forum Dr MED* 1993; 10:16-18.
3273. Walzl M, Walzl B, Schied G, Lechner H. Die Assoziation zwischen Fibrinogen und Blutsenkungs-Geschwindigkeit bei kombinierter extrakorporaler und medikamentöser fibrinogensenkender Therapie. *Wien Klin Wochenschr* 1993; 105(14):404-407.
3274. Walzl M. Effect of heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation and bezafibrate on hemorheology and clinical symptoms in cerebral multiinfarct disease. *Haemostasis* 1993; 23(4):192-202.
3275. Walzl M, Niederkorn K, Walzl B, Horner S, Lechner H. Fallberichte.Reopening of internal carotid artery occlusions during heparin-induced LDL precipitation (H.E.L.P.) associated with improved haemorheology: report of 2 cases. *Wien Klin Wochenschr* 1993; 105(12):350-354.
3276. Walzl M, Lechner P, Walzl B, Lechner H, Cesnik H. First experiences with the heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation in the treatment of critical limb ischaemia: a new therapeutical approach? *Haemostasis* 1993; 23(5):237-243.
3277. Walzl M, Lechner H, Walzl B, Kleinert G, Schied G, Freidl W et al. Hämorrhheologie und Lebensqualität bei Fibrinogen- und Lipid-senkender Therapie. *Schweiz Med Wochenschr* 1993; 1993:1875-1882.
3278. Walzl M, Walzl B, Kleinert G, Schied G, Lechner H. Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (HELP). Eine neue therapeutische Möglichkeit bei zerebraler Multiinfarktdemenz. *Nervenarzt* 1993; 64(10):648-652.
3279. Walzl M, Lechner H, Walzl B, Schied G. Improved neurological recovery of cerebral infarctions after plasmapheretic reduction of lipids and fibrinogen. *Stroke* 1993; 24(10):1447-1451.
3280. Walzl M, Walzl B. Atherogenese: "Neue" Position von Fibrinogen und Lipiden. *forum Dr MED* 1994; 4:4-11.
3281. Walzl M, Valetitsch H, Walzl B, Lechner H. Improved Cerebral Blood Flow in Patients Treated by a Single Heparin-induced extracorporeal LDL Precipitation (H.E.L.P.). *Clin Hemorheology* 1994; 14:27-35.
3282. Walzl M, Walzl B, Kleinert G, Schied G, Lechner H. LDL Precipitation and Its Influence on Haemorheology and Clinical Symptoms in Acute Stroke and Cerebral Multiinfarktdemenz. *Clin Hemorheology* 1994; 14:37-44.
3283. Walzl M, Walzl B, Lechner H. Results of A Two-Month Follow-Up After Single Heparin-Induced Extracorporeal LDL Precipitation in Vascular Dementia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1994; 4:179-182.
3284. Walzl M. H.E.L.P. - Eine neue Hilfe bei arteriosklerotischen Erkrankungen. *ÖKZ Neurologie* 1995; 4:4-11.
3285. Walzl M. Therapie der Hyperlipidämie. *forum Dr MED* 1995; 11:22-35.
3286. Walzl M. Hämorrhheologische Grundlagen der H.E.L.P.-Behandlung. *Der Mediziner* 1996; 3:14-21.
3287. Walzl M. Geistige Funktionen: Wie lange bleibt man jung? *Der Mediziner* 1997; 11:22-25.
3288. Walzl M, Walzl B, HELP Study Group. H.E.L.P. for the Treatment of Different Atherosclerotic Disease. *Jpn J Apheresis* 1997; 16:237-238.
3289. Walzl M, Walzl B, Haas A. Heparin-induced extracorporeal fibrinogen/LDL precipitation (HELP): a promising regimen for the treatment of vascular diseases. *Angiology* 1997; 48(12):1031-1036.
3290. Walzl M. A promising approach to the treatment of multi-infarct dementia. *Neurobiol Aging* 2000; 21(2):283-287.
3291. Wang JJ, Mitchell P, Smith W, Cumming RG. Bilateral involvement by age related maculopathy lesions in a population. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:743-747.
3292. Wang JJ, Foran S, Mitchell P. Age-specific prevalence and causes of bilateral and unilateral visual impairment in older Australians: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol* 2000; 28:268-273.
3293. Wang XL, Cranney G, Wilcken DE. Lp(a) and conventional risk profiles predict the severity of coronary stenosis in high-risk hospital-based patients. *Aust N Z J Med* 2000; 30(3):333-338.

3294. Ward MM, Studenski S. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Identification of racial and socioeconomic influences. *Arch Intern Med* 1990; 150(4):849-853.
3295. Warnick GR, Wood PD. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of high-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement [see comments]. *Clin Chem* 1995; 41(10):1427-1433.
3296. Warr TA, Warn-Cramer BJ, Rao LV, Rapaport SI. Human plasma extrinsic pathway inhibitor activity: I. Standardization of assay and evaluation of physiologic variables. *Blood* 1989; 74(1):201-206.
3297. Warraich RS, Dunn MJ, Yacoub MH. Subclass specificity of autoantibodies against myosin in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: pro-inflammatory antibodies in DCM patients. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 259(2):255-261.
3298. Warwick GL, Packard CJ, Demant T, Bedford DK, Boulton-Jones JM, Shepherd J. Metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins in subjects with nephrotic-range proteinuria. *Kidney Int* 1991; 40(1):129-138.
3299. Washio M, Yanase T, Tanaka H. [Primary hypercholesterolemia]. *Nippon Rinsho* 2001; 59 Suppl 3:38-40.
3300. Washio M, Yanase T, Tanaka H. [Severe primary hypercholesterolemia]. *Nippon Rinsho* 2001; 59 Suppl 3:60-62.
3301. Waters D. Plaque stabilization: a mechanism for the beneficial effect of lipid-lowering therapies in angiography studies. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 37(3):107-120.
3302. Waters DD. Are we aggressive enough in lowering cholesterol? *Am J Cardiol* 2001; 88(4 Suppl):10F-15F.
3303. Watt RM, Bunitsky K, Faulkner EB, Hart CM, Horan J, Ramstack JM et al. Treatment of congenital and acquired hemophilia patients by extracorporeal removal of antibodies to coagulation factors: a review of US clinical studies 1987-1990. Hemophilia Study Group. *Transfus Sci* 1992; 13(2):233-253.
3304. Watts GF, Lewis B, Brunt JN, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LD et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339(8793):563-569.
3305. Watts GF. Familial Hypercholesterolaemia Regression Study and its implications. *Lancet* 1995; 345(8953):807-808.
3306. Watts GF, Burke V. Lipid-lowering trials in the primary and secondary prevention of coronary heart disease: new evidence, implications and outstanding issues. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7(6):341-355.
3307. Weaver A, Ryder D, Crowther D, Dexter TM, Testa NG. Increased numbers of long-term culture-initiating cells in the apheresis product of patients randomized to receive increasing doses of stem cell factor administered in combination with chemotherapy and a standard dose of granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1996; 88(9):3323-3328.
3308. Weaver A, Chang J, Wrigley E, de Wynter E, Woll PJ, Lind M et al. Randomized comparison of progenitor-cell mobilization using chemotherapy, stem-cell factor, and filgrastim or chemotherapy plus filgrastim alone in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(8):2601-2612.
3309. Weaver A, Testa NG. Stem cell factor leads to reduced blood processing during apheresis or the use of whole blood aliquots to support dose-intensive chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(1):33-38.
3310. Weber C, Rajnoch C, Loth F, Schima H, Falkenhagen D. The Microspheres based Detoxification System (MDS). A new extracorporeal blood purification technology based on recirculated microspherical adsorbent particles. *Int J Artif Organs* 1994; 17(11):595-602.
3311. Weber KT. Biting encounters--mahogany flats and a cascade of characters. *Cardiovasc Res* 1997; 33(2):284-285.
3312. Weber M, Marx M, Merkel F. Goodpasture-Syndrom. Neues zur Immunpathogenese, Diagnose und Therapie. *Internist Berl* 1995; 36(3):227-235.
3313. Weber M. Glomerulonephritiden und Vaskulitiden. In: Franz HE, Rislér T, editors. *Nephrologie für Klinik und Praxis*. Landsberg, Germany: Ecomed, 1999: 1-32.
3314. Weber PC. The modification of the arachidonic acid cascade by n-3 fatty acids. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1990; 20:232-240.
3315. Wegner C, Hessel F, Wasem J. Gesundheitsökonomische Analyse der Therapie von Patienten mit idiopathischer Dilatativer Kardiomyopathie
Update zum Zwischenbericht einer Untersuchung im Auftrag der PlasmaSelect AG. Lehrstuhl für Allgemeine BWL und Gesundheitsmanagement
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, editor. 1-24. 25-12-2001.
Ref Type: Generic
3316. Wehinger A, Kastrati A, Elezi S, Baum H, Braun S, Neumann FJ et al. Lipoprotein(a) and coronary thrombosis and restenosis after stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(4):1005-1012.
3317. Wehr A. Therapierefraktäre Rheumatoide Arthritis. *Z Rheumatologie - Beilage* 2000; 59(7).
3318. Wei N, Klippel JH, Huston DP, Hall RP, Lawley TJ, Balow JE et al. Randomised trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 1(8314-5):17-22.
3319. Wei S, Yu F, Du Y. Plasmapheresis in the treatment of lupus nephritis with renal failure. *plasma ther transfus technol* 1984; 5(3):371-374.
3320. Weih LM, VanNewkirk MR, McCarty CA, Taylor HR. Age-specific causes of bilateral visual impairment. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:264-269.
3321. Weinaug P. Die Spontanremission beim Hörsturz. *HNO* 1984; 32:348-351.
3322. Weinberg RB, Ibdah JA, Phillips MC. Adsorption of apolipoprotein A-IV to phospholipid monolayers spread at the air/water interface. A model for its labile binding to high

- density lipoproteins. *J Biol Chem* 1992; 267(13):8977-8983.
3323. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A Trial of Etanercept, a Recombinant Tumor Necrosis Factor Receptor: Fc Fusion Protein, in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340(4):253-259.
3324. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, Petajan JH, Birnbaum G, McQuillen MP et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39(9):1143-1149.
3325. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, Petajan J, Birnbaum G, McQuillen MP et al. Double-blind study of true vs. sham plasmapheresis in patients being treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:283.
3326. Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46(6):878-886.
3327. Weinstein R. Treatment of Guillain-Barre syndrome: listening carefully to the music before jumping on the bandwagon. *Transfus Sci* 1994; 15(4):490-495.
3328. Weinstein R. Is there a scientific rationale for therapeutic plasma exchange or intravenous immune globulin in the treatment of acute Guillain-Barre syndrome? *J Clin Apheresis* 1995; 10(3):150-157.
3329. Weinstein R. Therapeutic apheresis in neurological disorders. *J Clin Apheresis* 2000; 15(1-2):74-128.
3330. Weir AB, Poon MC, McGowan EI. Plasma exchange in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 1980; 140(8):1101-1103.
3331. Welcker M, Helmke K. Therapie immunologisch bedingter Glomerulonephritiden mittels kombinierter Immunadsorption und ivg-Therapie. *Immun Infekt* 1995; 23(4):140-141.
3332. Wendler T, Lennertz A, Heinemann O, Dühr C, Samtleben W, Bosch T. Heparin-free DALI LDL-apheresis in hyperlipidemic patients: efficacy, safety and biocompatibility. *Int J Artif Organs* 2000; 23(10):710-717.
3333. Wenke K, Thiery J, Arndtz N, Meiser BM, Seidel D, Reichart B. Treatment of hypercholesterolemia and prevention of coronary artery disease after heart transplantation by combination of low-dose simvastatin and HELP-LDL-apheresis. *Transplant Proc* 1992; 24(6):2674-2676.
3334. Wenke K, Thiery J, Arndtz N, Seidel D, Reichart B. Lässt sich die Hyperlipidämie nach Herztransplantationen sicher und optimal behandeln? *Helv Chir Acta* 1993; 60:1163-1168.
3335. Wenke K, Thiery J, Arndtz N, Meiser BM, Seidel D, Reichart B. Simvastatin and LDL-Apheresis - A New Treatment of Hypercholesterolemia and Prevention of Coronary Artery Disease After Heart Transplantation. In: Agishi T, et al., editors. 1993: 435-438.
3336. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial [see comments]. *Circulation* 1997; 96(5):1398-1402.
3337. Wensley RT, Stevens RF, Burn AM, D'Iamare IW. Plasma exchange and human factor VIII concentrate in managing haemophilia A with factor VIII inhibitors. *Br Med J* 1980; 281(6252):1388-1389.
3338. Werle E, Fiehn W, Hasslacher C. Apolipoprotein E polymorphism and renal function in German type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21(6):994-998.
3339. Wernick RM, Smith DL, Houghton DC, Phillips DS, Booth JL, Runckel DN et al. Reliability of histologic scoring for lupus nephritis: a community-based evaluation. *Ann Intern Med* 1993; 119(8):805-811.
3340. Werynski A, Malchesky PS, Nomura H, Nose Y. Analysis of low density lipoprotein apheresis: post-treatment rebound using mathematical models. *Comput Methods Programs Biomed* 1990; 32(3-4):265-276.
3341. West of Scotland Coronary Prevention Study. Identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials [see comments]. *Lancet* 1996; 348(9038):1339-1342.
3342. West CD. Relative value of serum C3 and C4 levels in predicting relapse in systemic lupus erythematosus [editorial; comment]. *Am J Kidney Dis* 1991; 18(6):686-688.
3343. Westman.K.W.A., Bxgren P. Immunadsorption with protein A in combination with high dose intravenous immunoglobulin in severe S.L.E. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:290.
3344. Wheatley TJ, Veitch PS, Horsburgh T, Nicholson ML, Bell PR. Transfusion-induced immunosuppression: abrogation by leucodepletion. *Transplant Proc* 1997; 29(7):2962-2963.
3345. White AL, Lahnfurt AE. Biosynthesis and metabolism of lipoprotein(a). *Curr Opin Lipidol* 1995; 6:136-145.
3346. White GC, Roberts HR. The treatment of factor VIII inhibitors--a general overview. *Vox Sang* 1996; 70 Suppl 1:19-23.
3347. Wickus GG, Dukerschein RO, Pierce JR, Davis KD. Interference in a chromogenic alpha-amylase assay caused by dye-labeled oligosaccharide-induced precipitation of lipoprotein. *Clin Chem* 1982; 28(10):2131-2134.
3348. Widder R, Brunner R, Borberg H. Changes in Haemorheological Parameters using Plasma Exchange, Selective Adsorption and Membrane Differential Filtration. *Transfus Med* 1997; 17(2):505-510.
3349. Widder RA, Brunner R, Engels B, Borberg H, Oette K. Changes of hemorheological and biochemical parameters after plasma perfusion using a tryptophan-polyvinyl alcohol adsorber leading to clinical improvement in patients suffering from maculopathy. *Blood Purif* 1998; 16(1):15-21.
3350. Widder RA, Brunner R, Walter P, Bartz-Schmidt KU, Godehardt E, Heimann K et al. [Modification of vision by change in rheologic parameters in senile macular degeneration through membrane differential filtration--initial results of a randomized study]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 215(1):43-48.
3351. Widder RA, Brunner R, Walter P, Bartz-Schmidt KU, Godehardt E, Heimann K et al.

- Beeinflussung des Visus durch Änderung rheologischer Parameter bei der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) durch die Membrandifferentialfiltration - Erste Ergebnisse einer randomisierten Studie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 215(1):43-48.
3352. Widder RA, Brunner R, Walter P, Luke C, Bartz-Schmidt KU, Heimann K et al. Improvement of visual acuity in patients suffering from diabetic retinopathy after membrane differential filtration: a pilot study. *Transfus Sci* 1999; 21(3):201-206.
3353. Widder RA, Lücke C, et al. Langzeitbeobachtung zum Einsatz extrakorporaler Aphereseverfahren bei der altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologe* 2000; S 1:K 780.
3354. Widder RA, Lücke C, Walter P, Eichholz C, Banghard W, Farvili E et al. The effect of repetitive extracorporeal treatment procedures on age-related macular degeneration (AMD). Long-term results. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(4):1236-B576.
3355. Wieland E, Niedmann D, Diedrich F, Seidel D, Kather H. Luminescence in the study of lipid metabolism. *J Biolumin Chemilumin* 1989; 4(1):436-445.
3356. Wieland E, Schettler V, Creutzfeldt C, Kickbusch H, Schuff WP. Lack of plasma lipid peroxidation during LDL-apheresis by heparin-induced extracorporeal LDL-precipitation. *Eur J Clin Invest* 1995; 25(11):838-842.
3357. Wieland H, Seidel D. A Simple Specific Method for Precipitation of Low Density Lipoproteins. *J Lipid Res* 1983; 24:904-909.
3358. Wieringa G. Lipoprotein(a): what's in a measure? *Ann Clin Biochem* 2000; 37 (Pt 5):571-580.
3359. Wiesenhutter CW, Irish BL, Bertram JH. Treatment of patients with refractory rheumatoid arthritis with extracorporeal protein A immunoadsorption columns: a pilot trial. *J Rheumatol* 1994; 21(5):804-812.
3360. Wiesing U. Gutachten über die ethische Vertretbarkeit prospektiver randomisierter Vergleichsforschung zur Wirksamkeit der LDL-Apherese. 25-9-2001. Ref Type: Generic
3361. Wiet SP, Pearce WH, McCarthy WJ, Joob AW, Yao JS, McPherson DD. Utility of transesophageal echocardiography in the diagnosis of disease of the thoracic aorta. *J Vasc Surg* 1994; 20(4):613-620.
3362. Wild SH, Fortmann SP, Marcovina SM. A prospective case-control study of lipoprotein(a) levels and apo(a) size and risk of coronary heart disease in Stanford Five-City Project participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(2):239-245.
3363. Wilder RL. Treatment of the patient with rheumatoid arthritis refractory to standard therapy. *JAMA* 1988; 259(16):2446-2449.
3364. Wilhelm HJ, Jung F, Kiesewetter H, Reckenwald C. On haemodilution therapy for patients with sudden loss of hearing: clinical and rheological results. *Klin Wochenschr* 1986; 64(20):1058-1061.
3365. Willeit J, Kiechl S, Santer P, Oberhollenzer F, Egger G, Jarosch E et al. Lipoprotein(a) and asymptomatic carotid artery disease. Evidence of a prominent role in the evolution of advanced carotid plaques: the Bruneck Study. *Stroke* 1995; 26(9):1582-1587.
3366. Willems GM, Janssen MP, Salemink I, Wun TC, Lindhout T. Transient high affinity binding of tissue factor pathway inhibitor-factor Xa complexes to negatively charged phospholipid membranes. *Biochemistry* 1998; 37(10):3321-3328.
3367. Williams C, Buskard N, Bussel J. Plasma exchange in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 1990;(57):131-151.
3368. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9(5):471-474.
3369. Wilson CB, Dixon FJ. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int* 1973; 3(2):74-89.
3370. Wilson DE, Done GA. Dual-precipitation method for lipoprotein quantitation: improvement by membrane ultrafiltration of lipemic samples. *Clin Chem* 1974; 20(3):394-395.
3371. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1980; 46(4):649-654.
3372. Wilson PW, Kannel WB. Should we measure lipoprotein Lp(a)? *Arch Intern Med* 1997; 157(11):1161-1162.
3373. Wilson SB, Jennings PE, Belch JJ. Detection of microvascular impairment in type I diabetics by laser Doppler flowmetry. *Clin Physiol* 1992; 12(2):195-208.
3374. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42(7):1309-1311.
3375. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol* 1980; 106(12):772-776.
3376. Winand R, Cornet G, Etienne-Decerf J, Wadeleux P, Mahieu P. [The treatment of endocrine exophthalmos]. *Rev Med Liege* 1988; 43(10):385-388.
3377. Winand RJ, Cornet G, Etienne-Decerf J, Wadeleux P, Glinoe D. Original acquisition in the pathogenesis and the treatment of endocrine ophthalmopathy. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1988; 11(3):126-132.
3378. Windaus A. Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1910; 67:174-176.
3379. Windler E. Interventionsstudie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Herz-Kreislauf-erkrankungen durch Lipidtherapie. In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Stuttgart: Schattauer, 1996: 582-598.
3380. Windler E, Beil FU. Rationale der Lipidtherapie. Prävention oder Behandlung der koronaren Herzkrankheit? *Herz* 1997; 22(3):125-133.

3381. Windler E. Gesundheitsökonomie der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen. *Herz* 2000; 25(5):476-486.
3382. Windler E. Lipidtherapie - Prävention arteriosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Internist* 2001; 42:92-110.
3383. Windler E, Beil FU, Greten H. Lipidtherapie in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 11:691-696.
3384. Winer JB. Guillain Barre syndrome. *Mol Pathol* 2001; 54(6):381-385.
3385. Wingard RL. Immunoabsorption: a novel treatment for sensitized kidney transplant candidates. *ANNA J* 1990; 17(4):288-94, 328.
3386. Wingard RL, Lee WO, Hakim RM. Extracorporeal treatment of familial hypercholesterolemia with monoclonal antibodies to low-density lipoprotein. *Am J Kidney Dis* 1991; 18(5):559-565.
3387. Wingard RL. Familial hypercholesterolemia treated by plasma exchange and immunoabsorption. *ANNA J* 1993; 20(1):84-85.
3388. Winkelstein A, Starz TW, Agarwal A. Efficacy of combined therapy with plasmapheresis and immunosuppressants in rheumatoid vasculitis. *J Rheumatol* 1984; 11(2):162-166.
3389. Winters JL, Pineda AA, McLeod BC, Grima KM. Therapeutic apheresis in renal and metabolic diseases. *J Clin Apheresis* 2000; 15(1-2):53-73.
3390. Wirth KJ, Heitsch H, Scholkens BA. Kinin receptor antagonists: unique probes in basic and clinical research. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73(7):797-804.
3391. Wityk RJ, Kittner SJ, Jenner JL, Hebel JR, Epstein A, Wozniak MA et al. Lipoprotein (a) and the risk of ischemic stroke in young women. *Atherosclerosis* 2000; 150(2):389-396.
3392. Witztum JL, Williams JC, Ostlund R, Sherman L, Siccard G, Schonfeld G. Successful plasmapheresis in a 4-year-old child with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 1980; 97(4):615-618.
3393. Wojcicki J, Piatkiewicz W, Werynski A, Waniewski J, Goch H, Hay M. Membrane plasma fractionation: effect of the surface area. *Int J Artif Organs* 1988; 11(5):387-392.
3394. Wojcicki JM, Ciechanowska A, Strobl W, Sabalinska S, Falkenhagen D. Blood purification by a membrane technique--a new method for the effective removal of low-density lipoprotein cholesterol. *Front Med Biol Eng* 2000; 10(2):131-137.
3395. Wolbink GJ, Brouwer MC, Buysmann S, ten Berge IJ, Hack CE. CRP-mediated activation of complement in vivo: assessment by measuring circulating complement-C-reactive protein complexes. *J Immunol* 1996; 157(1):473-479.
3396. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J Rheumatol* 1990; 17(8):994-1002.
3397. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(4):481-494.
3398. Wolfe F. The epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; 9(4):619-632.
3399. Wolfe F, Sharp J. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(9):1571-1582.
3400. Wolfe F, Pincus T, O'Dell J. Evaluation and documentation of rheumatoid arthritis disease status in the clinic: which variables best predict change in therapy. *J Rheumatol* 2001; 28(7):1712-1717.
3401. Wollinsky KH, Hulser PJ, Brinkmeier H, Aulkemeyer P, Bossenecker W, Huber-Hartmann KH et al. CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barre syndrome: a randomized clinical trial. *Neurology* 2001; 57(5):774-780.
3402. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention [see comments]. *Atherosclerosis* 1998; 140(2):199-270.
3403. Worthley SG, Osende JI, Helft G, Badimon JJ, Fuster V. Coronary artery disease: pathogenesis and acute coronary syndromes. *Mt Sinai J Med* 2001; 68(3):167-181.
3404. Wöhrle G. Untersuchungen zu Epidemiologie und Verlauf der Myasthenia gravis in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes während des Menstruationszyklus [Dissertation. Darmstadt: Technische Universität]. 2000. Ref Type: Generic
3405. Wright V. Treatment of severe rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292(6518):431-432.
3406. Wurzner R, Schuff-Werner P, Franzke A, Nitze R, Oppermann M, Armstrong VW et al. Complement activation and depletion during LDL-apheresis by heparin-induced extracorporeal LDL-precipitation (HELP). *Eur J Clin Invest* 1991; 21(3):288-294.
3407. Yamaguchi H, Lee YJ, Daida H, Yokoi H, Miyano H, Kanoh T et al. Effectiveness of LDL-apheresis in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): LDL-apheresis angioplasty restenosis trial (L-ART). *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68:399-403.
3408. Yamaji K, Tsuda H, Hashimoto H. Current topics on cytapheresis technologies. *Ther Apher* 2001; 5(4):287-292.
3409. Yamamoto A, Kikawa T. [Plasmapheresis treatment of familial hypercholesterolemia: methods and evaluation]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1986; 75(3):341-346.
3410. Yamamoto A, Matsuzawa Y, Yokoyama S, Funahashi T, Yamamura T, Kishino B. Effects of probucol on xanthomata regression in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1986; 57(16):29H-35H.
3411. Yamamoto A, Yokoyama S, Satani M, Kikawa T, Kishino B. Evaluation of selective LDL-removal in the treatment of familial hypercholesterolemia: double membrane filtration and adsorption system. *Prog Clin Biol Res* 1988; 255:357-366.
3412. Yamamoto A, Yokoyama S, Kojima S, Kawaguchi A, Bosch T. Comparison of double-filtration and affinity chromatographic

- techniques. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:169-181.
3413. Yamamoto A, Kojima S. [Double membrane filtration in LDL-apheresis]. *Nippon Rinsho* 1992; 50 Suppl:374-381.
3414. Yamamoto A, Hatanaka K, Kojima S. [Management of complications and adverse effects of apheresis]. *Nippon Rinsho* 1992; 50 Suppl:388-393.
3415. Yamamoto A, Kojima S, Shiba-Harada M, Kawaguchi A, Hatanaka K. Assessment of the biocompatibility and long-term effect of LDL-apheresis by dextran sulfate-cellulose column. *Artif Organs* 1992; 16(2):177-181.
3416. Yamamoto A, Kojima S, Harada-Shiba M, Toyota Y, Takamiya M, Tsushima M et al. Plasmapheresis for prevention and regression of coronary atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 748:429-439.
3417. Yamamoto A, Kawaguchi A, Harada-Shiba M, Tsushima M, Kojima S. Apheresis technology for prevention and regression of atherosclerosis: an overview. *Ther Apher* 1997; 1(3):233-241.
3418. Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, Oi K, Kubo H, Sakai S et al. The effect of atorvastatin on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis* 2000; 153(1):89-98.
3419. Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, Tsushima M. Apheresis technology for prevention and regression of atherosclerosis. *Ther Apher* 2001; 5(4):221-225.
3420. Yamamoto H, Imazu M, Yamabe T, Ueda H, Hattori Y, Yamakido M. Risk factors for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: role of lipoprotein (a). *Am Heart J* 1995; 130(6):1168-1173.
3421. Yamamoto K, Hirose M, Masuno M, Saito K, Sakamoto Y, Kuzuya T et al. [Treatment of malignant exophthalmos with plasmapheresis]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1982; 71(7):967-971.
3422. Yamamoto K, Saito K, Takai T, Yoshida S. Treatment of Graves' ophthalmopathy by steroid therapy, orbital radiation therapy, plasmapheresis and thyroxine replacement. *Endocrinol Jpn* 1982; 29(4):495-501.
3423. Yamamoto K, Saito K, Takai T, Yoshida S. Diagnosis of exophthalmos using orbital ultrasonography and treatment of malignant exophthalmos with steroid therapy, orbital radiation therapy, and plasmapheresis. *Prog Clin Biol Res* 1983; 116:189-205.
3424. Yamamoto T, Yamashita T. Low-density lipoprotein apheresis using the Liposorber system: features of the system and clinical benefits. *Ther Apher* 1998; 2(1):25-30.
3425. Yamane S, Matsugane T, Motohashi K, Nobuto T, Azuma N, Nishide T et al. Double filtration plasmapheresis maintains normal adhesion molecule levels. *Ther Apher* 1998; 2(3):224-227.
3426. Yamashita K, Tasaki H, Tsuda Y, Himeno E, Nakashima Y. Can aggressive lipid lowering using low-density lipoprotein apheresis prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with normocholesterolemia? *Ther Apher* 1998; 2(3):210-217.
3427. Yamashita S, Morinaga T, Matsumoto K, Sakamoto T, Kaku N, Matsukura S. Severe Guillain-Barre syndrome in aged patients: the effect of plasmapheresis. *Intern Med* 1992; 31(11):1313-1316.
3428. Yamawaki T, Suzuki N. Can immunoadsorption plasmapheresis be used as the first choice therapy for neuroimmunological disorders? *Ther Apher* 1997; 1(4):348-352.
3429. Yamazaki M, Koh CS, Hanyu N, Sakai T, Inoue A, Yanagisawa N. [Comparative study of the efficacy of plasma exchange, immunoadsorption plasmapheresis and corticosteroid administration in the treatment of Guillain-Barre syndrome]. *Aruugi* 1995; 44(4):498-502.
3430. Yamazaki Y, Kawaguchi H, Ito K, Takahashi K, Toma H, Ota K. ABO incompatible kidney transplantation in children. *J Urol* 1995; 154(2 Pt 2):914-916.
3431. Yamazaki Z, Iizuka I, Kanai F, Wada T, Fujimori Y, Takahama T et al. Immunoadsorbent (IM-P) plasma perfusion in patients with rheumatoid arthritis or SLE. *Life Support Syst* 1983; 1 Suppl 1:98-101.
3432. Yamazaki Z, Fujimori Y, Iizuka I, et al. Immunoadsorbent plasma perfusion in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Prog Artif Org* 1983;708-712.
3433. Yamazaki Z, Fujimori Y, Iizuka I, et al. Effect of immunoadsorption on patient with rheumatoid arthritis or SLE. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30:211-216.
3434. Yamazaki Z, Idezuki Y, Inoue N, Yoshizawa H, Yamawaki N, Inagaki K et al. Extracorporeal immunoadsorption with IM-PH or IM-TR column. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1989; 17(2):117-124.
3435. Yanagisawa K. [A case of IgG multiple myeloma showed a hyperviscosity syndrome after operation for prostatic hypertrophy and associated with left exophthalmus (author's transl)]. *Rinsho Ketsueki* 1982; 23(1):68-75.
3436. Yanagisawa T, Otsubo O, Nozaki H, Inou T, Sugimoto H, Inoue S et al. Massive proteinuria after renal transplantation treated with LDL-apheresis. *Transplant Proc* 1996; 28(3):1482-1483.
3437. Yang CY, Xie YH, Yang M, Quion JA, Gotto AM, Jr. ELISA quantitation of apolipoproteins in plasma lipoprotein fractions: ApoE in ApoB-containing lipoproteins (Lp B:E) and ApoB in ApoE-containing lipoproteins (Lp E:B). *J Protein Chem* 1995; 14(7):503-509.
3438. Yano K, Grove JS, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD, Tracy RP. Plasma Fibrinogen as a Predictor of Total and Cause-Specific Mortality in Elderly Japanese-American Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1065-1070.
3439. Yap HK, Sakai RS, Bahn L, Rappaport V, Woo KT, Ananthurman V et al. Antivascular endothelial cell antibodies in patients with IgA nephropathy: frequency and clinical significance. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 49(3):450-462.
3440. Yarboro C. Apheresis in rheumatoid arthritis. plasma ther transfus technol 1986; 7(3):265-269.
3441. Ye Q, Rahman MN, Koschinsky ML, Jia Z. High-resolution crystal structure of apolipo-

- protein(a) kringle IV type 7: insights into ligand binding. *Protein Sci* 2001; 10(6):1124-1129.
3442. Yeatman M, Smith JA, Dunning JJ, Large SR, Wallwork J. Cardiac transplantation: a review. *Cardiovasc Surg* 1995; 3(1):1-14.
3443. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable Angina Pectoris. *Medical Progress* 2000; 342(2):101-114.
3444. Yeh JH, Chiu HC. [Immunoabsorption therapy for myasthenia gravis: study on the adsorption capacity of an immunoabsorption column]. *J Microbiol Immunol Infect* 1999; 32(2):121-125.
3445. Yeh JH, Chen WH, Chen JR, Chiu HC. Miller Fisher syndrome with central involvement: successful treatment with plasmapheresis. *Ther Apher* 1999; 3(1):69-71.
3446. Yeh JH, Chiu HC. Optimal volume of processed plasma and total number of selective plasmapheresis sessions in the treatment of patients with severe generalized myasthenia gravis. *J Clin Apheresis* 1999; 14(4):177-180.
3447. Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis in myasthenia gravis. A comparative study of daily versus alternately daily schedule. *Acta Neurol Scand* 1999; 99(3):147-151.
3448. Yeh JH. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoabsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 2000; 247(7):510-513.
3449. Yeh JH, Chiu HC. Coagulation abnormalities in serial double-filtration plasmapheresis. *J Clin Apheresis* 2001; 16(3):139-142.
3450. Yeh JH, Chiu HC. Coagulation abnormalities in serial double-filtration plasmapheresis. *J Clin Apheresis* 2001; 16(3):139-142.
3451. Yeh JH, Chen WH, Chiu HC. Double filtration plasmapheresis in the treatment of myasthenic crisis--analysis of prognostic factors and efficacy. *Acta Neurol Scand* 2001; 104(2):78-82.
3452. Yelin E, Wanke LA. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum* 1999; 42(6):1209-1218.
3453. Yi Q, Lefvert AK. Current and future therapies for myasthenia gravis. *Drugs Aging* 1997; 11(2):132-139.
3454. Yla-Herttuala S, Palinski W, Butler SW, Picard S, Steinberg D, Witztum JL. Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(1):32-40.
3455. Yokohari R, Uwatoko S, Kinoshita M. [Clinical study on therapeutic plasmapheresis--mechanism of its efficacy, indication, and clinical application. a. Removal of antibodies and the clinical indications]. *Nippon Rinsho* 1984; 42(8):1855-1860.
3456. Yokoyama K, Sakai S, Yamaguchi Y, Suzuki Y, Hinoshita F, Hara S et al. Complete remission of the nephrotic syndrome due to focal glomerular sclerosis achieved with low density lipoprotein adsorption alone. *Nephron* 1996; 72(2):318-320.
3457. Yokoyama K, Sakai S, Sigematsu T, Takemoto F, Hara S, Yamada A et al. LDL adsorption improves the response of focal glomerulosclerosis to corticosteroid therapy. *Clin Nephrol* 1998; 50(1):1-7.
3458. Yokoyama S, Hayashi R, Kikkawa T, Tani N, Takada S, Hatanaka K et al. Specific sorbent of apolipoprotein B-containing lipoproteins for plasmapheresis. Characterization and experimental use in hypercholesterolemic rabbits. *Arteriosclerosis* 1984; 4(3):276-282.
3459. Yokoyama S, Hayashi R, Satani M, Yamamoto A. Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1985; 5(6):613-622.
3460. Yokoyama S, Yamamoto A, Hayashi R, Satani M. LDL-apheresis; potential procedure for prevention and regression of atheromatous vascular lesion. *Jpn Circ J* 1987; 51(9):1116-1122.
3461. Yokoyama S. Treatment of hypercholesterolemia by chemical adsorption of lipoproteins. *J Clin Apheresis* 1988; 4(2-3):66-71.
3462. Yonekawa M, Tanaka M, Kukita K, et al. Selective adsorbent of EDA (+) fibrinectin. *Jap J Art Organ* 1999; 28(1):118-122.
3463. Yorioka N, Taniguchi Y, Nishida Y, Okushin S, Amimoto D, Yamakido M. Low-density lipoprotein apheresis for focal glomerular sclerosis. *Ther Apher* 1997; 1(4):370-371.
3464. Yorioka N, Taniguchi Y, Amimoto D, Katsutani M, Kumagai J, Yamakido M. Plasmapheresis for removal of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies: a case report. *Ther Apher* 1998; 2(4):314-316.
3465. Yoshida M, Tamura Y, Yamada Y, Yamawaki N, Yamashita Y. Immusorba TR and Immusorba PH: basics of design and features of functions. *Ther Apher* 1998; 2(3):185-192.
3466. Yoshidome H, Kuriyama M, Shinmyozu K, Osame M. Effects of LDL-apheresis on serum lipoprotein (a), C4b binding protein, protein C, protein S, and complement components. *J Atheroscler Thromb* 1994; 1(2):103-107.
3467. Yoshidome H, Kuriyama M, Fujiyama J, Osame M. Serum amyloid A and P protein levels are lowered by dextran sulfate cellulose low-density lipoprotein apheresis. *Artif Organs* 1998; 22(2):144-148.
3468. Yoshii F, Shinohara Y. Lymphocyte subset proportions in Guillain-Barre syndrome patients treated with plasmapheresis. *Eur Neurol* 2000; 44(3):162-167.
3469. Yoshimoto M, Tsuru A, Sawai T, Kinoshita E, Baba T, Yokoo T et al. Effect of continuous LDL apheresis with dextran-sulfate cellulose column system on a child with homozygous familial hypercholesterolemia. *Acta Paediatr Jpn* 1990; 32(2):146-150.
3470. Yoshizawa H, Okudaira K, Miyamoto Y, et al. A clinical application of an immunoabsorbent IM-P to chronic rheumatoid arthritis von der Firma Diamed als "confidential" übersandt, Literaturstelle nicht bekannt. unknown 28-3-1989. Ref Type: Generic
3471. Yosino G, Hirano T, Kozumi T. Atherogenic lipoproteins and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2002; 16(1):29-34.
3472. Yu MWHJW, Ashraf T. Pharmacoeconomics of lipid-lowering agents for primary and

- secondary prevention of coronary artery disease. *Pharmacoeconomics* 1999; 15(1):47-74.
3473. Yukawa S, Mune M, Yamada Y, Otani H, Kishino M, Tone Y. Ongoing clinical trials of lipid reduction therapy in patients with renal disease. *Kidney Int Suppl* 1999; 71:S141-S143.
3474. Yuki N. Tryptophan-immobilized column adsorbs immunoglobulin G anti-GQ1b antibody from Fisher's syndrome: A new approach to treatment. *Neurology* 1996; 46(6):1644-1651.
3475. Yuki N, Ang CW, Koga M, Jacobs BC, van Doorn PA, Hirata K et al. Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside. *Ann Neurol* 2000; 47(3):314-321.
3476. Yunus MB. Investigational therapy in rheumatoid arthritis: a critical review. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 17(3):163-184.
3477. Zachary AA, Ratner LE, Leffell MS. Low levels of HLA-specific antibody: relevance, detection, and treatment. *Transplant Proc* 2001; 33(1-2):469-470.
3478. Zaeuner I, Boehler J, Bach D, et al. Therapie und Prognose der rapid progressiven Glomerulonephritis. Ergebnisse der deutschen prospektiven Mulicenterstudie. *Nieren Hochdruckkrankh* 1995; 24:442.
3479. Zaeuner I, Bach D, Braun N, et al. Long term prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis 10 years after randomized treatment with immunosuppression alone or with additional plasmapheresis. *Kidney Blood Press Res* 2000; 23:221-282.
3480. Zahorcsek Z, Schneider I. [Ultraviolet rays and their dermatologic application]. *Orv Hetil* 1995; 136(21):1109-1112.
3481. Zakharova GN, Kliachkin ML, Marchenko VB, Balatskii OA, Katsiia VG. [Plasmapheresis in the treatment of patients with vascular diseases]. *Vestn Khir Im I I Grek* 1989; 142(4):80-84.
3482. Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000; 149(2):251-266.
3483. Zarkowsky H. Managed care organizations' assessment of reimbursement for new technology, procedures, and drugs. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123(8):677-679.
3484. Zborowski M, Malchesky PS. Pore size and temperature effects in membrane separation of albumin from immunoglobulins. *ASAIO Trans* 1990; 36(3):M730-M733.
3485. Zech LA, Boston RC, Foster DM. The methodology of compartmental modeling as applied to the investigation of lipoprotein metabolism. *Methods Enzymol* 1986; 129:366-384.
3486. Zeigler ZR, Shadduck RK, Nath R, Andrews DF, III. Pilot study of combined cryosupernatant and protein A immunoadsorption exchange in the treatment of grade 3-4 bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17(1):81-86.
3487. Zeigler ZR, Shadduck RK, Gryn JF, Rintel PB, George JN, Besa EC et al. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Clin Apheresis* 2001; 16(1):19-22.
3488. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83(2):391-401.
3489. Zeiher AM, Drexler H, Saurbier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* 1993; 92(2):652-662.
3490. Zeitler H, Unkrig C, Brackmann H, Effenberg C, Hanfland D, Stier S et al. An immunomodulatory treatment of acquired hemophilia A with longterm IgG IA, immunosuppression, and antigen substitution - a modified Bonn protocol inducing immune tolerance. *Blood* 1997; 90(S1):36A.
3491. Zettervall O, Sundqvist SB, Nilsson IM. Characterisation of the tolerant state in a patient with haemophilia B after removal of high-titre factor IX antibodies. *Scand J Haematol* 1985; 34(5):446-454.
3492. Zeuner RA, Schroeder JO, Gutschmidt HJ, Euler HH. Comparison of three antibody elimination techniques: Plasmapheresis, anti-immunoglobulin adsorption, and protein A adsorption. *Japanese Journal of Apheresis* 1996; 15:45.
3493. Zgliczynski S, Gorowski T, Jastrzebska H, Janik J, Machnicka J, Ulkowski M et al. [Treatment of the malignant phase of infiltrative-edematous exophthalmos in Graves-Basedow disease]. *Pol Tyg Lek* 1984; 39(29-30):981-986.
3494. Zgliczynski S, Jastrzebska H, Gorowski T, Janik J, Kus J, Hliniak A et al. [Results of 3-stage treatment: (I) corticotherapy, (II) linear acceleration and (III) orbital decompression in 206 patients with malignant Graves ophthalmopathy]. *Endokrynol Pol* 1992; 43(3):274-286.
3495. Zhao J, Frambach DA, Lee PP, Lee M, Lopez PF. Delayed macular choriocapillary circulation in age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol* 1995; 19(1):1-12.
3496. Zibera C, Pedrazzoli P, Ponchio L, Gibelli N, Lanza A, Da Prada GA et al. Efficacy of epirubicin/paclitaxel combination in mobilizing large amounts of hematopoietic progenitor cells in patients with metastatic breast cancer showing optimal response to the same chemotherapy regimen. *Haematologica* 1999; 84(10):924-929.
3497. Zielinska M, Galas-Zgorzalewicz B. [Clinical picture, evolution and results of treatment of Guillain-Barre syndrome in children and adolescents]. *Neurol Neurochir Pol* 2000; 34(3 Suppl):27-40.
3498. Zielinski C, Muller C, Smolen J. [Use of plasmapheresis in therapy of systemic lupus erythematosus: a controlled study]. *Acta Med Austriaca* 1988; 15(5):155-158.
3499. Zielinski CC, Weissel M, Muller C, Till P, Hofer R. Long-term follow-up of patients with Graves' orbitopathy treated by plasmapheresis and immunosuppression. *Dev Ophthalmol* 1989; 20:130-138.
3500. Zillikens D, Schmidt E, Reimer S, Chimanovitch I, Hardt-Weinelt K, Rose C, Bröcker EB, Kock M, Boehnicke WH, Anti-

- bodies to desmogleins 1 and 3, but not to BP 180, induce blisters in human skin grafted onto SCID mice, *Journal of Pathology* 2001;193; 117-124
3501. Zimmer-Galler IE, Bressler NM, Bressler SB. Treatment of choroidal neovascularization: updated information from recent macular photocoagulation study group reports. *Int Ophthalmol Clin* 35[4], 37-57.1995. Ref Type: Abstract
3502. Zimmerman R, Radhakrishnan J, Valeri A, Appel G. Advances in the treatment of lupus nephritis. *Annu Rev Med* 2001; 52:63-78.
3503. Zingsem J, Glaser A, Weisbach V, Zimmermann R, Neidhardt B, van Waeg G et al. Evaluation of a platelet apheresis technique for the preparation of leukocyte-reduced platelet concentrates. *Vox Sang* 1998; 74(3):189-192.
3504. Zink A, Listing J. Versorgungssituation von Rheumakranken in rheumatologischen Zentren im Jahr 1993. *Gesundheitswesen* 1996; 58:648-656.
3505. Zink A, Listing J. Der Beitrag zur Kerndokumentation zur Beurteilung der Versorgungsqualität in der ambulanten Versorgung. *Akt Rheumatol* 1997; 22(S):27-32.
3506. Zink A, Mau W, Schneider M. Epidemiologische und sozialmedizinische Aspekte entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. *Internist* 2001; 42(2):211-221.
3507. Zonana NA, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2000; 43(8):1801-1808.
3508. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Rovinetti C. Plasma exchange therapy in acute renal failure due to light chain myeloma. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30:36-39.
3509. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988; 33(6):1175-1180.
3510. Zulewski H, Ninnis R, Miserez AR, Baumstark MW, Keller U. VLDL and IDL apolipoprotein B-100 kinetics in familial hypercholesterolemia due to impaired LDL receptor function or to defective apolipoprotein B 100. *J Lipid Res* 1998; 39(2):380-387.
3511. Zwiener RJ, Uauy R, Petruska ML, Huet BA. Low-density lipoprotein apheresis as long-term treatment for children with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 1995; 126(5 Pt 1):728-735.

32.3. Standardisierter Auswertungsbogen

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | |
| Studientyp nach Durchsicht | |
| Fragestellung/ Indikation | |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | |
| Intervention | |
| Vergleichsintervention | |
| Verblindung | |
| Randomisation | |
| Outcomes | |
| Follow up | |
| Drop Outs | |
| Intention-To-Treat-Analyse | |
| Statistische Auswertung | |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | |
| Ergebnisse | |
| Fazit der Verfasser | |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | |

32.4. Allgemeine Unterlagen des Ausschusses zu Hämapheresen

- H. Borberg, C. Löliger, B. Mansouri Taleghani, H. Ulrich, and M. Wiesneth. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) für therapeutische Hämapheresen.. 1998.
- N. Braun and T. Bosch. Immunoabsorption, current status and future developments. Expert Opin. Investig. Drugs 9 (9):2017-2038, 2000.
- K. M. Grima. Therapeutic apheresis in hematological and oncological diseases. J Clin Apheresis. 15 (1-2):28-52, 2000.
- H. C. Kim. Therapeutic pediatric apheresis. J Clin Apheresis. 15 (1-2):129-157, 2000.
- A. P. Koo. Therapeutic apheresis in autoimmune and rheumatic diseases. J Clin Apheresis 15 (1-2):18-27, 2000.
- B. C. McLeod. Introduction to the third special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. J Clin Apheresis. 15 (1-2):1-5, 2000.
- E. C. Vamvakas. Evaluation of clinical studies of the efficacy of therapeutic apheresis. J Clin Apheresis. 15 (1-2):6-17, 2000.
- R. Weinstein. Therapeutic apheresis in neurological disorders. J Clin Apheresis. 15 (1-2):74-128, 2000.
- J. L. Winters, A. A. Pineda, B. C. McLeod, and K. M. Grima. Therapeutic apheresis in renal and metabolic diseases. J Clin Apheresis. 15 (1-2):53-73, 2000.

32.5. Stellungnahmen

Aufgrund der Veröffentlichung des Beratungsthemas sind eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen, die teilweise durch spätere Schriftsätze ergänzt wurden. In der Auflistung sind lediglich die jeweiligen Hauptdokumente wiedergegeben. Alle Stellungnahmen, ebenso alle ergänzenden, späteren Schriftsätze der Stellungnehmenden, auch wenn sie in der folgenden Auflistung nicht gesondert aufgenommen worden sind, wurden den Ausschussmitgliedern vorgelegt und in die Bewertung einbezogen:

1. Apherese Forschungsinstitut, Herr Prof. Klingel, Herr Prof. Koch, Köln, 31.01.02
2. Apheresis Technologies Inc., Herr Cornish, Palm Habor USA, 14.02.02
3. Arbeitsgemeinschaft für Neurologische Intensivmedizin (ANIM), Herr Prof. Haupt, Köln, 05.12.01
4. B. Braun Melsungen AG, Herr Dr. Bertrams, Hr. Dr. Flechsenhar, 07.01.02
5. BV der Augenärzte (BVA) und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), Herr Prof. Bertram, Herr Prof. Kampik, Düsseldorf, 10.01.02
6. BV Deutscher Neurologen, Herr Prof. Hagenah, Rotenburg, 11.12.01
7. BV Deutscher Rheumatologen, Herr Dr. Edelmann, Bad Aibling, 03.12.01
8. BV Medizintechnologie (BVMed), Berlin, Hr. Schmitt, Mitglieder des Fachbereichs
"Therapeutische Apherese": Affina Immuntechnik, B.Braun Melsungen, DI-AMED Medizintechnik, Edwards Lifescience Germany, Fresenius HemoCare (Prosorba), Hospal-Medizintechnik, Ingenieurbüro für Medizintechnik (51491 Overath), PlasmaSelect, TERAKLIN), 02.2002
9. Charité, Frau Prof. Steinhagen-Thiessen et al. Berlin, 27.03.02
10. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie, Herr Prof. Kühn, Karlsruhe, 17.01.02
11. Deutsche Diabetes Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß, Herr Prof. Spraul, Herr Prof. Chantelau, Rheine, 22.11.01
12. Deutsche Dialyse Gesellschaft niedergelassener Ärzte, Frau Greschus, Wuppertal, 28.12.01
13. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Herr Prof. Creutzig, Hannover, 27.12.01
14. Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Herr Prof. Zenner, Tübingen, 30.10.01, BV HNO, Frau Burghard, Neumünster, schließt sich der Stellungnahme an, 05.12.01
15. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Herr Prof. Schmaltz, Essen, 23.11.01
16. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Herr Prof. Burmester, Berlin, 01.12.01
17. Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frau Prof. Blauhut, Wels (A) 17.01.02, Stellungnahme durch: Herrn PD Dr. Mansouri Taleghani, Bern (CH), 20.11.01; BDT Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner schließt sich der Stellungnahme an, 13.09.02
18. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und deren Folgerkrankungen (DGFF), Herr Prof. Schwandt, München, 05.01.2002
19. Deutsche Hämophiliegesellschaft, Ärztlicher Beirat, Frau Prof. Scharrer, Frankfurt am Main, 29.11.01
20. Deutsche Rheuma-Liga Saar e.V., Herr Dausend, Freisen, 20.11.01
21. Deutsches Hämoapherese Zentrum, Herr Prof. Borberg, Köln, 29.11.01

22. Herzzentrum Duisburg, Herr Dr. Braun, 04.03.02
23. Innere Medizin/Kardiologie, Herr Dr. Gittinger, Duisburg, 14.12.01
24. Klinikum der Universität München, Institut für Klinische Chemie, Herr Prof. Seidel, München, 15.11.01
25. Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft, Frau Winkler-Rohlfing, Wuppertal, 12.2001
26. Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Herr Dr. Brackmann, Bonn, 12.12.01
27. Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Medizinische Poliklinik, Herr Prof. Vetter, Frau Dr. Zeiter, Bonn, 22.11.01
28. Zentrum für Augenheilkunde der Universität Köln, Herr Prof. Brunner, Köln, 23.01.02

46. Sitzung

- Nachtrag des BVMed (PlasmaSelect) zur Therapie des Hörsturzes
- Stellungnahme des BVMed (PlasmaSelect) zur Behandlung der dilatativen Kardiomyopathie und der Herzinsuffizienz
- Nachtrag zur Stellungnahme BVMed (Fresenius HomeCare) zur Therapie der Hemmkörper-Hämophilie
- Nachtrag zur Stellungnahme BVMed (Diamed) zur LDL-Apherese
- Nachtrag zur Stellungnahme BVMed (Therasorb) zur LDL-Apherese
- Nachtrag zur Stellungnahme BVMed (Fresenius HomeCare) zur LDL-Apherese (DALI)
- Schreiben der Apheresis Technologies Inc. zur altersabhängigen Makuladegeneration
- Stellungnahme Herr Dr. Braun, Herzzentrum Duisburg zur LDL-Apherese bei Graft-Artherosklerose nach Herztransplantation, 04.03.02

50. Sitzung

- Stellungnahme der Braun Melsungen Medizintechnik vom 15.02.2002 als Ergänzung der bereits vorliegenden Stellungnahme (Indikation: Hörsturz/Tinnitus)
- Ergänzung des Apherese Forschungsinstitutes Köln vom 03.06.2002 zur Stellungnahme vom 31.01.2002

Ergänzende Stellungnahmen auf Anforderung des Ausschusses:

- Fresenius HemoCare, Hr. Hepper, Fr. Nesphital, Oberursel, 11.09.02
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Herr Prof. Burmester, Berlin 08.10.02

32.6. Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinie)

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

Neufassung der Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 1999 beschlossen, die Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß

§ 135 Abs. 1 i. V. m. § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V sowie die zugehörigen Anlagen in der Fassung vom 1. Oktober 1997 (BAnz. S. 15 232), zuletzt geändert am 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 460), unter gleichzeitiger Neufassung der Überschrift wie folgt neu zu fassen:

Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien)

1. Gesetzliche Grundlagen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden dürfen in der vertragsärztlichen Versorgung zulasten der Krankenkassen nur erbracht werden, wenn der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 Empfehlungen abgegeben hat über

1. die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der neuen Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit – auch im Vergleich zu bereits zulasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der jeweiligen Therapierichtung

2. die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und

3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft die zulasten der Krankenkassen erbrachten vertragsärztlichen Leistungen daraufhin, ob sie den Kriterien nach Abs. 1 Nr. 1 entsprechen. Falls die Überprüfung ergibt, dass diese Kriterien nicht erfüllt werden, dürfen die Leistungen nicht mehr als vertragsärztliche Leistungen zulasten der Krankenkassen erbracht werden.

2. Voraussetzungen für die Überprüfung neuer Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden

2.1 Als „neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethoden können nur Leistungen gelten, die

– noch nicht als abrechnungsfähige ärztliche Leistungen im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) enthalten sind oder die

– als ärztliche Leistungen im EBM aufgeführt sind, deren Indikationen aber wesentliche Änderungen oder Erweiterungen erfahren.

Bestehen Zweifel, ob es sich um eine „neue“ Methode im Sinne der vorangehenden Definition handelt, so ist eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses gemäß § 87 SGB V einzuholen.

2.2 Die Überprüfung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode erfolgt gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen im hierzu durch den Bundesausschuss beauftragten Arbeitsausschuss. Dabei muss die zu prüfende Methode im Antrag in ihrer Art und bezüglich ihrer Indikation klar beschrieben sein.

2.3 Anträge sind schriftlich zu begründen. Mit der Begründung sind Angaben

– zum Nutzen der neuen Methode
– zur medizinischen Notwendigkeit
– und zur Wirtschaftlichkeit auch im Vergleich zu bereits erbrachten Methoden

zu unterbreiten und mit Unterlagen gemäß 7.1, 7.2 und 7.3 durch den Antragsteller zu belegen.

2.4 Der Antrag soll darüber hinaus Angaben zu den in 4.1 dieser Richtlinie aufgeführten Kriterien enthalten, um den beauftragten Arbeitsausschuss in die Lage zu versetzen, eine Entscheidung über die Prioritäten vorzunehmen.

3. Voraussetzungen für die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen

3.1 Als „erbrachte vertragsärztliche Leistungen“ im Sinne des § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V gelten Methoden und zugrunde liegende Indikationen, die im EBM enthalten sind. In Zweifelsfällen ist eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses nach § 87 SGB V einzuholen.

3.2 Die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen erfolgt auf Initiative eines der Mitglieder des Bundesausschusses im hierzu beauftragten Arbeitsausschuss. Dabei bezieht sich die Überprüfung auf konkrete Methoden und definierte Indikationen, auch wenn diese im EBM Bestandteil komplexer Leistungsbeschreibungen sind.

3.3 Zur Überprüfung einer bereits erbrachten, bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Methode ist durch die veranlassende Krankenkassen- oder Ärzteseite im hierzu beauftragten Arbeitsausschuss schriftlich darzulegen und durch geeignete Unterlagen zu belegen, welche schwerwiegenden, begründeten Hinweise dafür vorliegen, dass die betreffende Methode in der vertragsärztlichen Versorgung nicht oder nur teilweise den gesetzlichen Kriterien hinsichtlich des „Nutzens“, der „medizinischen Notwendigkeit“ oder „Wirtschaftlichkeit“ entspricht.

4. Prioritätenfestlegung

4.1 Der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss legt unter Berücksichtigung der Relevanz der Methode bei der Diagnostik oder Behandlung bestimmter Erkrankungen, den mit der Anwendung verbundenen Risiken und unter Berücksichtigung voraussichtlicher wirtschaftlicher Auswirkungen fest, welche zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden.

4.2 Der Arbeitsausschuss kann die Beratung einer Methode ablehnen, wenn keine aussagefähigen Beurteilungsunterlagen gemäß den Nummern 7.1, 7.2 und 7.3 vorliegen.

4.3 Die erneute Beratung einer abgelehnten oder anerkannten Methode er-

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

folgt nach denselben Grundsätzen (Antrag, Unterlagen, Prioritätenfestlegung, Veröffentlichung).

5. Vorankündigung der Überprüfung, Einholung von Stellungnahmen

Der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss veröffentlicht im Bundesanzeiger und im Deutschen Ärzteblatt diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen. Dabei wird Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften und ggf. – auf Anforderung des Arbeitsausschusses – Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Der Arbeitsausschuss kann Sachverständige hinzuziehen. Für die Stellungnahmen ist der Fragebogen des Arbeitsausschusses zugrunde zu legen. Zur Abgabe der Stellungnahmen ist durch den Arbeitsausschuss eine angemessene Frist zu setzen, die einen Monat nicht unterschreiten soll. Innerhalb der vorgegebenen Frist sind alle relevanten Unterlagen einzureichen, die geeignet sind, um den „Nutzen“, die „medizinische Notwendigkeit“ und die „Wirtschaftlichkeit“ der betreffenden Methoden nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu belegen.

Die Stellungnahmen haben die in Nummer 2.3 dieser Richtlinie niedergelegten Kriterien zu beachten.

6. Verfahren der Überprüfung

6.1 Der vom Bundesausschuss hierzu beauftragte Arbeitsausschuss stützt sich bei der Überprüfung auf die Darlegungen gemäß Nummer 2.3 beziehungsweise Nummer 3.3 sowie auf die Unterlagen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 des Antragstellers oder der veranlassenden Seite im Bundesausschuss, sowie auf die mit den Stellungnahmen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 eingegangenen Unterlagen.

In die Überprüfung können insbesondere auch die Ergebnisse eigener Recherchen des Bundesausschusses, wie zum Beispiel umfassende medizinische Verfahrensbewertungen (HTA-Berichte), systematische Übersichtsarbeiten (Reviews), einzelne klinische Studien, evidenzbasierte Leitlinien, Auswertungen medizinischer Datenbanken sowie vom Bundesausschuss zusätzlich eingeholte Gutachten einbezogen werden.

6.2 Die Überprüfung auf Erfüllung der gesetzlichen Kriterien des „Nutzens“,

der „medizinischen Notwendigkeit“ und der „Wirtschaftlichkeit“ erfolgt einzeln in der Reihenfolge nach den Nummern 7.1 bis 7.3. Die Unterlagen zur jeweiligen Methode werden hinsichtlich ihrer Qualität beurteilt, in Anlehnung an internationale Evidenzkriterien den Evidenzstufen gemäß den Nummern 8.1 und 8.2 zugeordnet und in den Bewertungsprozess des Ausschusses einbezogen.

Unter Abwägung aller vorliegenden Unterlagen gibt der Arbeitsausschuss eine zusammenfassende Beurteilung der betreffenden Methode als Beschlussempfehlung an den Bundesausschuss.

6.3 Die Anerkennung einer Methode als vertragsärztliche Leistung setzt voraus, dass die in § 135 Abs. 1 Nr. 1 SGB V vorgegebenen Kriterien vom Ausschuss als erfüllt angesehen werden. Der Abschluss einer Methode erfolgt, wenn eines oder mehrere der o. g. Kriterien nicht erfüllt sind.

6.4 Besondere Anforderungen werden an den Nachweis des Nutzens entsprechend dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gestellt: Danach ist der Nutzen einer Methode in der Regel durch mindestens eine Studie der Evidenzklasse I zu belegen. Liegen bei der Überprüfung einer Methode Studien dieser Evidenzklasse nicht vor, so entscheidet der Ausschuss aufgrund der Unterlagen der bestvorliegenden Evidenz.

6.5 Auf Vorschlag des Arbeitsausschusses kann der Bundesausschuss in geeigneten Fällen Beratungen über eine Methode für längstens drei Jahre aussetzen, wenn aussagekräftige Unterlagen entsprechend den Kriterien in den Nummern 7.1. bis 7.3 nicht vorliegen, diese aber im Rahmen einer gezielten wissenschaftlichen Bewertung insbesondere auch durch ein Modellverfahren i. S. der §§ 63–65 SGB V in einem vertretbaren Zeitraum beschafft werden können. Der Bundesausschuss kann zur näheren Ausgestaltung des Modellvorhabens Vorgaben beschließen, insbesondere zur konkreten Fragestellung, zur Dauer und zum örtlichen und personellen Anwendungsbereich. Weicht das Modellvorhaben von den Vorgaben ab, so kann der Bundesausschuss die Aussetzung aufheben und nach der aktuellen Beweislage über die Methode entscheiden.

7. Kriterien

7.1 Die Überprüfung des „Nutzens“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis folgender Unterlagen:

– Studien zum Nachweis der Wirksamkeit bei den beanspruchten Indikationen

– Nachweis der therapeutischen Konsequenz einer diagnostischen Methode
– Abwägung des Nutzens gegen die Risiken

– Bewertung der erwünschten und unerwünschten Folgen („outcomes“)
– Nutzen im Vergleich zu anderen Methoden gleicher Zielsetzung

7.2 Die Überprüfung der „medizinischen Notwendigkeit“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen:

– zur Relevanz der medizinischen Problematik
– zur Häufigkeit der zu behandelnden Erkrankung

– zum Spontanverlauf der Erkrankung
– zu diagnostischen oder therapeutischen Alternativen

7.3 Die Überprüfung der „Wirtschaftlichkeit“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur:

– Kostenschätzung zur Anwendung beim einzelnen Patienten

– Kosten-Nutzen-Abwägung im Bezug auf den einzelnen Patienten

– Kosten-Nutzen-Abwägung im Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten, auch Folgekosten-Abschätzung

– Kosten-Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Methoden

8. Bewertung der Unterlagen

8.1 Der Ausschuss ordnet die Unterlagen zu therapeutischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen

I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (zum Beispiel: „Gute klinische Praxis“ [GCP], Consort)

II a: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien

II b: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe

II c: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit beziehungsweise ohne die zu untersuchenden Interventionen

III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte

8.2 Der Ausschuss ordnet die Unterlagen zu diagnostischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen

I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie,

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

durchgeführt und veröffentlicht gemäß international anerkannten Standards (z. B.: „Gute klinische Praxis“ [GCP], Consort)¹

II a: Evidenz aufgrund prospektiver Diagnose-Studien mit validierten Zielgrößen (so genannten Goldstandards), die unter klinischen Routine-Bedingungen durchgeführt wurden und in denen Berechnungen von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten vorgenommen wurden

II b: Evidenz aufgrund von Studien an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand validierter Zielgrößen (so genannten Goldstandards) bei Studienbeginn feststeht, und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben

II c: Evidenz aufgrund von Studien an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand einer nicht validierten diagnostischen Referenzgröße bei Studienbeginn feststeht, und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben

III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte.

9. Empfehlungen zur Qualitätssicherung

Zu neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die nach Auffassung des Bundesausschusses die gesetzlichen Kriterien erfüllen, werden zugleich mit der Anerkennung Empfehlungen abgegeben über die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und über die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

Dabei folgt der Bundesausschuss dem Aufbau und der inhaltlichen Gestaltung der Vereinbarungen der Partner der Bundesmantelverträge nach § 135 Abs. 2 SGB V, die ihrerseits daraufhin die entsprechenden verbindlichen Vereinbarungen zur Qualitätssicherung treffen können.

¹ In dieser Studie wird ein therapeutisches Konzept in einem der Studienarme durch die zu evaluierende Diagnostik induziert bzw. modifiziert, während in einem anderen Studienarm zu diesem Zwecke die bisher etablierte Diagnostik angewendet wird. Der klinische Erfolg in den Studienarmen muss anhand prospektiv festgelegter Zielgrößen verglichen werden.

10. Dokumentation

Zur Überprüfung einer Methode wird zusammenfassend intern dokumentiert:

- der Antrag bzw. die Initiative zur Überprüfung und die Begründung
- die der Beschlussempfehlung zugrunde liegenden Unterlagen und ihre Bewertung
- Beschlussempfehlung und Begründung
- gegebenenfalls Empfehlungen zur Qualitätssicherung

11. Ergebnisse der Überprüfungen, Veröffentlichung

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen veröffentlicht die Ergebnisse der Überprüfungen gemäß § 135 Abs.1 SGB V als Beschlüsse in folgenden Anlagen:

- Anlage A: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden
- Anlage B: Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zulasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen

Anlage A: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden

1. Ambulante Durchführung der LDL-Elimination als extrakorporales Hämotherapieverfahren
2. Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger
3. Diagnostik und Therapie der Schlafapnoe
4. Stoßwellenlithotripsie bei Harnsteinen
5. Bestimmung der otoakustischen Emissionen
6. Viruslastbestimmung bei HIV-Infizierten
7. Osteodensitometrie bei Patienten, die eine Fraktur ohne adäquates Trauma erlitten haben und bei denen gleichzeitig aufgrund anderer anamnestischer und klinischer Befunde ein begründeter Verdacht auf eine Osteoporose besteht

Anlage B: Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zulasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen

1. Elektro-Akupunktur nach Voll*
2. „Heidelberger Kapsel“ (Säurewertmessung im Magen durch Anwendung der Endoradiosonde)*
3. Intravasale Insufflation bzw. andere parenterale Infiltration von Sauerstoff und anderen Gasen*
4. Oxyontherapie (Behandlung mit ionisiertem Sauerstoff-/Ozongemisch)*
5. Behandlung mit niederenergetischem Laser (Soft- und Mid-Power-Laser)*

6. Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne*

7. Immuno-augmentative Therapie*

8. Lymphozytäre Autovaccine-Therapie bei HIV-Patienten*

9. Magnetfeldtherapie ohne Verwendung implantierter Spulen*

10. Autohomologe Immuntherapie nach Kief*

11. Haifa-Therapie*

12. Doman-Delacato bzw. BIBIC-Therapie*

13. Verfahren der refraktiven Augen-chirurgie*

14. Hyperthermiebehandlung der Prostata*

15. Transurethrale Laseranwendung zur Behandlung der Prostata*

16. Hyperbare Sauerstofftherapie*

17. Bioresonanzdiagnostik, Bioresonanztherapie, Mora-Therapie und vergleichbare Verfahren*

18. Autologe Target Cytokine-Behandlung nach Klehr (ATC)*

19. Kombinierte Balneo-Phototherapie (zum Beispiel Psorimed/Psorisal, zum Beispiel Tomesa)**

20. Thermotherapie der Prostata (z. B. transurethrale Mikrowellentherapie der Prostata, TUMT)**

21. Hoch dosierte, selektive UVA1-Bestrahlung**

22. Colon-Hydro-Therapie und ihre Modifikationen

23. Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) bei orthopädischen, chirurgischen und schmerztherapeutischen Indikationen

24. Pulsierende Signaltherapie (PST)

25. Niedrigdosierter, gepulster Ultraschall

26. Neurotopische Therapie nach Desnizza und ähnliche Therapien mit Kochsalzlösungsinjektionen

27. Balneophototherapie (Nicht-synchrone Photosoletherapie, Bade-PUVA)

In-Kraft-Treten

Die Richtlinien treten am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Bonn, den 10. Dezember 1999

Bundesausschuss der Ärzte
und Krankenkassen

Der Vorsitzende
J u n g

* bisher Anlage 2 (nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) der NUB-Richtlinien

** bisher Anlage 3 (nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, da keine für die Beurteilung ausreichenden Unterlagen vorgelegt wurden) der NUB-Richtlinien

32.7. Übersicht über die beratenen Indikationen

- Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)
- Endokrine Orbitopathie
- Diabetische Retinopathie
- Uveales Effusionssyndrom

- Akutes Guillain-Barré-Syndrom
- Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis
- Myasthenia gravis

- Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- Antiphospholipid-Syndrom (APS)
- Rheumatoide Arthritis
- Hemmkörperhämophilie
- Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) und thrombotisch-thrombopenische Purpura (TTP)
- Immunthrombozytopenische Purpura (ITP)
- Glomerulonephritiden
- HLA-Sensibilisierung bei Nierentransplantation
- Idiopathische dilatative Kardiomyopathie

- Tinnitus und Hörsturz
- Diabetischer Fuß
- Bullöses Pemphigoid/Pemphigus vulgaris

- LDL-Apherese bei schwerer familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
- LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein(a)-Erhöhung
- LDL-Apherese zur Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung
- LDL-Apherese zur Prävention und Therapie der Transplantatvaskulopathie

32.8. Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

Übersicht

| | |
|---|--|
| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
| | <u>Übersichtsarbeiten u. Primärstudien zur Rheopherese bei altersabhängiger Makuladegeneration</u> |
| verschickt zur 46. Sitzung | S. L. Fine, J. W. Berger, M. G. Maguire, and A. C. Ho. Age-related macular degeneration. N Engl.J Med 342:483-492, 2002. |
| verschickt zur 46. Sitzung | A. Kampik. Einsatz extrakorporaler Behandlungsverfahren bei ausgewählten Augenerkrankungen von R. Brunner et al. Ophthalmologie 96:679-683, 1999. |
| verschickt zur 46. Sitzung | B. Kirchhof and S. Kupsch. Die altersabhängige Makuladegeneration. Kommentar zu dem Leserbrief von Kupsch S. Deutsches Ärzteblatt:C1111 und A3274-C1115, 2000. |
| verschickt zur 46. Sitzung | D. S. Boyer. Summary of long-term interim results of MIRA-I trial: Comparison of Rheopheresis Blood Filtration vs. Placebo Control for the treatment of dry AMD. Retina Subspeciality Day New Orleans 09.-10.11.2001. Retina Subspecialty Day:407-414, 2001. |
| verschickt zur 46. Sitzung | R. Brunner, R. A. Widder, P. Walter, C. Luke, E. Godehardt, K. U. Bartz-Schmidt, K. Heimann, and H. Borberg. Influence of membrane differential filtration on the natural course of age-related macular degeneration: a randomized trial. Retina 20 (5):483-491, 2000. |
| verschickt zur 46. Sitzung | G. Rabetoy. A Double masked, Three-arm, Randomized Pilot Study Comparing the Safety and Efficacy of Rheopheresis Using Membrane Differential Filtration to Sham Apheresis and No-Treatment Controls for the Treatment of Age-related Macular Degeneration (http://www.occulogix.com http://www.laretina.com/new_amd_study.html). 2002. |
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| | Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Traitements de la dégénérescence liée à l'age. September 2001 <i>Kommentar: Verfahren der therapeutischen Hämapherese werden in diesem HTA-Bericht nicht evaluiert</i> |
| c) Gutachten und Stellungnahmen | |
| Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt: | |
| verschickt zur 46. Sitzung | Deutsches Hämapherese-Zentrum, Köln (Prof. Borberg) |
| verschickt zur 46. Sitzung | Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed) |
| verschickt zur 46. Sitzung | Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln, Prof. Brunner |
| verschickt zur 46. Sitzung | Apherese ForschungsInstitut, Prof. Klingel, Prof. Koch |
| verschickt zur 46. Sitzung | Bundesverband der Augenärzte Deutschlands e.V. BVA/ Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft DOG (Prof. Bertram, Prof. Kampik) |
| verschickt zur 46. Sitzung | Prof. Vetter, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn |
| verschickt zur 46. Sitzung | MDK Nordrhein vom 26.01.2000, Grundsatzgutachten zur Membrandifferentialfiltration (MDF), sogenannte Kaskadenfiltration, bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) |
| verschickt zur 46. Sitzung | MDK Westfalen-Lippe vom 17.11.2000, Grundsatzgutachten zur Behandlung der Makuladegeneration mit Plasmadifferenzialfiltrationen (extrakorporale Hämmorrheotherapie, Rheohämapherese) |
| verschickt zur 50. Sitzung | Ergänzende Stellungnahme des Apherese ForschungsInstituts Köln vom 03.06.2002 |
| verschickt zur 57. Sitzung | Ergänzende Stellungnahme des Apherese ForschungsInstituts Köln vom 19.12.2002 |
| verschickt zur 57. Sitzung | Ergänzende Stellungnahme Prof. Brunner, Universität Köln vom 17.12.2002 |

Kommentierte Literaturliste zur altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)

1. Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol* 1999; 44(1):1-29.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Apherese nicht erwähnt.
2. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Traitements de la dégénérescence liée à l'age. 2001.
Kommentar: Französischer HTA-Bericht, Aphereseverfahren nicht erwähnt und beurteilt
3. Apherese Forschungsinstitut. Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) mit Rheopherese. 2-1-2001.
Kommentar: Firmeninformation
4. Arbeitskreis AMD der retinologischen Gesellschaft. Die altersabhängige Makuladegeneration - Differenzierung und Behandlungsmöglichkeiten. 1. 1998.
Ref Type: Report
Kommentar: Übersicht
5. AREDS Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of highdose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no.8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(10):1417-1436.
Kommentar: RCT zur Vitamingabe bei AMD, Apherese nicht erwähnt.
6. Atmaca LS, Ozmert E, Idil A. natural progression of age-related macular degeneration. *Ann Ophthalmol* 1993; 25:412-417.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
7. AWMF, ÄZQ. Systematische Evidenzrecherche. Das Leitlinien Manual. *ZaeFQ*, 2001: 35-53.
Kommentar: Lehrbuchauszug
8. Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related Macular Degeneration. Missouri: Mosby Inc., 1999.
Kommentar: Lehrbuch
9. Bird AC. Pathophysiology of AMD. In: Hampton GR, Nelsen PT, editors. Age related macular degeneration. Principles and practice. New York: Raven Press, 1993: 63-83.
Kommentar: Lehrbuch
10. Boker T, Fang T, Steinmetz R. Refractive error and choroidal perfusion characteristics in patients with choroidal neovascularization and age-related macular degeneration. *Ger J Ophthalmol* 1993; 2(1):10-13.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Apherese nicht erwähnt
11. Borberg H, Brunner R, Wallstab UH, Godehardt E. FINAL REPORT: Treatment of AGE Related Macular Degeneration by Optimization of Haemorheological Parameters Using Differential Plasma-Separation (MDF) - A Randomized, Prospective Trial -. 12-12-1998.
Ref Type: Generic
Kommentar: Studienbericht
12. Borberg H, Brunner R, Tauchert M, Widder R. The current state of extracorporeal haemorheotherapy: from haemodilution via cascadefiltration to rheohaemapheresis. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 24(1):57-64.
Kommentar: Übersichtsarbeit zu verschiedenen Techniken der extrakorporalen Hämmorreotherapie. AMD wird erwähnt.
13. Borberg H, Brunner R, Gaczkowski A, Michel M, Schreiner T, Tauchert M. The role of rheology in hemapheresis. *Ther Apher* 2001; 5(2):128-133.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur Veränderung der Fließeigenschaften des Blutes bei Hämmapherese
14. Boyer DS. Summary of long-term interim results of MIRA-I trial: Comparison of Rheopheresis Blood Filtration vs. Placebo Control for the treatment of dry AMD. *Retina Subspecialty Day New Orleans* 09.-10.11.2001. *Retina* 2001; Subspecialty Day:407-414.
Kommentar: multizentrische prospektive RCT, noch nicht veröffentlicht
15. Bressler NM, Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials -TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:198-207.
Kommentar: wurde als Abstrakt zur Verfügung gestellt
16. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990; 108(10):1442-1447.
Kommentar: Übersicht, Apherese nicht erwähnt
17. Brunner R, Borberg H, Kadar J, Heidel M, Heidner K, Konen W. Erythrocyte apheresis in combination with elimination of fibrinogen and plasma proteins of higher molecular weight in macular disease and in uveal effusion syndrome. *Acta Med Austriaca* 1991; 18 Suppl 1:63-65.
Kommentar: Offensichtlich retrospektive unkontrollierte Studie zur Wirksamkeit der Erythrozytenapherese

- in Kombination mit Plasmaaustausch bei Makulaerkrankungen jedwedem Ursprungs und Uveaeffusions-syndrom. Die AMD ist nicht gesondert erwähnt.
18. Brunner R, Borberg H, Heidel M, Walter P, Heidner K, Kadar J. Einfluss unterschiedlicher Plasmaspiegel von Fibrinogen und Plasmaproteinen auf hämorrheologische Parameter. In: Landgraf H, Jung F, Ehrly AM, editors. Klinische Mikrozirkulation und Hämorheologie. Berlin: BLackwell Scientific, 1993: 179-186.
Kommentar: Lehrbuchkapitel
 19. Brunner R. Hämorheologische Therapie bei Uveitis und Makulopathie. Heidelberg: Kaden Verlag, 1994.
Kommentar: Lehrbuch
 20. Brunner R, Widder RA, Walter P, Borberg H, Oette K. Change in hemorrheological and biochemical parameters following membrane differential filtration. Int J Artif Organs 1995; 18(12):794-798.
Kommentar: Unkontrollierte Studie zur Veränderung von Laborparametern nach Membran-Differentail-Filtration bei Makulopathien unterschiedlicher Genese
 21. Brunner R, Widder RA, Fischer RA, Walter P, Bartz-Schmidt KU, Heimann K et al. Clinical efficacy of haemorheological treatment using plasma exchange, selective adsorption and membrane differential filtration in maculopathy, retinal vein occlusion and uveal effusion syndrome. Transfus Sci 1996; 17(4):493-498.
Kommentar: Unkontrollierte Studie zur Hämapherese bei verschiedenen Augenerkrankungen, u.a. auch AMD (n=17)
 22. Brunner R, Widder RA, Fischer RA. Clinical efficacy of extracorporeal haemorheological treatment in age related macular degeneration. Jpn J Apheresis 1997; 16(1):31-34.
Kommentar: Übersichtsarbeit
 23. Brunner R, Widder RA, Borberg H. Einsatz extrakorporaler Behandlungsverfahren bei ausgewählten Augenerkrankungen. Ophthalmologie 1999; 96(10):679-682.
Kommentar: Übersichtsarbeit
 24. Brunner R, Lücke C. Elimination von hochmolekularen Plasma- und Lipoproteinen (EHP) als Dauertherapie bei AMD (13. Jahrestagung der Retinologischen Gesellschaft). Klin Monatsbl Augenheilkd 2000; 217:KV 55.
Kommentar: Kongressabstract, Doppelveröffentlichung: identisch mit: R. Brunner and C. Lücke. Long-term treatment of AMD with extracorporeal treatment procedures (European Association for Vision and Eye Research). Ophthalmic Res:P 349, 2000. und R. A. Widder, C. Lücke, and et al. Langzeitbeobachtung zum Einsatz extrakorporaler Aphereseverfahren bei der altersabhängigen Makuladegeneration. Ophthalmologie S 1:K 780, 2000.
 25. Brunner R, Widder RA, Walter P, Luke C, Godehardt E, Bartz-Schmidt KU et al. Influence of membrane differential filtration on the natural course of age-related macular degeneration: a randomized trial. Retina 2000; 20(5):483-491.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
 26. Brunner R, Borberg H, et al. Membrane differential filtration affects plasma colloid osmotic pressure in patients with AMD (European Association for Vision and Eye Research 2000). Ophthalmic Res 2000;(1424):90.
Kommentar: Kongress-Abstract
 27. Brunner R, Lücke C. Long-term treatment of AMD with extracorporeal treatment procedures (European Association for Vision and Eye Research). Ophthalmic Res 2000;P 349.
Kommentar: Kongress-Abstract, Doppelveröffentlichung, identisch mit: R. A. Widder, C. Lücke, and et al. Langzeitbeobachtung zum Einsatz extrakorporaler Aphereseverfahren bei der altersabhängigen Makuladegeneration. Ophthalmologie S 1:K 780, 2000. und R. Brunner and C. Lücke. Elimination von hochmolekularen Plasma- und Lipoproteinen (EHP) als Dauertherapie bei AMD (13. Jahrestagung der Retinologischen Gesellschaft). Klin.Monatsbl.Augenheilkd. 217:KV 55, 2000.
 28. Buch H, Vinding T, LaCour M, Nielsen NV. The prevalence and causes of bilateral and unilateral blindness in an elderly urban Danish population. The Copenhagen city eye study. Acta Ophthalmol Scand 2001; 79:441-449.
Kommentar: Epidemiologie
 29. Buch H, Vinding T, Nielsen NV. Prevalence and causes of visual impairment according to World Health Organization and United States criteria in an aged, urban Scandinavian population: the Copenhagen city eye study. Ophthalmol 2001; 108:2347-2357.
Kommentar: Epidemiologie
 30. Buffaloe GW, Heineken FG. Plasma volume nomograms for use in therapeutic plasma exchange. Transfusion 1983; 23:355-357.
Kommentar: Plasmaaustausch allgemein, Methode
 31. BVMed. Die Therapeutische Apherese - der Einsatz innovativer extrakorporaler Therapieverfahren. 2001. Ref Type: Generic
Kommentar: Informationsblatt des BVMed
 32. Chang TS, Hay D. Age-related macular degeneration in Chinese-Canadians. Can J Ophthalmol 1999; 34:266-271.
Kommentar: Übersichtsarbeit/ Epidemiologie

33. Chataran F. Florida doctor is investigated over experimental treatment. *BMJ* 1998; 316:1037.
Kommentar: Kommentar zur Erstattung der Apherese bei AMD in USA
34. Chen JC, Fitzke FW, Pauleikhoff D, Bird AC. Functional loss in age-related Bruch's membrane change with chorioidal perfusion defect. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:334-340.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Apherese nicht erwähnt
35. Chen SJ, Cheng CY, Lee AF, Lee F.I.L., Chou JC, Hsu WM et al. Pulsatile ocular blood flow in asymmetric exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:1411-1415.
Kommentar: zur Pathophysiologie
36. Ciulla TA, Harris A, Kagemann L, Danis RP, Maturi R, McNulty L et al. Transpupillary thermotherapy for subfoveal occult chorioidal neovascularization: effect on ocular perfusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:3337-3340.
Kommentar: zur Pathophysiologie
37. Ciulla TA, Harris A, Martin BJ. Ocular perfusion and age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 79:108-115.
Kommentar: zur Pathophysiologie
38. Cruickshanks KJ, Hamann RF, Klein R, Nondahl DM, Shetterly SM. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. The Colorado-Wisconsin study of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:242-250.
Kommentar: zur Epidemiologie
39. Dickinson AJ, Sparrow JM, Duke AM, Thompson JR, Gibson JM, Rosenthal AR. Prevalence of age-related maculopathy at two time points in time in an elderly British population. *Eye* 1997; 11:301-314.
Kommentar: Epidemiologie
40. DOG. Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zur Fahreignungsbegutachtung für den Straßenverkehr. unknown , 1-63. 1996.
Ref Type: Generic
Kommentar: Verbands-Empfehlungen
41. Eagle RC. Mechanism of maculopathy. *Ophthalmology* 1984; 91:613-625.
Kommentar: Übersichtsarbeit
42. Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1701-1708.
Kommentar: zur Epidemiologie
43. Fell A, Wahls W, Fassbernder C, Klingel R, Engelmann K. Effect of Rheopheresis on visual function in patients with early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:S181.
Kommentar: Kongress-Abstract
44. Fell A, Klingel R. Rheopherese - Therapie bei Patienten mit früher AMD am Partnerauge (13. Jahrestagung der Retinologischen Gesellschaft). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000;(S 1):KV 54.
Kommentar: Abstract einer Übersichtsarbeit, gleicher Inhalt wie: A. Fell and R. Klingel. Rheopherese - ein systemischer Therapieansatz für ... AMD mit großen Drusen. *Ophthalmologie* S 1:K 769, 2000.
45. Fell A, Klingel R. Rheopherese - ein systemischer Therapieansatz für ... AMD mit großen Drusen. *Ophthalmologie* 2000; S 1:K 769.
Kommentar: Abstract, Übersichtsarbeit, gleicher Inhalt wie: A. Fell and R. Klingel. Rheopherese - Therapie bei Patienten mit früher AMD am Partnerauge (13. Jahrestagung der Retinologischen Gesellschaft). *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* (S 1):KV 54, 2000.
46. Felson DT, Anderson JJ, Hannan MT, Milton RC, Wilson PW, Kiel DP. Impaired vision and hip fracture. The Framingham study. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37:495-500.
Kommentar: Zur Epidemiologie
47. Ferris FL, Kassof A, Bresnik GH, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982; 94:91-96.
Kommentar: Übersicht
48. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2002; 342:483-492.
Kommentar: Übersichtsarbeit
49. Franke GH, Esser J, Voigtländer A, Mähner N. Erste Ergebnisse zur psychometrischen Prüfung des NEI-VFQ (National Eye Institute Visual Function Questionnaire), eines psychodiagnostischen Verfahrens zur Erfassung der Lebensqualität bei Sehbeeinträchtigten. *Z med Psychol* 1998; 7:178-184.
Kommentar: Studie zur Diagnostik
50. Friedman E, Krupsky S, Lane AM, Oak SS, Friedman ES, Egan K et al. Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1995; 102(4):640-646.
Kommentar: Übersichtsarbeit
51. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997; 124(5):677-682.
Kommentar: Übersichtsarbeit

52. Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. Arch Ophthalmol 1973; 90(3):206-217.
Kommentar: Übersichtsarbeit von 1973, extrakorporale Therapieverfahren werden nicht erwähnt.
53. Gibis B, Grenz S, Gawlik C, Sander G, Rheinberger P. Altersabhängige Makuladegeneration - ein Public Health Problem. ZaeFQ 2001; 95:357-359.
Kommentar: Übersichtsartikel
54. 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. Munich, Basel: Karger, 1993: 208-212.
Kommentar: Retrospektive Auswertung von Daten zu 52 Patienten (n=48 mit heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie) und Membran-Differential-Filtration
55. Godehardt E. Versuchsplanung zu der Studie. Treating Age-related Macular Degeneration With Membrane Differential Filtration - A Randomized, Prospective Study -. 18-1-2002.
Ref Type: Generic
Kommentar: Studienplan zu Brunner et al. 2000
56. Gräf M, Halbach E, Kaufmann H. Erblindungsursachen in Hessen 1996. Klin Monatsbl Augenheilkd 1999; 215:50-55.
Kommentar: Übersicht
57. Grierson I, Hiscott P, Hogg P, Robey H, Mazure A, Larkin G. Development, Repair and regeneration of the retinal pigment epithelium. Eye 1994; 8:255-262.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
58. Grunwald J, Hariprasad S, DuPont J. Effect of aging on foveolar choroidal circulation. Arch Ophthalmol 1998; 116:150-154.
Kommentar: Zur Epidemiologie
59. Grunwald JE, Hariprasad SM, DuPont J, Maguire MG, Fine SL, Brucker AJ et al. Foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39(2):385-390.
Kommentar: Übersicht
60. Hageman GS, Mullins RF, Russell SB, Johnson LV, Anderson DH. Vitronectin is a constituent of ocular drusen and the vitronectin gene is expressed in human retinal pigmented epithelial cells. FASEB J 1999; 13:477-484.
Kommentar: Experimentelle Arbeit
61. Hammes HP, Brownlee M, Jonczyk A, Sutter A, Preissner KT. Subcutaneous injection of a cyclic peptide antagonist of vitronectin receptor-type integrins inhibits retinal neovascularization. Nature Medicine 1996; 2:529-533.
Kommentar: Experimentelle Arbeit
62. Hampton GR, Nelsen PT. ARM Degeneration, Principles and Practice. New York: Raven Press, 1992.
Kommentar: Lehrbuch
63. Harris A, Chung HS, Ciulla TA, Kagemann L. Progress in measurement of ocular blood flow and relevance to our understanding of glaucoma and age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res 1999; 18(5):669-687.
Kommentar: Übersichtsarbeit zu den pathophysiologischen Grundlagen der AMD, Apherese ist nicht erwähnt.
64. Hirvelae H, Laatikainen L. Visual acuity in a population aged 70 years or older; prevalence and causes of visual impairment. Acta Ophthalmol Scand 1995; 73:99-104.
Kommentar: Zur Epidemiologie
65. Holz FG, Wolfensberger TJ, Piguet B, Gross-Jendroska M, Wells JA, Minassian DC et al. Bilateral macular drusen in age-related macular degeneration. Prognosis and risk factors. Ophthalmology 1994; 101(9):1522-1528.
Kommentar: Übersicht
66. Holz FG, Pauleikhoff D. Altersabhängige Makuladegeneration. Heidelberg: Springer Verlag, 1997.
Kommentar: Lehrbuch
67. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, Fine SL. Senile macular degeneration: a case-control study. Am J Epidemiol 1983; 118(2):213-227.
Kommentar: Retrospektive Fall-Kontroll-Studie zu den Risikofaktoren der AMD
68. Hyman LG. Epidemiology of AMD. In: Hampton GR, Nelsen PT, editors. Age related macular degeneration. Principals and practice. New York: Raven Press, 1993: 1-35.
Kommentar: Übersicht zur Epidemiologie
69. Inhoffen W, Nussgens Z. Rheological studies on patients with posterior subretinal neovascularization and exudative age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1990; 228(4):316-320.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie der AMD. Die Apherese wird nicht erwähnt. Die Hypothese, daß veränderte Flusseigenschaften des Blutes das primäre pathogenetische Prinzip bei der AMD ist, wird zurückgewiesen.

70. Ivers RQ, Mitchell P, Cumming RG. Sensory impairment and driving: the Blue Mountains eye study. *Am J Public Health* 1999; 89:85-87.
Kommentar: zur Epidemiologie
71. Ivers RQ, Norton R, Cumming RG, Butler M, Campbell AJ. Visual impairment and risk of hip fracture. *Am J Epidemiol* 2000; 152:633-639.
Kommentar: zur Epidemiologie
72. Jakoet A, Martell RW, Jacobs P. Plasma viscosity changes after sham plasmapheresis. *Lancet* 1987; 2 (8566):1031-1032.
Kommentar: Experimentelle Arbeit, Plasmapherese
73. Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y, Ferris FL, Canner JK, Greenfield S. Preventive eye care in people with diabetes in cost-saving to the federal government. *Diabetes Care* 1994; 17:909-917.
Kommentar: Übersicht
74. Jung F, Pindur G, Kieseewetter H. Plasma viscosity dependence on proteins and lipoproteins: results of the Aachen study. *Clin Hemorheol* 1992; 12:557-571.
Kommentar: Experimentelle Arbeit
75. Kampik A. Einsatz extrakorporaler Behandlungsverfahren bei ausgewählten Augenerkrankungen von R. Brunner et al. *Ophthalmologie* 1999; 96:679-683.
Kommentar: Übersichtsarbeit
76. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätssicherungsvereinbarung gemäß § 135 Abs. 2 SGB V zur photodynamischen Therapie am Augenhintergrund. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 98((31-32)):C1653-C1655.
Kommentar: Qualitätssicherungsvereinbarungen
77. King GL, Szuma K. Pigment-epithelium-derived factor - a key coordinator of retinal neuronal and vascular functions. *N Engl J Med* 2000; 342:349-351.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
78. Kirchhof B, Kupsch S. Die altersabhängige Makuladegeneration
Kommentar zu dem Leserbrief von Kupsch S. *Deutsches Ärzteblatt* 2000;C1111 und A3274-C1115.
Kommentar: Übersichtsarbeit
79. Klaver CC. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:653-658.
Kommentar: Zur Epidemiologie
80. Klaver CC, Assink JJ, van Leeuwen R, Wolfs RC, Vingerling JR, Stijnen T et al. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(10):2237-2241.
Kommentar: Epidemiologie der AMD
81. Klein BEK, Klein R, Lee KE, Moore EL, Danforth L. Risk of incident age-related eye diseases in people with an affected sibling. The Beaver Dam Eye Study. *J Epidemiol* 2001;207-211.
Kommentar: Zur Epidemiologie
82. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 1992; 99:933-943.
Kommentar: Zur Epidemiologie
83. Klein R, Rowland ML, Harris MI. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy. *Ophthalmology* 1995; 102:371-381.
Kommentar: Zur Epidemiologie
84. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meurer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study [see comments]. *Ophthalmol* 1997; 104(1):7-21.
Kommentar: Epidemiologische Studie zur Inzidenz und Progression morphologischer Merkmale bei AMD
85. Klingel R, Swartz M, Rabetoy G, Cheung A, Davis R, Fassbender C et al. Rheopheresis, a novel therapeutic option for age-related macular degeneration (AMD) - data of the Utah-trail
Rheopherese, eine neue Therapieoption für die altersbezogene Makuladegeneration (AMD) - Daten der Utah-Studie
Kommentar: Sitzungsberichte der 161. Versammlung des Vereins Rheinisch-Westfälischer Augenärzte
86. Klingel R, Fassbender C, Fassbender T, Erdtracht B, Berrouschot J. Rheopheresis: rheologic, functional, and structural aspects. *Ther Apher* 2000; 4(5):348-357.
Kommentar: Übersichtsarbeit
87. Klingel R, Fassbender C, Wahls W, Fell A, Engelmann K, Erdtracht B. Implementation of Rheopheresis into clinical practice - evidence based medicine and quality management. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2001; 24:119-120.
Kommentar: Übersichtsarbeit
88. Koch F, Fischer I, Hattenbach LO, Gümbel H, Hofstetter HJ, Schölzel-Klatt A et al. Rheopheresis for age-related macular degeneration. *Kidney Blood Press Res* 2001; 24:415-418.
Kommentar: Übersicht

89. Korte GE, Perlman JI, Pollack A. Regeneration of mammalian retinal pigment epithelium. *Int Rev Cytol* 1994; 152:223-263.
Kommentar: Experimentelles
90. Kost C, Benner K, Stockmann A, Linder D, Preissner KT. limited plasmin proteolysis of vitronectin - characterization of the adhesion protein as morpho-regulatory and angiostatin-binding factor. *Eur J Biochem* 1996; 236:682-688.
Kommentar: Experimentelles
91. Krott R, Heimann K. Altersabhängige Makuladegeneration. *Deutsches Ärzteblatt* 1996; 93(16):A-1039-A-1042.
Kommentar: Übersichtsarbeit
92. Krumpaszy HG, Klauß V. Erblindungsursachen in Bayern. Auswertung einer repräsentativen Stichprobe der Blindengeldempfänger in Oberbayern. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 200:142-146.
Kommentar: Epidemiologie
93. Krumpaszy HG, Klauss V. Epidemiology of blindness and eye disease. *Ophthalmologica* 1996; 210(1):1-84.
Kommentar: Epidemiologie
94. Krumpaszy HG, Dietz K, Mickler A, Selbmann HK. Mortality in blind subjects. *Karger AG Basel* 1999; 213:48-53.
Kommentar: Epidemiologie
95. Kupsch S. Geringere Prävalenz. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 97(48-A):3273-3274.
Kommentar: Epidemiologie
96. Lacqua H. Kommentar zur Arbeit Widder et. al. Beeinflussung des Visus durch Änderung 1999. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 215(6):381.
Kommentar: Kommentar
97. Laforge RG, Spector WD, Sternberg J. The relationship of vision and hearing impairment to one-year mortality and functional decline. *Journal of Aging and Health* 1992; 1992:126-148.
Kommentar: Zur Epidemiologie
98. Lanchoney DM, Maguire MG, Fine SL. A model of the incidence and consequences of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Comparative effects of current treatment and potential prophylaxis on visual outcomes in high-risk patients. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(8):1045-1052.
Kommentar: Stochastisches Modell zur Epidemiologie
99. Leibowitz HM, et al. The Framingham Eye Study: VI. Macular Degeneration. *Surv Ophthalmol* 1980; 24:428-457.
Kommentar: Übersicht
100. Lip PL, Blann AD, Hope-Ross M, Gibson JM, Lip GY. Age-related macular degeneration is associated with increased vascular endothelial growth factor, hemorheology and endothelial dysfunction. *Ophthalmology* 2001; 108(4):705-710.
Kommentar: Querschnittstudie zur Pathophysiologie der AMD
101. Luke C, Widder RA, Soudavar F, Walter P, Brunner R, Borberg H. Improvement of macular function by membrane differential filtration in diabetic retinopathy. *J Clin Apheresis* 2001; 16(1):23-28.
Kommentar: Fallserie
102. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration Results of a Randomized Clinical Trial. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1220-1231.
Kommentar: Studie zur Laser Photokoagulation
103. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:1200-1209.
Kommentar: Studie zur Laser Photokoagulation
104. Macular Photocoagulation Study Group. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:1189-1199.
Kommentar: Studie zur Laser Photokoagulation
105. Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:741-747.
Kommentar: Studie zur Laser Photokoagulation
106. Mangione CM. Influence of age-related maculopathy on visual functioning and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 1999; 128:45-53.
Kommentar: Epidemiologie
107. MDK Nordrhein. Gutachterliche Stellungnahme zur Membrandifferentialfiltration (MDF), sogenannte Kaskadenfiltration, bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD). 26-1-2000.
Kommentar: MDK-Gutachten

108. MDK Westfalen-Lippe. Stellungnahme zur Behandlung der Makuladegeneration mit Plasmadifferenzialfiltrationen (extrakorporale Hämorheotherapie, Rheohämapherese). 17-11-2000.
Kommentar: MDK-Gutachten
109. Metzig B. Nanofiltration zur Virus- und Prionsicherheit. BIOforum 2000;419-421.
Kommentar: Methodisches, keine Apherese
110. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology 1995; 102(10):1450-1460.
Kommentar: Epidemiologie
111. Moore DJ, Clover GM. The effect of age on the macromolecular permeability of human Bruch's membrane. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42:2970-2975.
Kommentar: Experimentelles
112. Ohno M, Morita I, Tombran-Tink J, Mrazek D, Onodera M, Uetama T et al. Novel mechanism for age-related macular degeneration: an equilibrium shift between the angiogenesis factors VEGF and PEDF. J Cell Physiol 2001; 189:323-333.
Kommentar: Experimentelles
113. Olk RJ, Friberg TR, Stickney KL, Akduman L, Wong KL, Chen MC et al. Therapeutic benefits of infrared (810nm) diode laser macular grid photocoagulation in prophylactic treatment of nonexudative age-related macular degeneration. Ophthalmol 1999; 106:2082-2090.
Kommentar: Zur Photokoagulation
114. Pauleikhoff D, Chen JC, Chisholm IH, Minassian DC, Bird AC. Choroidal perfusion abnormality with age-related Bruch's membrane change. Am J Ophthalmol 1990; 109:211-217.
Kommentar: Übersicht
115. Pfau N, Kupsch S, Kern AO, Beske F. Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung von Blindheit und hochgradiger Sehbehinderung in Deutschland. IGSF Institut für Gesundheits-System-Forschung, 2000.
Kommentar: Epidemiologie der Erblindung
116. Piguet B, Palmvang IB, Chisholm IH, Minassian DC, Bird AC. Evolution of age-related macular degeneration with choroidal perfusion abnormality. Am J Ophthalmol 1992; 113:657-663.
Kommentar: Übersicht
117. Preissner KT, Pötsch B. Vessel wall-dependent metabolic pathways of the adhesive proteins von-Willebrand factor and vitronectin. Histol Histopathol 1995; 10:239-251.
Kommentar: Experimentelles
118. Rabetoy G. A Double masked, Three-arm, Randomized Pilot Study Comparing the Safety and Efficacy of Rheopheresis Using Membrane Differential Filtration to Sham Apheresis and No-Treatment Controls for the Treatment of Age-related Macular Degeneration (<http://www.occulogix.com> http://www.laretina.com/new_amd_study.html). 2002.
Kommentar: Randomisierte Studie, siehe Einzelauswertung.
Occulogix per email angeschrieben wg. weiterer Informationen. Darufhin Zusendung von Unterlagen zur UTAH und zur MIRA-1 Studie
119. Radner W, Willinger U, Obermayer W, Mudlich C, et al. Eine neue Lesetafel zur gleichzeitigen Bestimmung von Lesevisus und Lesegeschwindigkeit. Kli Monatsbl Augenheilk 1998; 213(3):174-181.
Kommentar: Übersicht
120. Rahmani B, Tielsch JM, Katz J, Gottsch J, Quigley H, Javitt J et al. The cause-specific prevalence of visual impairment in an urban population. Ophthalmol 1996; 103:1721-1726.
Kommentar: Zur Epidemiologie
121. Remsch H, Spraul CW, Lang GK, Lang GE. Changes of retinal capillary blood flow in age-related maculopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2000; 238(12):960-964.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie der AMD, keine Outcomes.
122. Rheofilter. Produktbeschreibung zu AR-3000 Asahi Plasma Component Separator. 1999.
Ref Type: Generic
Kommentar: Produktbeschreibung
123. Rosenberg T, Klie F. The incidence of registered blindness caused by age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol Scand 1996; 74:399-402.
Kommentar: Zur Epidemiologie
124. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. Eye 1988; 2 (Pt 5):552-577.
Kommentar: Übersicht, Pathophysiologie
125. Sarraf D, Gin T, Yu F, Brannon A, Owens SL, Bird AC. Long-term drusen study. Retina 1999; 19(6):513-519.
Kommentar: Epidemiologische Studie zur AMD
126. Schneider A. Die altersbedingte Makuladegeneration. Fortschritte der Medizin 1998; 116:24-32.
Kommentar: Übersicht
127. Schreiner T, Rink S, Brunner R, Borberg H. First experience with a ready-for-use rheohemapheresis system. Transfus Apheresis Sci 2001; 24(2):125-128.

- Kommentar:** Phase-1-Studie zu technischen Charakteristika und Nebenwirkungen des Membran-Differential-Filtrationssystems
128. Schuff-Werner P. Extracorporeal hemorheotherapy with selective plasma protein elimination. *Jpn J Apheresis* 1997; 16:25-30.
Kommentar: Übersichtsartikel
129. Sharma S, Brown GC, Brown MM, Hollands H, Shah GK. The cost-effectiveness of photodynamic therapy for fellow eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 2001; 108:2051-2059.
Kommentar: Gesundheitsökonomische Studie zur PDT
130. Smiddy WE, Fine SL. Prognosis of patients with bilateral macular drusen. *Ophthalmol* 1984; 91:271-277.
Kommentar: Epidemiologie
131. Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:583-587.
Kommentar: Epidemiologie
132. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmol* 2001; 108:697-704.
Kommentar: Epidemiologie
133. Soudavar F, Widder R, Brunner R, Walter P, Bartz-Schmidt KU, Borberg H. Changes of retinal hemodynamics after elimination of higher molecular weight proteins and lipids in patients with age related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:386.
Kommentar: Abstract eines Kongressbeitrags, Experimentelles
134. Spraul CW, Lang GE, Grossniklaus HE, Lang GK. Choroidal blood flow in AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39(11):2201-2202.
Kommentar: Kommentar, Pathophysiologie der AMD
135. Steinberg EP, Tielsch JM, Schein OD, Javitt JC, Sharkey P, Cassard SD et al. The VF-14. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:630-638.
Kommentar: Übersicht zu einem diagnostischen Instrument
136. Stevens TS, Bessler NM, Maguire MG, Bressler SB, Fine SL, Alexander J et al. Occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:345-350.
Kommentar: Übersicht
137. Stockmann A, Hess S, Declerck P, Timpl R, Preissner KT. Multimeric vitronectin. *J Bio Chem* 1993; 268:22874-22882.
Kommentar: Experimentelle Studie
138. Swartz M, Rabetoy G. Treatment of non-related macular degeneration using membrane differential filtration apheresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(4):1694 ff.
Kommentar: Liegt nicht vor, bibliographische Angaben des BVA/DOG nicht nachzuvollziehen
139. Tamai M, Mizuno K, Chader GJ. In vitro studies on shedding and phagocytosis of rod outer segments in the rat retina: effect of oxygen concentration. *Invest Ophthalmol* 1982; 22:439-448.
Kommentar: Experimentelle Arbeit, Pathophysiologie
140. Taylor HR, Tikellis G, Robman LD, McCarty CA, McNeil JJ. Vitamin E supplementation and macular degeneration: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325(7354):11.
Kommentar: Randomisierte Studie, Apherese nicht beurteilt
141. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials -TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1329-1345.
Kommentar: Studie zur PDT, keine Apherese
142. Uyama M, Takahashi K, Ida N, Myashiro M, Ando A, Takahashi A et al. The second eye of Japanese patients with unilateral exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:1018-1023.
Kommentar: Zur Epidemiologie
143. van Newkirk MR, Weih L, McCarty CA, Taylor HR. The prevalence of age-related maculopathy. *Ophthalmology* 2000; 107:1593-1600.
Kommentar: Epidemiologie
144. VanNewkirk MR, Weih L, McCarty CA, Stanislawsky YL, Keefe JE, Taylor HR. Visual impairment and eye diseases in elderly institutionalized Australians. *Ophthalmology* 2000; 107:2203-2208.
Kommentar: Zur Epidemiologie
145. VanNewkirk MR, Weih L, McCarty CA, Taylor HR. Cause-specific prevalence of bilateral visual impairment in Victoria, Australia: the visual impairment project. *Ophthalmology* 2001; 108:960-967.
Kommentar: Zur Epidemiologie
146. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Homan A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 1995; 142:404-409.
Kommentar: Zur Epidemiologie

147. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam study. *Ophthalmology* 1995; 102:205-210.
Kommentar: Zur Epidemiologie
148. Walter P, Widder RA, Lueke C, Koenigsfeld P, Brunner R. Electrophysiological abnormalities in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237:962-968.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
149. Wang JJ, Mitchell P, Smith W, Cumming RG. Bilateral involvement by age related maculopathy lesions in a population. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:743-747.
Kommentar: Zur Epidemiologie
150. Wang JJ, Foran S, Mitchell P. Age-specific prevalence and causes of bilateral and unilateral visual impairment in older Australians: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol* 2000; 28:268-273.
Kommentar: Zur Epidemiologie
151. Weih LM, VanNewkirk MR, McCarty CA, Taylor HR. Age-specific causes of bilateral visual impairment. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:264-269.
Kommentar: Zur Epidemiologie
152. Widder R, Brunner R, Borberg H. Changes in Haemorheological Parameters using Plasma Exchange, Selective Adsorption and Membrane Differential Filtration. *Transfus Med* 1997; 17(2):505-510.
Kommentar: Studie zur Veränderung von Blutparametern bei AMD ohne Berücksichtigung klinischer Ergebnisse
153. Widder RA, Brunner R, Engels B, Borberg H, Oette K. Changes of hemorheological and biochemical parameters after plasma perfusion using a tryptophan-polyvinyl alcohol adsorber leading to clinical improvement in patients suffering from maculopathy. *Blood Purif* 1998; 16(1):15-21.
Kommentar: Retrospektive Studie an 10 Patienten mit Makulaerkrankungen, davon nur 2 AMD-Fälle.
154. Widder RA, Brunner R, Walter P, Bartz-Schmidt KU, Godehardt E, Heimann K et al. Beeinflussung des Visus durch Änderung rheologischer Parameter bei der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) durch die Membrandifferentialfiltration - Erste Ergebnisse einer randomisierten Studie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 215(1):43-48.
Kommentar: Der Studie liegt ein Teil des Patientenkollektivs der Studie Brunner R et al. 2000 in Retina zugrunde. 4 Augen wurden nach der Randomisierung ausgeschlossen. Siehe Einzelauswertung zu Brunner R et al. 2000.
155. Widder RA, Lücke C, et al. Langzeitbeobachtung zum Einsatz extrakorporaler Aphereseverfahren bei der altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 2000; S 1:K 780.
Kommentar: Doppelveröffentlichung, identisch mit: R. Brunner and C. Lücke. Elimination von hochmolekularen Plasma- und Lipoproteinen (EHP) als Dauertherapie bei AMD (13. Jahrestagung der Retinologischen Gesellschaft). *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* 217:KV 55, 2000. und R. Brunner and C. Lücke. Long-term treatment of AMD with extracorporeal treatment procedures (European Association for Vision and Eye Research). *Ophthalmic Res*:P 349, 2000.
156. Widder RA, Lücke C, Walter P, Eichholz C, Banghard W, Farvili E et al. The effect of repetitive extracorporeal treatment procedures on age-related macular degeneration (AMD). Long-term results. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(4):1236-B576.
Kommentar: Kongress-Abstract. Keine eigene Patientenpopulation
157. Zhao J, Frambach DA, Lee PP, Lee M, Lopez PF. Delayed macular choriocapillary circulation in age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol* 1995; 19(1):1-12.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie
158. Zimmer-Galler IE, Bressler NM, Bressler SB. Treatment of choroidal neovascularization: updated information from recent macular photocoagulation study group reports. *Int Ophthalmol Clin* 35[4], 37-57. 1995.
Kommentar: Übersicht zur Photokoagulation

Einzelauswertungen zur AMD

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Brunner,R.; Widder,R.A.; Walter,P.; Luke,C.; Godehardt,E.; Bartz-Schmidt,K.U.; Heimann,K.; Borberg,H. Influence of membrane differential filtration on the natural course of age-related macular degeneration: a randomized trial. <i>Retina</i> 20 (5):483-491, 2000. (MAC-I-Studie) |
| Studientyp nach Durchsicht | Prospektive randomisierte klinische Studie |
| Fragestellung/ Indikation | Ist die Membran-Differentialfiltration wirksam in der Verbesserung der Visusfunktion bei Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 40 Patienten mit jeweils 20 in der Therapie- und Kontrollgruppe. <i>Einschlusskriterien:</i> Sehschärfe zwischen 20/160 und 20/32 in mindestens einem Auge und AMD-Zeichen wie Drusen, Atrophie der Areola, Pigmentverklumpung, Pigmentepithelablösung oder subretinale Neovaskularisation. Wenn die Einschlusskriterien bei beiden Augen vorlagen, wurde ein Auge zufällig ausgewählt. <i>Ausschlusskriterien:</i> Demenz, schwere Herzerkrankung, Malignom, Hepatitis-, HIV- oder Treponema pallidum-Infektion, Eignung für die Laserkoagulation entsprechend den Kriterien der Macular Photocoagulation Study Group |
| Intervention | 5 Behandlungszyklen mit Membran-Differential-Filtration (Rheofilter AR 2000 von ASAH) über einen Zeitraum von 21 Wochen: In Woche 1, 6, 11, 16 und 21. |
| Vergleichsintervention | Keine Therapie in der Kontrollgruppe |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Randomisation mittels Zufallszahlen in verschlossenem Umschlag |
| Outcomes | Wichtigster Outcome-Parameter war die bestmöglich korrigierte Sehschärfe 21 Wochen nach Einschluss, gemessen mit EDTRS-Tafeln und angegeben in der Einheit logMAR. Veränderungen einer Linie auf der EDTRS-Tafel entspricht 0.1 logMAR. |
| Follow up | Nach dem letzten Behandlungszyklus kein einheitliches Follow up innerhalb der ursprünglichen Gruppen. Durchschnittliches Follow-up in der Behandlungsgruppe 11 Monate, in der Kontrollgruppe 12 Monate. Follow up war nicht Teil des Studiendesigns |
| Drop Outs | 3 Drop Outs, 1 in Kontroll-, 2 in der Therapiegruppe, welche durch 3 „neue“ Patienten ersetzt wurden |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | t-Test mit Signifikanzniveau $p < 0.05$ |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | I |
| Ergebnisse | 24 Stunden nach der letzten Behandlung zeigte die Therapiegruppe eine Visusverbesserung von 0.63 Linien (SD 1.8, $p=0.02$) auf der EDTRS-Tafel, während die Kontrollgruppe eine Visusverschlechterung von 0.94 Linien (SD 1.7, $p=0.02$) aufwies. Der Unterschied in der Sehschärfe zwischen den Gruppen nach 21 Wochen von 1,6 Linien wird mit $p < 0.01$ als signifikant angegeben. Am Ende der Follow-up-Periode war der Unterschied zwischen den Gruppen mit 1.6 Linien nicht mehr signifikant ($p=0,06$). Bei den Patienten mit weichen Drusen war eine Verbesserung des Visus von 1,22 Linien in der Therapiegruppe und eine Verschlechterung von 1,11 Linien in der Kontrollgruppe erkennbar. Bei den Patienten mit Neovaskularisationen in der Therapiegruppe kam es zu keiner signifikanten Verbesserung der Sehschärfe. |
| Fazit der Verfasser | Eine wiederholte Behandlung mit der Membran-Differentialfiltration kann die Sehschärfe und den natürlichen Krankheitsverlauf bei Patienten mit AMD verbessern. |

| | |
|--|--|
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>RCT ohne Verblindung mit starken Qualitätsmängeln: Keine transparente Fallzahlberechnung auf der Basis der erwarteten Therapieergebnisse; außer dem durchschnittlichen Alter und ausgewählten Laborparametern keine Angaben zur möglicherweise therapierelevanten Patientenstruktur der Gruppen, keine konsequente Randomisation durch Ersatz von 3 Drop Outs durch „neue“ Patienten. Keine Verblindung und keine Schein-Apherese (sham procedure). Der „Therapieerfolg“ war nur kurzfristig (während und unmittelbar nach der Behandlung), im Follow-up war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht mehr signifikant. Insgesamt ist der Beobachtungszeitraum erheblich zu kurz.</p> <p>Die Auswertung der Untergruppen erscheint bei vorher nicht festgelegten Bedingungen und geringer Gruppenstärken nicht sinnvoll. Die Grundpopulation ist insgesamt schlecht definiert und sehr heterogen (Ausgangsvisus 0,1 bis1).</p> <p>Die Verfasser sind sich bewusst, dass die Daten keine ausreichende Information für eine nachhaltige Wirksamkeit der Membran-Differentialfiltration geben können: „We are aware that the data of this trial do not provide sufficient information on the long term effect of membrane differential filtration. However, this study was designed only to give a qualitative answer to the feasibility and usefulness of plasma differential separation.“ Dem schließen sich die Auswerter an.</p> |
|--|--|

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | A Double masked, Three-arm, Randomized Pilot Study Comparing the Safety and Efficacy of Rheopheresis Using Membrane Differential Filtration to Sham Apheresis and No-Treatment Controls for the Treatment of Age-related Macular Degeneration (Utah-Studie) (http://www.occulogix.com http://www.laretina.com/new_amd_study.html) Ergebnisse der Pilotstudie im Internet auf der Homepage von Occulogix und als Studienprotokoll v. 30.12.1997 vorliegend, noch nicht publiziert (Stand: Februar 2002) und Swartz M, Rabetoy G: Treatment of non-exsudative age-related macular degeneration using membrane differential filtration apheresis. Abstract NO. 1694 in Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1999; 40(4), S. 319 |
| Studientyp nach Durchsicht | Dreiarmige prospektive RCT, in zwei Armen doppelmaskiert |
| Fragestellung/ Indikation | - Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit der Rheopherese-Behandlung mit dem Rheofilter MDF-System bei Patienten mit trockener Form der AMD als Pilotstudie zur MIRA-1-Studie - Kann die Rheopherese die „Sehkraft verbessern“? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 30 Patienten mit jeweils 10 in der Therapie-, Schein-Apherese- und Kontrollgruppe. <i>Einschlusskriterien:</i> Alter 50-84 Jahre, nicht exsudative trockene AMD mit > 10 großen weichen Drusen > 63 µm innerhalb 3000 µm der Fovea mit klinischer Untersuchung, Retinaangiographie und Fundusphotographie dokumentiert, Sehschärfe (EDTRS) zwischen 20/100 und 20/40 (in 1 oder zwei Augen?); 2 von 3 Parametern erhöht: Gesamt-Cholesterin > 200 mg/dl Gesamt-Fibrinogen mindestens 300 mg/dl, gesamt-Serum-IgA mind. 200 mg/dl; höchstens 75% im VFQ-25-Score; außerdem eine Reihe von ophthalmologischen und internistischen <i>Ausschlusskriterien:</i> andere Augenerkrankungen, Infektionen, Hypertonie... |
| Intervention | 10 Apherese-Behandlungen mit Rheofilter MDF-System über 16 Wochen |
| Vergleichsintervention | - 10 Behandlungen mit extrakorporaler Zirkulation ohne Apherese, „Schein-Apherese“) - Keine Behandlung |
| Verblindung | In Therapie- und sham-Gruppe Doppelverblindung, in Kontrollgruppe ohne Therapie einfache Verblindung (Visusmessung) |
| Randomisation | Ja, ohne Verfahrensbeschreibung |
| Outcomes | Definition der „strikten Visusverbesserung“: Verbesserung bei 3 von 4 Parametern: 1. > 2,5 Linien Verbesserung auf EDTRS im Studienauge 2. > 2,5 Linien Verbesserung auf EDTRS in beiden Augen 3. > 20% Verbesserung im PVSRT in mindestens einem Auge 4. > 20% Verbesserung im VF-14-Lebensqualitäts-Fragebogen |
| Follow up | Outcome-Messung 2 Wochen nach der 10. Behandlung, Follow-up (EDTRS-Messung) in Woche 27 und nach 1 Jahr |
| Drop Outs | Keine beschrieben |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Lediglich prozentuale Auswertung und p-Werte ohne Erläuterung |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | formal I |
| Ergebnisse | Evaluation 2 Wochen nach letzter Behandlung: Bei 35% (7/20) der Augen in der Therapiegruppe gab es eine Visusverbesserung von mindestens 2,5 Linien (EDTRS) im Vergleich zu je 15% (3/20) in der Schein-Apherese- und der Kontrollgruppe. Eine „strikte Visusverbesserung“ (Def. siehe Outcomes) trat bei 10% (3/30) aller Patienten auf, alle drei waren in der Rheopheresegruppe. Die durchschnittliche Visusänderung (beide Augen: n=20 pro Gruppe) war in der Therapiegruppe +1,8 ETDRS-Linien, in der Schein-Apherese- |

| | |
|--|--|
| | <p>Gruppe +1,2 Linien und ohne Behandlung +0,5 Linien (p-Wert für den Behandlungseffekt: $p=0,058$).</p> <p>Die durchschnittliche Visusänderung (nur betroffenes Studien-Augen: $n=10$ pro Gruppe) war in der Therapiegruppe +1,5 ETDRS-Linien, in der Schein-Aphrese-Gruppe +2,1 Linien und ohne Behandlung +0,7 Linien (p-Wert für den Behandlungseffekt: $p=0,27$).</p> <p>Im Follow-up (12 Monate nach Baseline, 9 Monate nach letzter Therapie): Die durchschnittliche Visusänderung (beide Augen: $n=20$ pro Gruppe) war in der Therapiegruppe +0,7 ETDRS-Linien, in der Schein-Aphrese-Gruppe +0,6 Linien und ohne Behandlung +0,4 Linien (p-Wert für den Behandlungseffekt: $p=0,75$).</p> <p>Es bestand eine positive Korrelation zwischen Visusverbesserung und dem Ausmaß der erhöhten Gesamtcholesterin-, HDL-Cholesterin-, IgA- und Fibrinogenwerte. Bei allen 3 Patienten der Therapiegruppe, deren Visus sich nach den strikten Kriterien verbesserte, waren alle 4 genannten Laborparameter erhöht.</p> |
| Fazit der Verfasser | <p>Membran-Differential-Filtration ist eine vielversprechende Behandlung für ausgewählte Patienten mit trockener AMD und Erhöhung bestimmter rheologischer Marker. Eine größere multizentrische Studie ist in Planung.</p> |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Die Studie zeigt die Machbarkeit und die Notwendigkeit der Schein-Aphere- und der Verblindung in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit der Aphere- Die Evaluation 2 Wochen nach der letzten Apherebehandlung erscheint als hauptsächliches Outcome-Kriterium nicht geeignet.</p> <p>Aufgrund des Pilotcharakters und der geringen Gruppengrößen keine valide Aussage zur Wirksamkeit möglich. Das Fazit der Verfasser ist insbesondere deshalb nicht nachvollziehbar, da schon nach 1 Jahr nur geringe Visusverbesserungen in allen 3 Gruppen in vergleichbarer Höhe erkennbar waren.</p> |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Boyer, D.S. Summary of long-term interim results of MIRA-I trial : Comparison of Rheopheresis Blood Filtration vs. Placebo Control for the treatment of dry AMD. <i>Retina Subspecialty Day</i> New Orleans 09.-10.11.2001 |
| Studientyp nach Durchsicht | Vorläufige Ergebnisse einer prospektiven randomisierten klinischen Studie, bisher ausschließlich in einem Konferenzband dargestellt, keine Veröffentlichung in anerkannter Zeitschrift |
| Fragestellung/ Indikation | Vergleich der Rheopherese-Behandlung mit Placebo-Behandlung bei 150 Patienten mit einem Spätstadium der trockenen Form einer AMD, die gleichzeitig einen erhöhten Serumspiegel ausgewählter hämorrhologisch relevanter Makromoleküle aufweisen |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | Vorläufige Ergebnisse bei 43 Patienten von insgesamt 150 geplanten. Randomisierung im 2:1-Verhältnis in Behandlungs- und Kontrollgruppe. Die Zahl der Patienten unter den 43 ausgewerteten, die sich in der Therapie- und der Kontrollgruppe befanden, geht nicht hervor. <i>Einschlusskriterien:</i> Alter zwischen 50 und 85, nicht exsudative trockene AMD mit > 10 großen weichen Drusen > 63 µm innerhalb 3000 µm die Fovea, ohne Neovaskularisationen, Sehschärfe zwischen 20/125 und 20/32 in mindestens einem Auge; 2 von 3 Parametern erhöht: Gesamt-Cholesterin > 200 mg/dl Gesamt-Fibrinogen mindestens 300 mg/dl, Gesamt-Serum-IgA mind. 200 mg/dl <i>Ausschlusskriterien:</i> Nicht erwähnt |
| Intervention | (n=28) 8 Apherese-Behandlungen mit Rheofilter MDF-System über 10 Wochen |
| Vergleichsintervention | (n=15) 8 Behandlungen mit extrakorporaler Zirkulation ohne Apherese („Schein-Apherese“) |
| Verblindung | Doppelblind |
| Randomisation | Randomisation mittels Zufallszahlen in verschlossenem Umschlag |
| Outcomes | Primärer Outcome-Parameter war die bestmöglich korrigierte Sehschärfe 3, 6, 9 und 12 Monate nach Baseline, gemessen mit EDTRS-Tafeln und angegeben in der Einheit logMAR. Veränderungen einer Linie auf der EDTRS-Tafel entspricht 0.1 logMAR. |
| Follow up | 12 Monate nach Einschluss |
| Drop Outs | Nicht erwähnt |
| Statistische Auswertung | Nicht näher definiert: gemischte Modelle mit unstrukturierten Kovariaten und Berechnung der p-Werte für Gruppeneffekte und Zeiteffekte |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | formal I |
| Ergebnisse | Ergebnisse für Patienten, bei denen eine Auge randomisiert wurde, wenn beide Augen die Einschlusskriterien erfüllten: - Der durchschnittliche Unterschied im Visus zwischen den Patienten in der Therapie- und der Kontrollgruppe beträgt zum Zeitpunkt 12 Monate nach Baseline 1,6 Linien zugunsten der Therapiegruppe - In einem Gruppen-Effekt-Modell, in dem das Ausmaß der Unterschiede zwischen den Visusänderungen der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe über alle 4 Messzeitpunkte (3, 6, 9 und 12 Monate nach Baseline) verglichen wurde, wird ein p-Wert von 0,0011 angegeben. - Die Variabilität der Visusunterschiede zwischen Therapie- und Kontrollgruppe unterscheidet sich nicht signifikant im Verlauf der Nachbeobachtungszeit |
| Fazit der Verfasser | - Der therapeutische Nutzen der Rheopherese-Behandlung ist für alle Untergruppen der eingeschlossenen Patienten im Vergleich zur Placebo-Behandlung signifikant und über 1 Jahr stabil |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Der Studie liegen klare und enge Einschlusskriterien zugrunde: - Lediglich Patienten mit trockener Form einer AMD ohne Neovaskularisationen <i>und</i> mit Erhöhung hämorrhologisch relevanter Makromoleküle Es handelt sich um eine Interims-Analyse mit geringer Patientenzahl. Die Beobachtungszeit von 12 Monaten nach Therapiebeginn (9 Monate |

| | |
|--|--|
| | <p>nach Abschluss der Therapie) erscheint kurz. Das vorher festgelegte Kriterium der klinischen Wirksamkeit ($\geq 2,5$ ETDRS-Linienerbesserung) wurde im Durchschnitt nicht und nur von 20% (5 Pat.) der Therapie- vs. 9,1% (1 Pat.) der Placeboteilnehmer erreicht. Die Signifikanz wird tendenziell ($p=0,0011$) überschätzt, da die Therapieeffekte in der Apheresegruppe unmittelbar nach Apherese gemessen wurden und daher immer stärker sind als in der Nachbeobachtungszeit.</p> <p>Diese vorläufigen Ergebnisse können noch keine Grundlage für eine Wirksamkeitsbeurteilung sein.</p> |
|--|--|

32.9. Endokrine Orbitopathie

Übersicht

| | |
|---|--|
| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
| | <u>Übersichtsarbeit und Primärstudien zur endokrinen Orbitopathie</u> |
| verschickt zur 46. Sitzung | L. Bartalena, C. Marcocci, and A. Pinchera. Treating severe Graves' ophthalmopathy. <i>Baillieres Clin.Endocrinol.Metab</i> 11 (3):521-536, 1997. |
| verschickt zur 46. Sitzung | G. Berlin, H. Hjelm, G. Lieden, and L. Tegler. Plasma exchange in endocrine ophthalmopathy. <i>J.Clin.Apheresis</i> . 5 (4):192-196, 1990. |
| verschickt zur 46. Sitzung | K. Derfler, W. Druml, and M. Velikay. In: Klinische Immunadsorption; Eine aktuelle Standortbestimmung, edited by R. Brunkhorst, K. M. Koch, and R. Koll, Stuttgart:Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1999, |
| verschickt zur 46. Sitzung | D. Glinoeer, J. Etienne-Decerf, M. Schrooyen, G. Sand, P. Hoyoux, P. Mahieu, and R. Winand. Beneficial effects of intensive plasma exchange followed by immunosuppressive therapy in severe Graves' ophthalmopathy. <i>Metab Pediatr.Syst.Ophthalmol</i> . 11 (3):133-140, 1986. |
| verschickt zur 46. Sitzung | D. Glinoeer, J. Etienne-Decerf, M. Schrooyen, G. Sand, P. Hoyoux, P. Mahieu, and R. Winand. Beneficial effects of intensive plasma exchange followed by immunosuppressive therapy in severe Graves' ophthalmopathy. <i>Acta Endocrinol.(Copenh)</i> 111 (1):30-38, 1986. |
| verschickt zur 46. Sitzung | H. Prophet, G. B. Matic, R. E. Winkler, M. Tiess, J. M. Schneidewind, G. Hebestreit, A. Michelsen, and W. Ramlow. Two cases of refractory endocrine ophthalmopathy successfully treated with extracorporeal immunoabsorption. <i>Ther.Apher</i> . 5 (2):142-146, 2001. |
| verschickt zur 46. Sitzung | C. C. Zielinski, M. Weissel, C. Muller, P. Till, and R. Hofer. Long-term follow-up of patients with Graves' orbitopathy treated by plasmapheresis and immunosuppression. <i>Dev.Ophthalmol</i> . 20:130-138, 1989. |
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| | Keine |
| c) Gutachten und Stellungnahmen | |
| Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt: | |
| verschickt zur 46. Sitzung | Deutsches Hämaferesezentrum, Prof. Borberg, Köln |
| verschickt zur 46. Sitzung | Prof. Vetter, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn |

Kommentierte Literaturliste zur endokrinen Orbitopathie

1. Ocular manifestations of Graves' disease. J R Soc Med 1985; 78(5):416-417.
Kommentar: Übersichtsartikel zur endokrinen Orbitopathie
2. [Symposium: New therapeutic perspectives: autoimmunity in endocrinology]. Ann Endocrinol (Paris) 1985; 46(4-5):343-345.
Kommentar: Symposiumsbericht mit Übersicht über therapeutische Optionen bei Autoimmunerkrankungen in der Endokrinologie
3. Atabay C, Schrooyen M, Zhang ZG, Salvi M, Glinoe D, Wall JR. Use of eye muscle antibody measurements to monitor response to plasmapheresis in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. J Endocrinol Invest 1993; 16(9):669-674.
Kommentar: Fallserie (n=5) mit Messung definierter Antikörper und klinischer Korrelation nach Plasmapherese bei schwerer endokriner Ophthalmopathie. Das Patientengut ist ein Teil der Studienpatienten von Glinoe D et al. 1986c
4. Atkinson S, Holcombe M, Kendall-Taylor P. Ophthalmopathic immunoglobulin in patients with Graves' ophthalmopathy. Lancet 1984; 2(8399):374-376.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur endokrinen Orbitopathie
5. Bahn RS, Gorman CA. Choice of therapy and criteria for assessing treatment outcome in thyroid-associated ophthalmopathy. Endocrinol Metab Clin North Am 1987; 16(2):391-407.
Kommentar: Übersichtsarbeit
6. Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med 1993; 329(20):1468-1475.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur endokrinen Orbitopathie
7. Bankhurst AD, Carlow TJ, Reidy RW. Exophthalmos in systemic lupus erythematosus. Ann Ophthalmol 1984; 16(7):669-671.
Kommentar: Übersichtsarbeit
8. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. J Clin Endocrinol Metab 1983; 56(6):1139-1144.
Kommentar: Diagnostik der Orbitopathie
9. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Treating severe Graves' ophthalmopathy. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1997; 11(3):521-536.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Plasmapherese wird erwähnt
10. Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. Am J Ophthalmol 1995; 119(6):792-795.
Kommentar: Diagnostik der Orbitopathie
11. Ben Abdallah N, Ennouri A, Ben Ayed H. [Treatment of Basedow's exophthalmos]. Tunis Med 1990; 68(6-7):407-410.
Kommentar: Übersichtsarbeit
12. Berlin G, Hjelm H, Lieden G, Tegler L. Plasma exchange in endocrine ophthalmopathy. J Clin Apheresis 1990; 5(4):192-196.
Kommentar: Fallserie zum Plasmaaustausch bei endokriner Orbitopathie (n=12)
13. Beycot M, Tremisi P, Madec AM, Orgiazzi J, Mornex R. [Basedow's ophthalmopathy. Failure of treatment with plasma exchange and azathioprine]. Presse Med 1984; 13(18):1153-1154.
Kommentar: Fallbericht
14. BVMed. Die Therapeutische Apherese - der Einsatz innovativer extrakorporaler Therapieverfahren. 2001. Ref Type: Generic
Kommentar: Informationsblatt des BVMed
15. Campion EW. Desperate diseases and plasmapheresis. N Engl J Med 1992; 326(21):1425-1427.
Kommentar: Übersicht
16. Casis FC, Perez JB. Leukocytoclastic vasculitis: a rare manifestation of propylthiouracil allergy. Endocr Pract 2000; 6(4):329-332.
Kommentar: Einzelfallbericht, Morbus Basedow lediglich erwähnt
17. Chiampo L. [Basedow's disease: surgery, the choice treatment]. Minerva Endocrinol 1987; 12(1):49-53.
Kommentar: Übersichtsarbeit

18. Danczig A, Kadar J, Konrady A, Boross J, Besznyak I. [Preoperative treatment of thyrotoxic crisis by intensive mechanical plasmapheresis]. *Orv Hetil* 1986; 127(45):2757-2759.
Kommentar: Fallbericht
19. Dandona P, Marshall NJ, Bidey SP, Nathan A, Havard CW. Successful treatment of exophthalmos and pretibial myxoedema with plasmapheresis. *Br Med J* 1979; 1(6160):374-376.
Kommentar: Fallbericht, erster Bericht zur Verwendung der Plasmapherese bei malignem Exophthalmus
20. Dandona P, Marshall N, Bidey S, Nathan AW, Havard CW. Exophthalmos and pretibial myxoedema not responding to plasmapheresis. *Br Med J* 1979; 2(6191):667-668.
Kommentar: Fallbericht
21. De Baets MH. Autoimmune diseases against cell surface receptors: myasthenia gravis, a prototype anti-receptor disease. *Neth J Med* 1994; 45(6):294-301.
Kommentar: Übersichtsartikel, Morbus Basedow lediglich erwähnt
22. De Rosa G, Menichella G, Della S, Rossi PL, Testa A, Pierelli L et al. Plasma exchange in Graves' ophthalmopathy. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:321-325.
Kommentar: Übersichtsarbeit
23. Derfler K, et al. Klinische Erfahrung mit der IgG Immunoabsorption beim malignen Exophthalmus, Vortrag auf der Symposium der MHH Klinische Immunoabsorption. 1-3-1997.
Ref Type: Generic
Kommentar: Fallserie zur Immunoabsorption bei endokriner Orbitopathie (n=7)
24. Fells P. Systemic management of dysthyroid ophthalmopathy. *Eye* 1988; 2 (Pt 2):198-200.
Kommentar: Übersichtsarbeit
25. Glinier D, Gaham N, Sand G, Libert J, Grivegne A, Badjou R et al. [Use of plasmapheresis in a case of Graves' disease with malignant ophthalmopathy (author's transl)]. *Ann Endocrinol (Paris)* 1981; 42(6):545-546.
Kommentar: Fallbericht
26. Glinier D. [Treatment of severe exophthalmia using intensive plasma exchange]. *Rev Med Brux* 1986; 7(6):379-380.
Kommentar: Übersichtsarbeit
27. Glinier D, Etienne-Decerf J, Schrooyen M, Sand G, Hoyoux P, Mahieu P et al. Beneficial effects of intensive plasma exchange followed by immunosuppressive therapy in severe Graves' ophthalmopathy. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1986; 11(3):133-140.
Kommentar: Studie (n=9) zur Wirksamkeit der Plasmapherese in Kombination mit Immunsuppression bei schwerer endokriner Ophthalmopathie
28. Glinier D, Etienne-Decerf J, Schrooyen M, Sand G, Hoyoux P, Mahieu P et al. Beneficial effects of intensive plasma exchange followed by immunosuppressive therapy in severe Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 111(1):30-38.
Kommentar: Fallserie (n=9)
29. Glinier D, Schrooyen M. Plasma exchange therapy for severe Graves' ophthalmopathy. *Horm Res* 1987; 26(1-4):184-189.
Kommentar: Fallserie (n=11 Patienten)
30. Glinier D. [The medical treatment of endocrine exophthalmos]. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1988; 226:59-64.
Kommentar: Übersichtsarbeit
31. Glinier D, Schrooyen M, Winand R. Plasma exchange therapy for severe Graves' ophthalmopathy. *Dev Ophthalmol* 1989; 20:91-93.
Kommentar: Übersichtsarbeit
32. Glinier D. The role of plasmapheresis in Graves' ophthalmopathy. *Exp Clin Endocrinol* 1991; 97(2-3):328-331.
Kommentar: Übersichtsarbeit
33. Guillevin L, Krivitzky A, Rouby JJ, Guesde D, Bletry O, Langlois P et al. [Fatal polyarteritis nodosa following Graves' disease (author's transl)]. *Sem Hop* 1980; 56(45-46):1877-1878.
Kommentar: Fallbericht
34. Henderson JW. *Orbital Tumors*. 3 ed. New York: Raven press, 2002.
Kommentar: Lehrbuch
35. Hessemer T, Kolling GH. [A new method for measuring exophthalmos. The slit lamp exophthalmometer]. *Ophthalmologie* 1994; 91(1):36-40.
Kommentar: Diagnostik der Orbitopathie

36. Hugon S, Pierrot M, Blaise M, Gabry AL, Cupa M. [Anesthesia in surgery of Basedow's disease]. *Cah Anesthesiol* 1984; 32(2):107-111.
Kommentar: Fallserie
37. Izumi M, Nagataki S. [New therapeutic manual of malignant exophthalmos]. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1991; 67 Suppl 1:112-120.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Artikel in Japanisch
38. Joachim M, Andris C, Duchesne B. [Pharma-clinics. How I treat ... thyroid ophthalmopathy]. *Rev Med Liege* 1996; 51(7):449-452.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Plasmapherese erwähnt
39. Kahaly G, Beyer J. Immunosuppressant therapy of thyroid eye disease. *Klin Wochenschr* 1988; 66(21):1049-1059.
Kommentar: Übersichtsarbeit
40. Kahaly G, Moncayo R, Stover C, Beyer J. Relationship of eye muscle antibodies with HLA phenotypes and thyroid-stimulating immunoglobulins in endocrine orbitopathy. *Res Exp Med (Berl)* 1991; 191(2):137-144.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur endokrinen Orbitopathie
41. Kalmann R, Mourits MP. Prevalence and management of elevated intraocular pressure in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(7):754-757.
Kommentar: Epidemiologische Arbeit zum M. Basedow
42. Kariakin AM, Kucher VV, Kirienko IV. [The pathogenetic and clinical grounds for the advantages of non-drug procedures in the preoperative preparation of patients with diffuse toxic goiter]. *Vestn Khir Im II Grek* 1992; 148(5):216-220.
Kommentar: Retrospektive Auswertung einer Fallserie von Patienten mit operierter diffuser Struma, teilweise präoperativ behandelt mit Plasmapherese
43. Kasprisin DO, Strauss RG, Ciavarella D, Gilcher RO, Kiprovd DD, Klein HG et al. Management of metabolic and miscellaneous disorders. *J Clin Apheresis* 1993; 8(4):231-241.
Kommentar: Übersichtsarbeit
44. Kawasaki Y, Suzuki J, Sike T, Isome M, Nozawa R, Suzuki S et al. [A pediatric case of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic (ANCA)-related crescentic glomerulonephritis associated with propylthiouracil treatment for Graves' disease]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1998; 40(8):612-617.
Kommentar: Einzelfallbericht und Literaturübersicht zur Behandlung der MPU-ANCA-Glomerulonephritis
45. Kelly W, Longson D, Smithard D, Fawcitt R, Wensley R, Noble J et al. An evaluation of plasma exchange for Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 18(5):485-493.
Kommentar: Unkontrollierte Klinische Studie (n=18)
46. Kendler DL, Lippa J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(2):197-201.
Kommentar: Übersichtsarbeit zum M. Basedow
47. Khalid BA, Ng ML. Thyroid eye disease—medical or surgical therapy? *Ann Acad Med Singapore* 1991; 20(2):273-276.
Kommentar: Übersichtsarbeit
48. Kishino B, Kikkawa T, Fushimi H. [Clinical study on therapeutic plasmapheresis --mechanism of its efficacy, indications, and the clinical application. j. Endocrine diseases]. *Nippon Rinsho* 1984; 42(8):1905-1907.
Kommentar: Klinische Studie ?, Artikel in Japanisch
49. Kitamura Y, Yoshida T, Tsusaka N, Akizuki M, Handa M, Ikeda Y et al. [Case of EMO syndrome treated with plasma exchange]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1994; 83(2):308-310.
Kommentar: Fallbericht
50. Kriss JP. Treatment of exophthalmos and pretibial myxoedema with plasmapheresis. *Br Med J* 1979; 1(6171):1149-1150.
Kommentar: Übersichtsarbeit
51. Kumazawa K, Sobue G, Okamoto H, Yuasa K, Mitsuma T. [Two cases of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) associated with Graves' disease]. *Rinsho Shinkeigaku* 1991; 31(7):768-771.
Kommentar: Fallbericht, ein Patient mit Plasmapheresebehandlung bei demyelinisierender Polyradikuloneuropathie in Verbindung mit M. Basedow
52. Kuzuya N, DeGroot LJ. Effect of plasmapheresis and steroid treatment on thyrotropin binding inhibitory immunoglobulins in a patient with exophthalmos and a patient with pretibial myxedema. *J Endocrinol Invest* 1982; 5(6):373-378.
Kommentar: Fallbericht zur Plasmapherese und Immunsuppression bei M. Basedow

53. Le Jeune C, Roujansky C, Barrande G, Hugues FC. [Ocular involvement in Basedow disease. Therapeutic strategy]. *Ann Med Interne (Paris)* 1996; 147(2):93-98.
Kommentar: Übersichtsarbeit
54. Lecomte P, Labussiere AS, Nduwayo L, Osorio-Salazar C, Lasfargues G, Diot E et al. Experience with immunoglobulins in thyroid autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14 Suppl 15:S103-S107.
Kommentar: Übersichtsarbeit
55. Leone CR, Jr. The management of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmology* 1984; 91(7):770-779.
Kommentar: Konsekutive Fallserie, Apherese nicht erwähnt
56. Lewis RA, Slater N, Croft DN. Exophthalmos and pretibial myxoedema not responding to plasmapheresis. *Br Med J* 1979; 2(6186):390-391.
Kommentar: Fallbericht
57. Ludgate M, Crisp M, Lane C, Costagliola S, Vassart G, Weetman A et al. The thyrotropin receptor in thyroid eye disease. *Thyroid* 1998; 8(5):411-413.
Kommentar: Zur Pathophysiologie der endokrinen Orbitopathie
58. Montini M, Nosari I, Bellavita PM, Pagani G. Plasmapheresis treatment of exophthalmos: benefits and hazards. *Int J Artif Organs* 1983; 6(3):157.
Kommentar: Übersichtsarbeit
59. Mori T, Tanaka K, Akamizu T, Yokota T, Ishii H, Nakamura H et al. Changes in thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin (TBII) concentration before and after various treatments in a patient with infiltrative Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol Jpn* 1985; 32(2):327-336.
Kommentar: Fallbericht
60. Morosini PP, Salvi A, Marchegiani G, Maniscalco L. [Immunologic aspects of Graves' ophthalmopathy. Therapeutic role of plasma exchange]. *Minerva Endocrinol* 1984; 9(1):25-30.
Kommentar: Übersichtsarbeit
61. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der GR. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989; 73(8):639-644.
Kommentar: Arbeit zu Ophthalmopathie-Kriterien
62. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47(1):9-14.
Kommentar: Arbeit zu Ophthalmopathie-Kriterien
63. Musch W. [Graves-Basedow ophthalmopathy]. *Rev Med Brux* 2001; 22(3):A182-A183.
Kommentar: Übersichtsarbeit zum Krankheitsbild
64. Nanu A, Sood SK. Plasmapheresis in pediatric practice. *Indian J Pediatr* 1983; 50(403):105-111.
Kommentar: Übersichtsarbeit
65. Neimark II. [Surgical treatment of thyrotoxic goiter]. *Vestn Khir Im I I Grek* 1983; 131(8):104-108.
Kommentar: Fallserie
66. Neimark II, Antonovich I. [Effect of plasmapheresis on myocardial functional activity and blood circulation in the thyroid in thyrotoxicosis patients]. *Probl Endocrinol (Mosk)* 1984; 30(4):18-21.
Kommentar: Fallserie der Plasmapherese bei Thyreotoxikose
67. Neimark II, Katsevman AE, Dudarev VA, Slukhai I. [Use of plasmapheresis for the preoperative preparation of toxic goiter patients]. *Vestn Khir Im I I Grek* 1985; 134(4):106-110.
Kommentar: Fallserie, endokrine Orbitopathie nicht explizit berücksichtigt
68. Neimark II, Dudarev VA. [Preoperative preparation with plasmapheresis of patients with diffuse toxic goiter and intolerance to antithyroid drugs]. *Probl Endocrinol (Mosk)* 1986; 32(3):24-27.
Kommentar: Retrospektive Fallauswertung, endokrine Orbitopathie nicht ausdrücklich berücksichtigt
69. Neimark MI, Merkulov IV. [The choice of a program of discrete plasmapheresis in the preoperative preparation of patients with diffuse toxic goiter]. *Anesteziol Reanimatol* 1990;(5):62-65.
Kommentar: Klinische Studie, endokrine Orbitopathie nicht erwähnt
70. Paulus WM, Brandt T, Kuhne D, Leopold HC, Mobius E. [Therapy of orbital and retroorbital space occupying processes with optic nerve compression]. *Nervenarzt* 1985; 56(10):519-534.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese nicht berücksichtigt
71. Petranyi GG, Hollan RS. Joint report from "HLA-DR Intertransplant Workshop 79". *Tissue Antigens* 1980; 16(1):1-22.
Kommentar: Kongressbericht

72. Pfannenstiel P, Utech C, Wulle KG. [Therapy of endocrine ophthalmopathy]. Dtsch Med Wochenschr 1986; 111(35):1331-1333.
Kommentar: Übersicht
73. Pilarska K, Syrenicz A. [Successful treatment by plasmapheresis of progressive edematous-infiltrative ophthalmopathy after corticotherapy failure]. Pol Tyg Lek 1987; 42(39):1230-1231.
Kommentar: Fallbericht, Artikel in Polnisch
74. Pilarska K, Czekalski S, Syrenicz A, Andrzejewska W, Krzystolik Z, Przerwa D et al. [Step-by-step treatment of progressive edematous-infiltrative ophthalmopathy in Graves' disease. Results of the treatment by plasmapheresis (stage II) and cobalt teletherapy of orbital tissues (stage III)]. Endokrynol Pol 1988; 39(5):237-244.
Kommentar: Bericht einer Fallserie, Artikel in Polnisch
75. Pilarska K, Czekalski S, Syrenicz A, Andrzejewska W, Krzystolik Z, Przerwa D. [Analysis of early and late results of progressive Graves-Basedow ophthalmopathy treatment with different methods]. Pol Tyg Lek 1992; 47(44-45):1000-1003.
Kommentar: Fallserie zur Therapie der endokrinen Ophthalmopathie, davon 7 Patienten mit Plasmapherese, Artikel in Polnisch
76. Pilarska K, Czekalski S, Syrenicz A, Andrzejewska W, Ciechanowicz A, Krzystolik Z. [Individual choice of treatment in patients with progressive infiltrative ophthalmopathy in Graves-Basedow disease]. Pol Tyg Lek 1993; 48(27-28):609-611.
Kommentar: Übersichtsarbeit zu therapeutischen Optionen bei endokriner Ophthalmopathie, Plasmapherese erwähnt, Artikel in Polnisch
77. Pinsard D, Chadenas D, Pierre D, Walle T, Aumaitre J. [Plasma exchange and hyperthyroidism. Current indications]. Ann Endocrinol (Paris) 1985; 46(2):89-98.
Kommentar: Übersicht
78. Prophet H, Matic GB, Winkler RE, Tiess M, Schneidewind JM, Hebestreit G et al. Two cases of refractory endocrine ophthalmopathy successfully treated with extracorporeal immunoadsorption. Ther Apher 2001; 5(2):142-146.
Kommentar: Fallbericht
79. Prummel MF, Wiersinga WM. Immunomodulatory treatment of Graves' ophthalmopathy. Thyroid 1998; 8(6):545-548.
Kommentar: Übersichtsarbeit
80. Quietzsch D, Liebert A, Zimmermann S. [Plasma exchange therapy (plasmapheresis/plasmafiltration). II. Indications and complications]. Z Gesamte Inn Med 1984; 39(20):493-500.
Kommentar: Übersichtsarbeit
81. Sawers JS, Irvine WJ, Toft AD, Urbaniak SJ, Donaldson AA. Plasma exchange in conjunction with immunosuppressive drug therapy in the treatment of endocrine exophthalmos. J Clin Lab Immunol 1981; 6(3):245-250.
Kommentar: Unkontrollierte Fallserie
82. Schaaf L, Greschner M, Paschke R, Kusterer K, Teuber J, Huck K et al. Thyrotoxic crisis in Graves' disease: indication for immediate surgery. Klin Wochenschr 1990; 68(21):1037-1041.
Kommentar: Übersichtsarbeit
83. Scherthaner G. [Plasmapheresis --an enrichment in the therapy of autoimmune endocrinopathies?]. Dtsch Med Wochenschr 1984; 109(41):1571-1574.
Kommentar: Übersichtsarbeit
84. Seya A, Terano T, Hattori Y, Tomizuka T, Morio H, Kino T et al. Malignant exophthalmos associated with multiple myeloma. Intern Med 1993; 32(11):875-878.
Kommentar: Einzelfallbericht zur Therapie des malignen Exophthalmus auf der Basis eines multiplen Myoms mit Plasmapherese
85. Tan KC, Shiu SW, Kung AW. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hyper- and hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(1):140-143.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie des Hypo- und Hyperthyreoidismus ohne klinische Outcomes
86. Van Dyk HJ. Orbital Graves' disease. A modification of the "NO SPECS" classification. Ophthalmology 1981; 88(6):479-483.
Kommentar: Diagnostik der Orbitopathie
87. Winand R, Cornet G, Etienne-Decerf J, Wadeleux P, Mahieu P. [The treatment of endocrine exophthalmos]. Rev Med Liege 1988; 43(10):385-388.
Kommentar: Übersichtsarbeit

88. Winand RJ, Cornet G, Etienne-Decerf J, Wadeleux P, Glinoeer D. Original acquisition in the pathogenesis and the treatment of endocrine ophthalmopathy. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1988; 11(3):126-132.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie der endokrinen Orbitopathie ohne relevante klinische Putcomes
89. Yamamoto K, Hirose M, Masuno M, Saito K, Sakamoto Y, Kuzuya T et al. [Treatment of malignant exophthalmos with plasmapheresis]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1982; 71(7):967-971.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Artikel in Japanisch
90. Yamamoto K, Saito K, Takai T, Yoshida S. Treatment of Graves' ophthalmopathy by steroid therapy, orbital radiation therapy, plasmapheresis and thyroxine replacement. *Endocrinol Jpn* 1982; 29(4):495-501.
Kommentar: Unkontrollierte Fallserie (n=13)
91. Yamamoto K, Saito K, Takai T, Yoshida S. Diagnosis of exophthalmos using orbital ultrasonography and treatment of malignant exophthalmos with steroid therapy, orbital radiation therapy, and plasmapheresis. *Prog Clin Biol Res* 1983; 116:189-205.
Kommentar: Unkontrollierte Diagnostik-Studie
92. Yanagisawa K. [A case of IgG multiple myeloma showed a hyperviscosity syndrome after operation for prostatic hypertrophy and associated with left exophthalmus (author's trans)]. *Rinsho Ketsueki* 1982; 23(1):68-75.
Kommentar: Fallbericht, Artikel in Japanisch
93. Zgliczynski S, Gorowski T, Jastrzebska H, Janik J, Machnicka J, Ulkowski M et al. [Treatment of the malignant phase of infiltrative-edematous exophthalmos in Graves-Basedow disease]. *Pol Tyg Lek* 1984; 39(29-30):981-986.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Artikel in Polnisch
94. Zgliczynski S, Jastrzebska H, Gorowski T, Janik J, Kus J, Hliniak A et al. [Results of 3-stage treatment: (I) corticotherapy, (II) linear acceleration and (III) orbital decompression in 206 patients with malignant Graves ophthalmopathy]. *Endokrynol Pol* 1992; 43(3):274-286.
Kommentar: Retrospektive Auswertung einer Fallserie zur Wirksamkeit von Therapieverfahren bei malignem Exophthalmus
95. Zielinski CC, Weissel M, Muller C, Till P, Hofer R. Long-term follow-up of patients with Graves' orbitopathy treated by plasmapheresis and immunosuppression. *Dev Ophthalmol* 1989; 20:130-138.
Kommentar: Follow-up-Studie, Plasmapherese

Einzelauswertungen

Die Ergebnisse der Einzelauswertungen sind in Kapitel 9 wiedergegeben.

32.10. Diabetische Retinopathie

Übersicht

| | |
|---|---|
| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
| verschickt zur 46. Sitzung | <u>Primärstudien zur diabetischen Retinopathie</u> C. Luke, R.A. Widder, F. Soudavar, P. Walter, R. Brunner, H. Borberg. Improvement of macular function by membrane differential filtration in diabetic retinopathy. J Clin Apheresis 2001; 16(1):23-28. |
| verschickt zur 46. Sitzung | R.A. Widder, R. Brunner, P. Walter, C. Luke, K.U. Bartz-Schmidt, K. Heimann et al. Improvement of visual acuity in patients suffering from diabetic retinopathy after membrane differential filtration: a pilot study. Transfus Sci 1999; 21(3):201-206. |
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| verschickt zur 46. Sitzung | DDG, H. P. Hammes, B. Bertram, N. Bornfeld, and et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. 2000. |
| c) Gutachten und Stellungnahmen | |
| Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt: | |
| verschickt zur 46. Sitzung | Deutsches Hämapherese-Zentrum, Köln (Prof. Borberg) |
| verschickt zur 46. Sitzung | Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed) |
| verschickt zur 46. Sitzung | Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln, Prof. Brunner |
| verschickt zur 46. Sitzung | Apherese Forschungsinstitut, Prof. Klingel, Prof. Koch |
| verschickt zur 46. Sitzung | Bundesverband der Augenärzte Deutschlands e.V. BVA/ Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft DOG (Prof. Bertram, Prof. Kampik) |
| verschickt zur 46. Sitzung | Prof. Vetter, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn |
| verschickt zur 46. Sitzung | MDK Nordrhein vom 26.01.2000, Grundsatzgutachten zur Membrandifferentialfiltration (MDF), sogenannte Kaskadenfiltration, bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) |
| verschickt zur 46. Sitzung | MDK Westfalen-Lippe vom 17.11.2000, Grundsatzgutachten zur Behandlung der Makuladegeneration mit Plasmadifferenzialfiltrationen (extrakorporale Härrheotherapie, Rheohämapherese) |

Kommentierte Literaturliste zur diabetischen Retinopathie

1. Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, III et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21(1):143-156.
Kommentar: Übersichtsarbeit
2. Bauduceau B, Renaudeau C, Mayaudon H, Helie C, Ducorps M, Sonnet E et al. [Modification of hemorheological parameters in microvascular complications of diabetes]. *Diabete Metab* 1995; 21(3):188-193.
Kommentar: Studie zur Pathogenese und der möglichen Rolle rheologischer Faktoren bei der diabetischen Retinopathie
3. Bek T. Diabetic maculopathy caused by disturbances in retinal vasomotion. A new hypothesis. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77(4):376-380.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur diabetischen Makulopathie
4. Benarroch IS, Brodsky M, Rubinstein A, Viggiano C, Salama EA. Treatment of blood hyperviscosity with calcium dobesilate in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res* 1985; 17(3):131-138.
Kommentar: RCT zur Calcium-Dobesilat-Therapie bei diabetischer Retinopathie, Apherese nicht erwähnt
5. Benhamou PY, Carpentier P, Halimi S, Bertrand C, Mouillon M, Franco A. [Erythrocyte aggregation in vivo and diabetic microangiopathy. Physiopathologic determinants and clinical correlations]. *Diabete Metab* 1990; 16(3):192-198.
Kommentar: Studie zur Pathogenese und der möglichen Rolle rheologischer Faktoren bei der diabetischen Retinopathie
6. Bertram B, Wolf S, Kaufhold F, Jung F, Kiesewetter H, Reim M. [Rheologic findings in patients with diabetic retinopathy]. *Fortschr Ophthalmol* 1991; 88(4):321-325.
Kommentar: Studie zur Pathogenese und der möglichen Rolle rheologischer Faktoren bei der diabetischen Retinopathie
7. Bertram B. [Prevalence of patients with diabetes mellitus without and with retinopathy in an ophthalmology practice]. *Ophthalmologie* 1997; 94(6):401-404.
Kommentar: Epidemiologische Studie zur diabetischen Retinopathie
8. Brunner R, Widder RA, Borberg H. Einsatz extrakorporaler Behandlungsverfahren bei ausgewählten Augenerkrankungen. *Ophthalmologie* 1999; 96(10):679-682.
Kommentar: Übersichtsarbeit
9. Cella A, Bianchi E, Reali GL, Piana A, Armani U. [Evaluation of various hemorheologic parameters in diabetes mellitus]. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1990; 66(4):335-342.
Kommentar: Studie zur Pathogenese und der möglichen Rolle rheologischer Faktoren bei der diabetischen Retinopathie
10. Cuyper MH, Kasanardjo JS, Polak BC. Retinal blood flow changes in diabetic retinopathy measured with the Heidelberg scanning laser Doppler flowmeter. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238(12):935-941.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie und Diagnostik
11. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39(2):233-252.
Kommentar: Epidemiologische Studie zur diabetischen Retinopathie
12. DDG, Hammes HP, Bertram B, Bornfeld N, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. 2000.
Ref Type: Generic
Kommentar: DDG-Leitlinie, evidenzbasiert
13. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol* 1990; 108(7):958-964.
Kommentar: Kontrollierte Studie zur Vitrektomie
14. Esgin H, Alimgil ML, Erda S. The effect of systemic hypertension on pulsatile ocular blood flow in diabetic patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79(2):160-162.
Kommentar: Studie zur Hämodynamik bei diabetischer Retinopathie ohne klinische Outcomes
15. EUROBIAB IDDM. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37(3):278-285.
Kommentar: Epidemiologische Studie

16. Feke GT, Buzney SM, Ogasawara H, Fujio N, Goger DG, Spack NP et al. Retinal circulatory abnormalities in type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(7):2968-2975.
Kommentar: Studie zur Pathogenese und der möglichen Rolle rheologischer Faktoren bei der diabetischen Retinopathie
17. Ferrari E, Fioravanti M, Patti AL, Viola C, Solerte SB. Effects of long-term treatment (4 years) with pentoxifylline on haemorheological changes and vascular complications in diabetic patients. *Pharmatherapeutica* 1987; 5(1):26-39.
Kommentar: Apherese nicht erwähnt
18. Findl O, Dallinger S, Rami B, Polak K, Schober E, Wedrich A et al. Ocular haemodynamics and colour contrast sensitivity in patients with type 1 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(5):493-498.
Kommentar: Querschnittstudie zur Rolle des chorioidealen Blutflusses in der Pathogenese der diabetischen Retinopathie
19. Foulds WS. 50th Bowman lecture. 'Blood is thicker than water'. Some haemorheological aspects of ocular disease. *Eye* 1987; 1 (Pt 3):343-363.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur Pathogenese und der möglichen Rolle rheologischer Faktoren bei der diabetischen Retinopathie
20. Fujisawa T, Ikegami H, Yamato E, Kawaguchi Y, Ueda H, Shintani M et al. Association of plasma fibrinogen level and blood pressure with diabetic retinopathy, and renal complications associated with proliferative diabetic retinopathy, in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16(6):522-526.
Kommentar: Fall-Kontroll-Studie zur Rolle der Fibrinogen-Spiegel und des Blutdrucks bei der diabetischen Retinopathie
21. Geyer O, Neudorfer M, Snir T, Goldstein M, Rock T, Silver DM et al. Pulsatile ocular blood flow in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77(5):522-525.
Kommentar: Studie zur möglichen Rolle rheologischer Faktoren und verschiedener Messmethoden bei der diabetischen Retinopathie
22. Grunwald JE, Riva CE, Sinclair SH, Brucker AJ, Petrig BL. Laser Doppler velocimetry study of retinal circulation in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1986; 104(7):991-996.
Kommentar: Studie zur Pathogenese und der möglichen Rolle rheologischer Faktoren bei der diabetischen Retinopathie
23. Grunwald JE, Brucker AJ, Grunwald SE, Riva CE. Retinal hemodynamics in proliferative diabetic retinopathy. A laser Doppler velocimetry study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(1):66-71.
Kommentar: Studie zur Pathogenese und der möglichen Rolle rheologischer Faktoren bei der diabetischen Retinopathie
24. Grunwald JE, Brucker AJ, Braunstein SN, Schwartz SS, Baker L, Petrig BL et al. Strict metabolic control and retinal blood flow in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1994; 78(8):598-604.
Kommentar: Studie zur Pathogenese und der möglichen Rolle rheologischer Faktoren bei der diabetischen Retinopathie
25. Jay RH, Jones SL, Hill CE, Richmond W, Viberti GC, Rampling MW et al. Blood rheology and cardiovascular risk factors in type 1 diabetes: relationship with microalbuminuria. *Diabet Med* 1991; 8(7):662-667.
Kommentar: Studie zur Pathogenese und der möglichen Rolle rheologischer Faktoren bei der diabetischen Retinopathie
26. Jochmann C, Hammes HP. Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. *ZaeFQ* 2002; 96:167-174.
Kommentar: Übersichtsarbeit
27. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(4):527-532.
Kommentar: Epidemiologische Studie zur diabetischen Retinopathie
28. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med* 1989; 149(11):2427-2432.
Kommentar: Epidemiologie bei Diabetes mellitus
29. Konno S, Feke GT, Yoshida A, Fujio N, Goger DG, Buzney SM. Retinal blood flow changes in type I diabetes. A long-term follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37(6):1140-1148.
Kommentar: Studie zur Pathogenese und der möglichen Rolle rheologischer Faktoren bei der diabetischen Retinopathie
30. Langham ME, Grebe R, Hopkins S, Marcus S, Sebag M. Choroidal blood flow in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 1991; 52(2):167-173.
Kommentar: Studie zur Pathogenese und der möglichen Rolle rheologischer Faktoren bei der diabetischen Retinopathie

31. Lip PL, Jones AF, Price N, Headon M, Beevers DG, Lip GY. Do intraocular angiotensin II levels, plasma prothrombotic factors and endothelial dysfunction contribute to proliferative diabetic retinopathy? *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76(5):533-536.
Kommentar: Querschnittstudie zur Pathogenese der diabetischen Retinopathie
32. Little HL, Wall RT, Myers B, Basso LV, Casten M, Rubenstein MD et al. Intensive plasmapheresis in the treatment of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1983; 101(12):1889-1893.
Kommentar: Fallberichte (n=2)
33. Lowe GD, Ghafour IM, Belch JJ, Forbes CD, Foulds WS, MacCuish AC. Increased blood viscosity in diabetic proliferative retinopathy. *Diabetes Res* 1986; 3(2):67-70.
Kommentar: Studie zur Pathogenese und der möglichen Rolle rheologischer Faktoren bei der diabetischen Retinopathie
34. Lüke C, Widder RA, Soudavar F, Walter P, Brunner R, Borberg H. Improvement of macular function by membrane differential filtration in diabetic retinopathy. *J Clin Apheresis* 2001; 16(1):23-28.
Kommentar: Fallserie zur Rheotherapie mittels MDF bei nicht proliferativer oder inaktiver proliferativer diabetischer Retinopathie
35. MacKinnon JR, O'Brien C, Swa K, Aspinall P, Butt Z, Cameron D. Pulsatile ocular blood flow in untreated diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75(6):661-664.
Kommentar: Studie zur Pathogenese der diabetischen Retinopathie
36. Maser RE, Usher D, Becker DJ, Drash AL, Kuller LH, Orchard TJ. Lipoprotein(a) concentration shows little relationship to IDDM complications in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study cohort. *Diabetes Care* 1993; 16(5):755-758.
Kommentar: Epidemiologische Studie zur diabetischen Retinopathie
37. McMillan DE. Development of vascular complications in diabetes. *Vasc Med* 1997; 2(2):132-142.
Kommentar: Studie zur Pathogenese und der möglichen Rolle rheologischer Faktoren bei der diabetischen Retinopathie
38. Meunier I, Soubrane G, Coscas G. [Effect of rheological factors on diabetic microangiopathies: is there an effective medical treatment for diabetic retinopathy?]. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1995; 256:67-70.
Kommentar: Studie zur Pathogenese und der möglichen Rolle rheologischer Faktoren bei der diabetischen Retinopathie
39. Quigley M, Cohen S. A new pressure attenuation index to evaluate retinal circulation. A link to protective factors in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(1):84-89.
Kommentar: Diagnostik-Studie
40. Rimmer T, Fleming J, Kohner EM. Hypoxic viscosity and diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1990; 74(7):400-404.
Kommentar: Studie zur Pathogenese und der möglichen Rolle rheologischer Faktoren bei der diabetischen Retinopathie
41. UKPDS 33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131):837-853.
Kommentar: Epidemiologische Studie
42. Vekasi J, Marton ZS, Kesmarky G, Cser A, Russai R, Horvath B. Hemorheological alterations in patients with diabetic retinopathy. *Clin Hemorheol Microcirc* 2001; 24(1):59-64.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie
43. Vojnikovic B. Doxium (calcium dobesilate) reduces blood hyperviscosity and lowers elevated intraocular pressure in patients with diabetic retinopathy and glaucoma. *Ophthalmic Res* 1991; 23(1):12-20.
Kommentar: Studie zur Pathogenese und der möglichen Rolle rheologischer Faktoren bei der diabetischen Retinopathie
44. Volger E. [Hemorheologic findings in diabetes and their clinical relevance]. *Wien Med Wochenschr* 1986; 136 Spec No:5-10.
Kommentar: Studie zur Pathogenese und der möglichen Rolle rheologischer Faktoren bei der diabetischen Retinopathie
45. Widder RA, Brunner R, Walter P, Luke C, Bartz-Schmidt KU, Heimann K et al. Improvement of visual acuity in patients suffering from diabetic retinopathy after membrane differential filtration: a pilot study. *Transfus Sci* 1999; 21(3):201-206.
Kommentar: Fallserie zur Wirksamkeit der Membran-Differential-Filtration (n=6)
46. Wilson SB, Jennings PE, Belch JJ. Detection of microvascular impairment in type I diabetics by laser Doppler flowmetry. *Clin Physiol* 1992; 12(2):195-208.
Kommentar: Diagnostik-Studie

Einzelauswertungen

Die Ergebnisse der Einzelauswertungen sind in Kapitel 10 wiedergegeben.

32.11. Uveales Effusionssyndrom

In der systematischen, internationalen Literaturrecherche zum „Uvealen Effusionssyndrom“ konnten keine klinischen Studien gefunden werden, die eine valide Aussage zum Nachweis des Nutzen, der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der Apherese bei dieser Anwendungsindikation belegen.

32.12. Akutes Guillain-Barré-Syndrom

Übersicht

| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
|--|--|
| | Übersichtsarbeit |
| verschickt zur 51. Sitzung | A. K. Asbury. New concepts of Guillain-Barre syndrome. <i>J Child Neurol</i> 15 (3):183-191, 2000. |
| verschickt zur 51. Sitzung | E. Sindern and J. P. Malin. Das akute Guillain-Barré-Syndrom. <i>Deutsches Ärzteblatt</i> 93 (28-29(A)):1895-1414, 1996. |
| | Primärstudien |
| verschickt zur 51. Sitzung | W. H. Chen, J. H. Yeh, and H. C. Chiu. Experience of double filtration plasmapheresis in the treatment of Guillain-Barre syndrome. <i>J.Clin.Apheresis.</i> 14 (3):126-129, 1999 |
| verschickt zur 51. Sitzung | H. C. Chiu, W. H. Chen, and J. H. Yeh. Double filtration plasmapheresis in the treatment of inflammatory polyneuropathy. <i>Ther Apher</i> 1 (2):183-186, 1997. |
| verschickt zur 51. Sitzung | H. C. Diener, W. F. Haupt, T. M. Kloss, F. Rosenow, T. Philipp, S. Koeppen, and A. Viorisz. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barre syndrome. <i>Eur Neurol</i> 46 (2):107-109, 2001. |
| verschickt zur 51. Sitzung | W. F. Haupt, F. Rosenow, der van, V, H. Borberg, and G. Pawlik. Sequential treatment of Guillain-Barre syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. <i>J Neurol Sci</i> 137 (2):145-149, 1996. |
| verschickt zur 51. Sitzung | W. F. Haupt. Recent advances of therapeutic apheresis in Guillain-Barre syndrome. <i>Ther Apher</i> 4 (4):271-274, 2000. |
| verschickt zur 51. Sitzung | C. Jimenez, F. Rosenow, P. Grieb, W. F. Haupt, and H. Borberg. Adsorption therapy with tryptophan-conjugated polyvinyl alcohol gels in 10 patients with acute Guillain-Barre syndrome. <i>Transfus.Sci</i> 14 (1):9-11, 1993. |
| verschickt zur 51. Sitzung | J. C. Kincaid. Apheresis in treatment of the inflammatory demyelinating peripheral neuropathies. <i>Ther Apher</i> 6 (1):53-56, 2002. |
| verschickt zur 51. Sitzung | M. Mori, S. Kuwabara, T. Fukutake, and T. Hattori. Plasmapheresis and Miller Fisher syndrome: analysis of 50 consecutive cases. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 72 (5):680, 2002. |
| verschickt zur 51. Sitzung | M. Morosetti, C. Meloni, Gallucci M. Taccone, P. M. Rossini, R. Felicioni, G. Palombo, P. Boccasena, and C. U. Casciani. Plasmapheresis versus plasma perfusion in acute Guillain-Barre syndrome. <i>ASAIO J</i> 40 (3):M638-M642, 1994. |
| verschickt zur 51. Sitzung | J. Nikolay, J. Braun, K. F. Druschky, and et al. Klinische Erfahrung mit der Immunadsorption bei myasthenia Gravis und Polyradikuloneuritis. <i>Nieren- und Hochdruckkrankheiten</i> 16 (11):455-460, 1987. |
| verschickt zur 51. Sitzung | F. Rosenow, W. F. Haupt, P. Grieb, C. Jimenez-Klingberg, and H. Borberg. Plasma exchange and selective adsorption in Guillain-Barre syndrome--a comparison of therapies by clinical course and side effects. <i>Transfus.Sci</i> 14 (1):13-15, 1993. |
| verschickt zur 51. Sitzung | K. H. Wollinsky, P. J. Hulser, H. Brinkmeier, P. Aulkemeyer, W. Bossenecker, K. H. Huber-Hartmann, P. Rohrbach, H. Schreiber, F. Weber, M. Kron, G. Buchele, H. H. Mehrkens, A. C. Ludolph, and R. Rudel. CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barre syndrome: a randomized clinical trial. <i>Neurology</i> 57 (5):774-780, 2001. |
| verschickt zur 51. Sitzung | T. Yamawaki and N. Suzuki. Can immunoadsorption plasmapheresis be used as the first choice therapy for neuroimmunological disorders? <i>Ther Apher</i> 1 (4):348-352, 1997. |
| b) | Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte |
| | keine evidenzbasierten Leitlinien recherchierbar keine HTA-Berichte |
| c) | Gutachten und Stellungnahmen |

Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt:

| | |
|----------------------------|---|
| verschickt zur 46. Sitzung | Arbeitsgemeinschaft für Neurologische Intensivmedizin (ANIM), Herr Prof. Haupt, Köln |
| verschickt zur 46. Sitzung | Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Medizinische Poliklinik, Herr Prof. Vetter, Frau Dr. Zeiter, Bonn |
| verschickt zur 46. Sitzung | Apherese Forschungsinstitut, Herr Prof. Klingel, Herr Prof. Koch, Köln |
| verschickt zur 51. Sitzung | MDK Saarland and J. J. Lasserre. Immunadsorptions-Therapie; Indikation Guillain-Barré-Syndrom. November 2000. |

Kommentierte Literaturliste zum akuten Guillain-Barré-Syndrom

1. Human immunoglobulin and the Guillain-Barre syndrome: new indication. An alternative to plasmapheresis. *Prescrire Int* 2000; 9(49):142-143.
Kommentar: Übersicht, Plasmaaustausch/-apherese
2. Anderson NA, Kyriakides T, Ferguson IT, Wallington TB. Plasma exchange in the treatment of Guillain-Barre syndrome: experience in a sub-regional referral centre. *Postgrad Med J* 1991; 67(784):154-156.
Kommentar: Plasmaaustausch
3. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27 Suppl:S21-S24.
Kommentar: Veröffentlichung zur Diagnostik des Guillain-Barre-Syndroms
4. Asbury AK. New concepts of Guillain-Barre syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15(3):183-191.
Kommentar: Übersicht zu Krankheitsbild des Guillain-Barre-Syndroms, es werden ausschließlich diagnostische Kriterien erörtert, häufiger Referenzartikel zur diagnostischen Einordnung des GBS
5. Baldwin RT, Pierce RR, Frazier OH. Guillain-Barre syndrome after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11(4 Pt 1):817-819.
Kommentar: Doppelter Fallbericht, Plasmapherese
6. Bambauer R, Arnold A. Plasmapheresis with a substitution solution of human serum protein (5%) versus plasmapheresis with a substitution solution of human albumin (5%) in patients suffering from autoimmune diseases. *Artif Organs* 1999; 23(12):1079-1087.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Plasmapherese
7. Bouget J, Chevret S, Chastang C, Raphael JC. Plasma exchange morbidity in Guillain-Barre syndrome: results from the French prospective, randomized, multicenter study. The French Cooperative Group. *Crit Care Med* 1993; 21(5):651-658.
Kommentar: Studie zu Nebenwirkungen des Plasmaaustausch bei GBS
8. Bouissou F, Remesy M, Peyrille F, Ghabril R, Graber D, Carriere JP et al. Plasma exchange therapy in pediatric patients. Plasma filtration with a unipuncture technique. *Ann Med Interne (Paris)* 1992; 143 Suppl 1:88-90.
Kommentar: Retrospektive Auswertung einer Fallserie (n=44 Kinder) zur Plasma-Filtration bei Kindern mit verschiedenen Erkrankungen, u.a. auch Guillain Barre
9. Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1996; 46(1):100-103.
Kommentar: Studie (n=50) zum Vergleich Plasmapherese und IV-IG bei GBS
10. Bruck I, Antoniuk SA, Cat R, Spessatto A, Halick SM, Bruyn LR et al. [Intravenous immunoglobulin in children with Guillain-Barre syndrome]. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58(4):1081-1091.
Kommentar: Fallserie zur Behandlung des GBS in der Pädiatrie mit Immunglobulin und Plasmapherese
11. BVMed. Die Therapeutische Apherese - der Einsatz innovativer extrakorporaler Therapieverfahren. 2001. Ref Type: Generic
Kommentar: Informationsblatt des BVMed
12. Cala S. [Which patients should be treated with plasma exchange? Indications for plasma exchange therapy]. *Lijec Vjesn* 1996; 118(11-12):286-290.
Kommentar: Übersicht zur Indikationsstellung, auch zum Plasmaaustausch
13. Chen WH, Yeh JH, Chiu HC. Experience of double filtration plasmapheresis in the treatment of Guillain-Barre syndrome. *J Clin Apheresis* 1999; 14(3):126-129.
Kommentar: Fallserie, siehe Einzelauswertung
14. Cheng Q, Jiang GX, Fredrikson S, Link H, Pedro-Cuesta J. Incidence of Guillain-Barre syndrome in Sweden 1996. *Eur J Neurol* 2000; 7(1):11-16.
Kommentar: Studie zur Versorgungsepidemiologie bei GBS in Schweden
15. Cheng Q, Jiang GX, Press R, Andersson M, Ekstedt B, Vrethem M et al. Clinical epidemiology of Guillain-Barre syndrome in adults in Sweden 1996-97: a prospective study. *Eur J Neurol* 2000; 7(6):685-692.
Kommentar: Studie zur Versorgungsepidemiologie bei GBS in Schweden
16. Chida K, Takase S, Itoyama Y. Development of facial palsy during immunoadsorption plasmapheresis in Miller Fisher syndrome: a clinical report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(3):399-401.
Kommentar: 2 Fallberichte zur Immunadsorption bei Miller-Fisher-Syndrom
17. Chiu HC, Chen WH, Yeh JH. Double filtration plasmapheresis in the treatment of inflammatory polyneuropathy. *Ther Apher* 1997; 1(2):183-186.
Kommentar: Fallserie (n=12) zur Wirksamkeit der Doppelfiltration bei Polyneuropathien, siehe Einzelauswertung
18. Chong HT, Tan CT. Plasmapheresis in the University of Malaya Medical Centre, Malaysia. *Ther Apher* 2001; 5(2):147-149.
Kommentar: Plasmapherese

19. Choudhary PP, Hughes RA. Long-term treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with plasma exchange or intravenous immunoglobulin. *QJM* 1995; 88(7):493-502.
Kommentar: Retrospektive Auswertung von 105 Fällen zum Therapievergleich Plasmapherese (n=33) und IV-IG
20. Chowdhury D, Arora A. Axonal Guillain-Barre syndrome: a critical review. *Acta Neurol Scand* 2001; 103(5):267-277.
Kommentar: Übersicht zum Krankheitsbild GBS
21. Clifton ER. Guillain-Barre syndrome, pregnancy, and plasmapheresis. *J Am Osteopath Assoc* 1992; 92(10):1279-1282.
Kommentar: Einzelfallbericht (Plasmapherese)
22. Cornblath DR, Hughes RA. Guillain-Barre syndrome: the evolution of therapy. *J Neurol* 1994; 241(6):404-405.
Kommentar: Übersichtsarbeit
23. Couriel D, Weinstein R. Complications of therapeutic plasma exchange: a recent assessment. *J Clin Apheresis* 1994; 9(1):1-5.
Kommentar: Übersicht zu Nebenwirkungen (Plasmaaustausch)
24. Daws WB, Phillips LH. A comparison between IVIg and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome: a review and decision analysis of the two treatment modalities. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18(5):377-390.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Plasmaaustausch
25. de Zoysa NS, Jayaweera KK, Vaithianathan T. Manual plasmapheresis in the treatment of Guillain-Barre syndrome. *J Clin Apheresis* 1994; 9(2):147-150.
Kommentar: Methodischenstudie zur Plasmapherese bei GBS (n=40)
26. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppen S et al. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barre syndrome. *Eur Neurol* 2001; 46(2):107-109.
Kommentar: Bericht über eine vorzeitig abgebrochene RCT zum Vergleich von Plasmaaustausch, Immunadsorption und Immunglobulingabe, siehe Einzelauswertung
27. Emilia-Romagna Study Group on Clinical and Epidemiological Problems in Neurology. A prospective study on the incidence and prognosis of Guillain-Barre syndrome in Emilia-Romagna region, Italy (1992-1993). *Neurology* 1997; 48(1):214-221.
Kommentar: Studie zur Epidemiologie des GBS in Italien
28. Ensrud ER, Krivickas LS. Acquired inflammatory demyelinating neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001; 12(2):321-34, ix.
Kommentar: Übersicht zum Krankheitsbild der demyelinisierende Polyneuropathien
29. Esperou H, Jars-Guinestre MC, Bolgert F, Raphael JC, Durand-Zaleski I. Cost analysis of plasma-exchange therapy for the treatment of Guillain-Barre syndrome. *French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Intensive Care Med* 2000; 26(8):1094-1100.
Kommentar: Gesundheitsökonomische Studie auf Basis der French Cooperative Group-GBS-Studie (Plasmaaustausch)
30. Farkkila M, Penttila P. Plasma exchange therapy reduces the nursing care needed in Guillain-Barre syndrome. *J Adv Nurs* 1992; 17(6):672-675.
Kommentar: Randomisierte kontrollierte Studie (n=26) zum Plasmaaustausch bei Guillain-Barre-Syndrom ohne klare klinische Outcomes
31. Fasanaro AM, Pizza V, Florio C, Tancredi G, Fabbri P, Aiello L et al. [Clinical and neurophysiologic study of Guillain Barre syndrome: results of therapy with plasmapheresis]. *Riv Neurol* 1991; 61(1):39-45.
Kommentar: Studie zur Wirksamkeit der Plasmapherese
32. Fasanaro AM, Pizza V, Stella L. Plasma exchange and i.v.-immunoglobulins: new approaches to the treatment of Guillain-Barre syndrome. *Acta Neurol (Napoli)* 1992; 14(4-6):369-380.
Kommentar: Fallserien zum Plasmaaustausch und zur intravenösen Immunglobulin-Therapie bei Guillain-Barre-Syndrom
33. Filomena CA, Filomena AP, Hudock J, Ballas SK. Evaluation of serum immunoglobulins by protein electrophoresis and rate nephelometry before and after therapeutic plasma exchange. *Am J Clin Pathol* 1992; 98(2):243-248.
Kommentar: Studie zum Einfluss des Plasmaaustauschs auf immunologische Parameter bei Guillain-Barre-Syndrom
34. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barre syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987; 22(6):753-761.
Kommentar: Vergleich von Frisch Frozen Plasma und Albumin als Substitutionslösung im Rahmen des Plasmaaustausch
35. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Plasma exchange in Guillain-Barre syndrome: one-year follow-up. *French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Ann Neurol* 1992; 32(1):94-97.
Kommentar: Veröffentlichung zur Wertigkeit des Plasmaaustausch beim Guillain-Barre Syndrom. Follow-

- up der RCT (n=220) der French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome zum Plasmaaustausch
36. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barre syndrome. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41(3):298-306.
Kommentar: Studie zur Häufigkeit der Plasmapherese-Behandlungen bei Subgruppen des GBS (Teil der Studie der French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome)
37. Garcia GM, Yebra BM, Vargas Nunez JA, Mellor PS, Garcia AM, de Abajo AA et al. Giant cell arteritis associated with demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(8):812-813.
Kommentar: Übersicht, Plasmaaustausch erwähnt
38. Gorson KC, Ropper AH, Clark BD, Dew RB, III, Simovic D, Allam G. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with interferon-alpha 2a. *Neurology* 1998; 50(1):84-87.
Kommentar: Offene prospektive Pilotstudie (n=16) zur Wirksamkeit von Interferon-alpha bei GBS, Plasmaaustausch nicht beurteilt
39. Graf WD, Katz JS, Eder DN, Smith AJ, Chun MR. Outcome in severe pediatric Guillain-Barre syndrome after immunotherapy or supportive care. *Neurology* 1999; 52(7):1494-1497.
Kommentar: Fallserie (n=26) zur Therapie des GBS bei Kindern, Plasmaaustausch erwähnt
40. Green DM, Ropper AH. Mild Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol* 2001; 58(7):1098-1101.
Kommentar: Übersicht (GBS)
41. Gurland HJ, Samtleben W. [Clinical application and the technical procedure of plasmapheresis]. *Internist (Berl)* 1983; 24(1):14-26.
Kommentar: Methodisches, Plasmapherese
42. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barre syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. *Ann Neurol* 1998; 44(5):780-788.
Kommentar: Studie zu elektrophysiologischen und serologischen Parametern bei Plasmaaustausch und IV-IG-Theapie bei GBS
43. Hadden RD, Hughes RA. Treatment of immune-mediated inflammatory neuropathies. *Curr Opin Neurol* 1999; 12(5):573-579.
Kommentar: Übersicht zur Therapie der immunvermittelten Neuropathien
44. Hadden RD, Karch H, Hartung HP, Zielasek J, Weissbrich B, Schubert J et al. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 2001; 56(6):758-765.
Kommentar: Übersicht zu Krankheitsfaktoren bei GBS
45. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Bril V et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119 (Pt 4):1055-1066.
Kommentar: Doppelblinde RCT (n=18) zum Plasmaaustausch versus Schein-Plasmaaustausch bei chronisch demyelinisierender Polyneuropathie
46. Hammersjo JA. Plasma exchange in childhood Guillain-Barre syndrome. *Acta Paediatr* 1995; 84(3):355.
Kommentar: Übersicht (Plasmaaustausch)
47. Hammersjo JA, Sandstedt P. Plasma exchange in childhood Guillain-Barre syndrome. *Acta Paediatr* 1996; 85(4):iv.
Kommentar: Übersicht (Plasmaaustausch)
48. Hanaoka N, Hanyu N, Yanagisawa N. [Steroid therapy and plasmapheresis in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a long-term follow-up study]. *Rinsho Shinkeigaku* 1998; 38(3):208-212.
Kommentar: Follow-up-Studie (n=8) zur Immunadsorption und Membran-Doppelfiltration bei GBS (Japanisch)
49. Hashiguchi S, Ogasawara N, Yoshino H. [A case of Guillain-Barre syndrome with bulbar palsy and a high titer of anti-GT1a antibody]. *Rinsho Shinkeigaku* 1997; 37(4):331-333.
Kommentar: Fallbericht (Plasmapherese)
50. Haupt WF, Rosenow F, van d, V, Borberg H, Pawlik G. Sequential treatment of Guillain-Barre syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. *J Neurol Sci* 1996; 137(2):145-149.
Kommentar: Pilotstudie (n=45) zum Vergleich von Plasmapherese, Immunadsorption und Immunadsorption plus IV-IG
51. Haupt WF, Rosenow F, van d, V, Borberg H, Pawlik G. Sequential treatment of Guillain-Barre syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. *Ther Apher* 1997; 1(1):55-57.
Kommentar: Studie (n=45) zum Vergleich von Plasmapherese, Immunadsorption und Immunadsorption plus IV-IG, gleiche Veröffentlichung wie Haupt 1996, *J Neurol Sci*
52. Haupt WF. Recent advances of therapeutic apheresis in Guillain-Barre syndrome. *Ther Apher* 2000; 4(4):271-274.
Kommentar: Übersicht zur Immunadsorption und zum Plasmaaustausch bei GBS

53. Haupt WF, Rosenow F, van d, V, Birkmann C. Immunoabsorption in Guillain-Barre syndrome and myasthenia gravis. *Ther Apher* 2000; 4(3):195-197.
Kommentar: Übersicht zu vorliegenden Studien zum Vergleich Plasmaaustausch und Immunadsorption bei GBS und Myasthenia gravis, keine Primärstudie
54. Haupt WF, Birkmann C, van d, V, Pawlik G. Apheresis and selective adsorption plus immunoglobulin treatment in Guillain-Barre syndrome. *Ther Apher* 2000; 4(3):198-200.
Kommentar: Randomisierte Studie (n=45) zum Vergleich Plasmaaustausch, Tryptophan-Immunadsorption und IVIG, gleiche Studie wie Haupt 1996, *J Neurol Sci*
55. Haupt WF, Klingel R. Indications for therapeutic apheresis in neurologic diseases. *Kidney Blood Press Res* 2001; 24:418-421.
Kommentar: Übersicht zur Immunadsorption und zum Plasmaaustausch bei GBS
56. Hernandez GA, Rubio QF, Quintero OS, Cozar NL, Canibano MA, Capote Huelva FJ et al. [The treatment of the Guillain-Barre syndrome in childhood by plasmapheresis]. *An Esp Pediatr* 1993; 39(3):240-242.
Kommentar: Fallserie (n=18, Plasmaaustausch)
57. Hetland G, Mollnes TE, Garred P. Activation of complement during apheresis. *Clin Exp Immunol* 1991; 84(3):535-538.
Kommentar: Plasmaaustausch
58. Hidasi E, Soltesz P. [The effect of plasmapheresis and other immunomodulating therapies on the course of severe Guillain-Barre syndrome]. *Orv Hetil* 2001; 142(7):335-339.
Kommentar: Fallserie zum Plasmaaustausch bei GBS
59. Ho TW, Li CY, Cornblath DR, Gao CY, Asbury AK, Griffin JW et al. Patterns of recovery in the Guillain-Barre syndromes. *Neurology* 1997; 48(3):695-700.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie und zum Outcome bei GBS
60. Hosokawa T, Hamaguchi K, Tomioka R, Tsuji T, Nomura K, Ohno R et al. Comparative study of efficacy of plasma exchange versus intravenous gammaglobulin treatment on acute postinfectious polyradiculoneuropathy: a preliminary report. *Ther Apher* 1998; 2(4):288-291.
Kommentar: Studie zum Vergleich Plasmaaustausch und IV-IG bei postinfektiösem GBS
61. Hughes RA. Plasma exchange in Guillain-Barre syndrome and related disorders. *Transfus Sci* 1993; 14(1):3-8.
Kommentar: Übersicht (Plasmaaustausch)
62. Hughes RA. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Ther Apher* 1997; 1(2):129-130.
Kommentar: Übersicht von Studien zur Wirksamkeitsbeurteilung des Plasmaaustauschs bei GBS
63. Hughes RA, Hadden RD, Rees JH, Swan AV. The Italian Guillain-Barre Study Group. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barre syndrome: a multicentre prospective study of 297 patients. *Brain* 1998; 121 (Pt 4):767-769.
Kommentar: Studie zu prognostischen Parametern bei GBS - Kommentar
64. Hughes RA. Pathogenesis and treatment of inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Acta Neurol Belg* 2000; 100(3):167-170.
Kommentar: Übersicht zur Pathogenese und Behandlung immunvermittelter Polyneuropathien
65. Hughes RA. Peripheral neuropathy. *BMJ* 2002; 324(7335):466-469.
Kommentar: Übersichtsartikel
66. Huh M, Davis W. Intravenous immune globulin versus plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327(11):817.
Kommentar: Kommentar zur Wirksamkeit des Plasmaaustauschs versus intravenöser Immunglobulin-Therapie bei Guillan-Barre-Syndrom
67. Imai N, Miyata K, Terayama Y, Ishihara N. [A case of Guillain-Barre syndrome treated with plasma exchange and intravenous high-dose immune globulin]. *Rinsho Shinkeigaku* 1997; 37(6):520-522.
Kommentar: Fallbericht (Plasmaaustausch)
68. Inoue A, Oguchi K, Iwahashi T, Arakura H, Koh CS. Prominent effect of immunoabsorption plasmapheresis therapy in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with hepatitis B infection. *Ther Apher* 1998; 2(4):305-307.
Kommentar: Fallbericht zur Immunadsorption bei GBS
69. Ishida H, Shimizu Y, Imada K, Itagaki T, Urushidani Y, Shimoyama R et al. Immunoabsorption with PH-350: as a beneficial therapy for acute Guillain-Barre syndrome. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991; 19(1):267-275.
Kommentar: Fallserie (n=3) zur Immunadsorption bei Guillan-Barré-Syndrom
70. Jais JP, Chastang C, Raphael JC. A transient state model for analysing ventilatory status in a randomized clinical trial. *Stat Med* 1987; 6(7):795-803.
Kommentar: Studie zur Notwendigkeit atemunterstützender Therapie nach Plasmaaustausch bei GBS
71. Jansen PW, Perkin RM, Ashwal S. Guillain-Barre syndrome in childhood: natural course and efficacy of plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1993; 9(1):16-20.
Kommentar: Fallserie (n=8, Plasmapherese) mit historischen Kontrollen

72. Jean G, Gaussorgues P, Robert D. [64 plasma exchange during 14 months for Guillain-Barre syndrome]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991; 10(2):177.
Kommentar: Plasmaustausch
73. Jimenez C, Rosenow F, Grieb P, Haupt WF, Borberg H. Adsorption therapy with tryptophan-conjugated polyvinyl alcohol gels in 10 patients with acute Guillain-Barre syndrome. *Transfus Sci* 1993; 14(1):9-11.
Kommentar: Fallserie (n=10) zur Immunadsorption
74. Jones HR, Jr. Guillain-Barre syndrome: perspectives with infants and children. *Semin Pediatr Neurol* 2000; 7(2):91-102.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese erwähnt
75. Karadogan I, Oezdogan M, Uendar L. Immunoabsorption apheresis in patients with immune-mediated diseases: A single center experience. *Turk J Haematol* 2001; 18(1):41-46.
Kommentar: Fallserie (n=11) Immunadsorption, Zeitschrift nicht über ZBMED zu beschaffen
76. Kes P. Therapeutic plasma exchange in neurologic disorders. *Acta Med Croatica* 1997; 51(4-5):225-228.
Kommentar: Übersicht, Plasmaustausch
77. Kimoto K, Odaka M, Yuki N, Hirata K. [Complications with plasma exchange]. *Rinsho Shinkeigaku* 2000; 40(10):1044-1046.
Kommentar: Studie zu Komplikationen bei Plasmaustausch
78. Kincaid JC. Apheresis in treatment of the inflammatory demyelinating peripheral neuropathies. *Ther Apher* 2002; 6(1):53-56.
79. Kiproff DD, Golden P, Rohe R, et al. Adverse reactions associated with mobile therapeutic apheresis: Analysis of 17,940 procedures. *J Clin Apheresis* 2001; 16(3):130-133.
Kommentar: Veröffentlichung zu Nebenwirkungen therapeutischer Apheresen
80. Klein HG, Balow JE, Dau PC, Hamburger MI, Leitman SF, Pineda AA et al. Clinical applications of therapeutic apheresis. Report of the Clinical Applications Committee, American Society for Apheresis. *J Clin Apheresis* 1986; 3(1):i-92.
Kommentar: Konsensusbericht ASFA
81. Kleyweg RP, van der Meche FG. Treatment related fluctuations in Guillain-Barre syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54(11):957-960.
Kommentar: Plasmaustausch
82. Kleyweg RP, van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *Transfus Sci* 1994; 15(4):389-392.
Kommentar: Studie zum Vergleich Plasmaustausch und IV-IG bei GBS
83. Kloss TM, Haupt WF, Philipp T, Diener HC. Therapie des akuten Guillain-Barré-Syndroms. Eine nationale multizentrische Studie. *Nervenarzt* 1994; 65(12):881-883.
Kommentar: Bericht zu einer laufenden Studie: Plasmaustausch/Immunadsorption/Immunglobuline
84. Korinthenberg R, Sauer M. [Guillain-Barre syndrome in childhood. Characteristic course and therapeutic possibilities]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1992; 140(11):792-798.
Kommentar: Übersicht zu Therapien bei Guillain-Barre-Syndrom im Kindesalter, Plasmaustausch erwähnt
85. Korinthenberg R, Monting JS. Natural history and treatment effects in Guillain-Barre syndrome: a multicentre study. *Arch Dis Child* 1996; 74(4):281-287.
Kommentar: Retrospektive Studie zum Verlauf des GBS bei Kindern
86. Korinthenberg R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children and their response to treatment. *Neuropediatrics* 1999; 30(4):190-196.
Kommentar: Fallserie (n=21) zur Therapie der Polyradikulopathien bei Kindern, Plasmaustausch erwähnt
87. Koski CL. Humoral mechanisms in immune neuropathies. *Neurol Clin* 1992; 10(3):629-649.
Kommentar: Übersicht zur Pathophysiologie von Immun-Neuropathien, Apherese nicht erwähnt
88. Kulinski W, Cholewa M, Rybak T, Woloszczak J, Szulecka I. [Guillain-Barre syndrome with an especially severe course]. *Neurol Neurochir Pol* 1997; 31(1):155-160.
Kommentar: Fallbericht (Plasmapherese)
89. Kuwabara S, Nakajima M, Moroo I, Hirayama K. [Double filtration and immunoabsorption plasmapheresis in Guillain-Barre syndrome]. *Rinsho Shinkeigaku* 1996; 36(2):289-292.
Kommentar: Kontrollierte Studie zum Vergleich Membran-Doppel-Filtration, Immunadsorption und Kontrolle bei GBS, Artikel in Japanisch
90. Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, Hattori T, Oda S, Koga M et al. Intravenous immunoglobulin therapy for Guillain-Barre syndrome with IgG anti-GM1 antibody. *Muscle Nerve* 2001; 24(1):54-58.
Kommentar: Studie zum Vergleich IVIG und Plasmapherese bei GBS
91. Lindenbaum Y, Kissel JT, Mendell JR. Treatment approaches for Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurol Clin* 2001; 19(1):187-204.
Kommentar: Übersicht zur Therapie bei GBS

92. Mahalati K, Dawson RB, Collins JO, Lietman S, Pearlman S, Gulden D. Characteristics of 73 patients, 1984-1993, treated by plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. *J Clin Apheresis* 1997; 12(3):116-121.
Kommentar: Retrospektive Auswertung (n=73) zur Plasmapheresetherapie bei GBS
93. Martinez YA, Huerta VM, Olive PM, Montero HJ, Serra CJ, Martinez-Matos JA. [Treatment of Guillain-Barre syndrome: immunoglobulins or plasmapheresis?]. *Neurologia* 1998; 13(4):166-169.
Kommentar: Studie (n=24) zum Vergleich Plasmapherese und IV-IG bei GBS
94. Mata S, Avanzi G, Lombardo R, Cepparone F, Pinto F, Lolli F. Anti-GM1, anti-central myelin proteins, and anti-cardiolipin autoantibodies during plasma-exchange in Guillain-Barre syndrome (GBS). *J Clin Apheresis* 1998; 13(4):155-162.
Kommentar: Studie zur Veränderung immunologischer Parameter nach Plasmapherese bei GBS
95. McCarthy LJ, Danielson CF, Rothenberger SS. Indications for emergency apheresis procedures. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1997; 34(6):573-610.
Kommentar: Übersicht zur Indikationsstellung der Plasmapherese
96. McKhann GM, Griffin JW, Cornblath DR, Mellits ED, Fisher RS, Quaskey SA. Plasmapheresis and Guillain-Barre syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann Neurol* 1988; 23(4):347-353.
Kommentar: Einfluss der Plasmapherese auf klinische Outcome-Parameter
97. McQuillen MP. Ethical lessons learned from the use of therapeutic plasma exchange in neurologic disease. *Ther Apher* 2000; 4(3):190-194.
Kommentar: Übersicht zu ethischen Problemen bei der Wirksamkeitsbeurteilung der Hämapheresen
98. MDK Saarland, Lasserre JJ. Immunadsorptions-Therapie; Indikation Guillain-Barré-Syndrom. November 2000.
Ref Type: Generic
Kommentar: Grundsatzgutachten des MDK
99. Mehndiratta MM, Chowdhury D, Goel V. Efficacy and cost effectiveness of current therapies in Guillain Barre syndrome. *J Assoc Physicians India* 2001; 49:459-469.
Kommentar: Gesundheitsökonomische Arbeit (Indien)
100. Mendell JR, Kissel JT, Kennedy MS, Sahenk Z, Grinvalsky HT, Pittman GL et al. Plasma exchange and prednisone in Guillain-Barre syndrome: a controlled randomized trial. *Neurology* 1985; 35(11):1551-1555.
Kommentar: Studie zur Behandlung der GBS mit Plasmaaustausch, kombiniert mit Prednison (n=25)
101. Meythaler JM, DeVivo MJ, Braswell WC. Rehabilitation outcomes of patients who have developed Guillain-Barre syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 1997; 76(5):411-419.
Kommentar: Studie zum Outcome bei GBS
102. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Plasmapheresis and Miller Fisher syndrome: analysis of 50 consecutive cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(5):680.
103. Morosetti M, Meloni C, Meschini L, Taccone-Gallucci M, Di Giulio S, Bernardi G et al. Plasmapheresis in acute Guillain-Barre' syndrome. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1993; 21(2):213-219.
Kommentar: Übersicht zur Plasmapherese bei Guillain-Barre
104. Morosetti M, Meloni C, Taccone GM, Rossini PM, Felicioni R, Palombo G et al. Plasmapheresis versus plasma perfusion in acute Guillain-Barre syndrome. *ASAIO J* 1994; 40(3):M638-M642.
Kommentar: Kontrollierte Studie (n=22) zur Plasmapherese und selektiven Adsorption auf Phenylalanin-Säulen
105. Nagane Y, Utsugisawa K, Kin M, Ohi K, Tohgi H. [A case of chronic, motor, axonal polyneuropathy successfully treated by immunoadsorption]. *Rinsho Shinkeigaku* 1998; 38(1):51-53.
Kommentar: Fallbericht zur Immunadsorption bei axonaler Polyneuropathie, Artikel in Japanisch
106. Nagpal S, Benstead T, Shumak K, Rock G, Brown M, Anderson DR. Treatment of Guillain-Barre syndrome: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Apheresis* 1999; 14(3):107-113.
Kommentar: Gesundheitsökonomische Evaluation zur Therapie der GBS, Plasmapherese
107. Ng KK, Howard RS, Hirsch NP, Miller DH. Intravenous immunoglobulin versus plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1993; 43(12):2729-1.
Kommentar: Vergleichsstudie, Plasmaaustausch
108. Nikolay J, Braun J, Druschky KF, et al. Klinische Erfahrung mit der Immunadsorption bei myasthenia Gravis und Polyradikuloneuritis. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1987; 16(11):455-460.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Immunadsorption
109. Odaka M, Yamane S, Soeda K, et al. Immunoadsorption apheresis or/and double filtration plasma pheresis for autoimmune diseases being resistant to their medication therapies. *Art Cells Blood Sub Immobilization Biotechnol* 1994; 22(5):A46.
Kommentar: Abstrakt (Immunadsorption)
110. OTA - US Congress Office of Technology Assessment. The Safety, Efficacy, and Cost Effectiveness of Therapeutic Apheresis. Banta H, editor. 23-6-1983. Washington. Health Technology Case Study 23.
Ref Type: Generic
Kommentar: Plasmapherese

111. Pascuzzi RM, Fleck JD. Acute peripheral neuropathy in adults. Guillain-Barre syndrome and related disorders. *Neurol Clin* 1997; 15(3):529-547.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese erwähnt
112. Piradov MA. [Plasmapheresis in the treatment of acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuritis (Guillain-Barre syndrome) (review of foreign literature)]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1991; 91(9):102-106.
Kommentar: Artikel in Russisch
113. Piradov MA, Mikhailov VV, Popov AA. [Intensive plasmapheresis in the Guillain-Barre syndrome: its complications and their prevention]. *Gematol Transfuziol* 1992; 37(7-8):43-45.
Kommentar: Artikel in Russisch
114. Piradov MA. [The therapy of severe forms of acute polyradiculoneuritis: corticosteroids, plasmapheresis or their combination?]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1992; 92(3):7-10.
Kommentar: Fallserie (Plasmaaustausch), Artikel in Russisch
115. Polenakovic M, Grcevska L, et al. Therapeutic apheresis in nephrology and neurology. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(S 6):99-100.
Kommentar: Abstrakt. Plasmapherese
116. Prick MJ, Verhagen WI. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immunoglobulins or plasmapheresis? *Arch Neurol* 1991; 48(11):1118-1119.
Kommentar: Übersichtsarbeit (Plasmapherese)
117. Pritchard J. Novel therapeutic approaches to Guillain-Barre syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9(10):2307-2318.
Kommentar: Übersicht zu Therapieoptionen bei Guillan-Barré
118. Radovic M, Balint B, Jovicic A. The use of therapeutic plasma exchange for treatment of acute polyradiculoneuropathy. *Transfus Sci* 1995; 16(2):167-171.
Kommentar: Fallserie zum Plasmaaustausch (n=24)
119. Rana SS, Rana S. Intravenous immunoglobulins versus plasmapheresis in older patients with Guillain-Barre syndrome. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47(11):1387-1388.
Kommentar: Studie zum Vergleich Plasmapherese und IV-IG bei älteren Patienten mit GBS
120. Raphael JC, Chastang C, Masson C, Elkharrat D, Goulon M. Guillain-Barre syndrome and plasma exchange. *Lancet* 1985; 2(8445):45.
Kommentar: Plasmaaustausch
121. Raphael JC, Chastang C, Chevret S, Gajdos P. Intravenous immune globulin versus plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327(11):816.
Kommentar: Leserbrief (Plasmaaustausch)
122. Raphael JC, Chevret S, Jars-Guinestre MC, Chastang C, Gajdos P. [Treatment of Guillain-Barre syndrome by plasma exchange: proposal of a therapeutic strategy]. *Rev Neurol (Paris)* 1996; 152(5):359-364.
Kommentar: Übersicht zur Therapiestrategie bei GBS (Plasmaaustausch)
123. Raphael JC, Chevret S, Auriant I, Sharshar T, Bouget J, Bolgert F. [Treatment of Guillain-Barre syndrome in adults: role of plasma exchange]. *Rev Med Interne* 1998; 19(1):60-68.
Kommentar: Übersicht zum Plasmaaustausch bei GBS
124. Raphael JC, Chevret S. Rational therapy of Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 1998; 351(9104):753.
Kommentar: Übersicht zur Therapie des GBS (Plasmaaustausch)
125. Raphael JC, Chevret S, Auriant I, Sharshar T, Bouget J, Bolgert F. Treatment of the adult Guillain-Barre syndrome: indications for plasma exchange. *Transfus Sci* 1999; 20(1):53-61.
Kommentar: Übersicht zur Indikationsstellung des Plasmaaustausch bei GBS
126. Raphael JC, Sharshar T. [Guillain-Barre syndrome: epidemiological, clinical and therapeutic insight]. *Ann Med Interne (Paris)* 2000; 151 Suppl 1:1S35-1S40.
Kommentar: Übersicht
127. Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Chochrane Library* 2001[3]. 20-1-2001.
Ref Type: Generic
Kommentar: Systematischer Review (Plasmaaustausch)
128. Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guinestre MC. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barre syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(2):235-238.
Kommentar: Phase-II-Studie zur IVIG, Plasmaaustausch nicht Therapiebestandteil
129. Ravasio A, Pasquinelli M, Curro DB, Neri W, Guidi C, Gessaroli M et al. High dose intravenous immune globulins and plasma exchange in Guillain-Barre Syndrome. *Ital J Neurol Sci* 1995; 16(7):487-492.
Kommentar: Retrospektive Auswertung (n=36) zum Vergleich Plasmaaustausch und IV-IG
130. Rees J. Guillain-Barre syndrome: the latest on treatment. *Br J Hosp Med* 1993; 50(5):226-229.
Kommentar: Übersicht zu Therapien bei Guillan-Barre-Syndrom

131. Rees J. Guillain-Barre syndrome. Clinical manifestations and directions for treatment. *Drugs* 1995; 49(6):912-920.
Kommentar: Übersicht zur Therapie des GBS
132. Rees JH, Thompson RD, Smeeton NC, Hughes RA. Epidemiological study of Guillain-Barre syndrome in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(1):74-77.
Kommentar: Studie zur Epidemiologie des GBS in England
133. Romano JG, Rotta FT, Potter P, Rosenfeld V, Santibanez R, Rocha B et al. Relapses in the Guillain-Barre syndrome after treatment with intravenous immune globulin or plasma exchange. *Muscle Nerve* 1998; 21(10):1327-1330.
Kommentar: Retrospektive Studie zur Rezidivrate nach IV-IG oder Plasmaaustausch bei GBS
134. Rosenow F, Haupt WF, Grieb P, Jimenez-Klingberg C, Borberg H. Plasma exchange and selective adsorption in Guillain-Barre syndrome—a comparison of therapies by clinical course and side effects. *Transfus Sci* 1993; 14(1):13-15.
Kommentar: Vergleichende Studie (n=30) zur Immunadsorption, Plasmaaustausch und symptomatischer Therapie
135. Rostami AM. Guillain-Barre syndrome: clinical and immunological aspects. *Springer Semin Immunopathol* 1995; 17(1):29-42.
Kommentar: Übersicht zum Krankheitsbild
136. Rudnicki S, Vriesendorp F, Koski CL, Mayer RF. Electrophysiologic studies in the Guillain-Barre syndrome: effects of plasma exchange and antibody rebound. *Muscle Nerve* 1992; 15(1):57-62.
Kommentar: Elektrophysiologische Studie (Plasmapherese)
137. Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. *Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. Lancet* 1997; 349(9047):225-230.
Kommentar: RCT (n=83) zur Wirksamkeit der Plasmapherese versus IV-IG versus Kombination beider Therapien
138. Sasaki N, Ando Y, Tabei K, Kusano E, Yoshida M, Asano Y. Two cases of severe Guillain-Barre syndrome refractory to double-filtration plasmapheresis but responsive to plasma exchange with fresh frozen plasma (FFP). *J Clin Apheresis* 1996; 11(3):165-167.
Kommentar: Fallberichte
139. Schleglman K, et al. Guillain Barre Syndrome: plasmapheresis or immunoglobulin therapy? *Kidney Blood Press Res* 2000; 23(155):214-347 (155).
Kommentar: Abstrakt - Vergleich Plasmapherese zu Immunglobulin
140. Schuchardt V, Hotz M, Hund E, Sun S, Heitmann R, Hacke W. [Experiences with high dosage immunoglobulin G in neuromuscular diseases]. *Nervenarzt* 1993; 64(2):98-103.
Kommentar: Studie zur Wirksamkeit der intravenösen Immunglobulin-Therapie bei Guillain-Barre-Syndrom und Myasthenie
141. Shibuya N. [Therapeutic plasma exchange for neuroimmunological disorders]. *No To Shinkei* 1993; 45(10):925-932.
Kommentar: Übersichtsartikel in Japanisch
142. Sindern E, Malin JP. Das akute Guillain-Barré-Syndrom. *Deutsches Ärzteblatt* 1996; 93(28-29(A)):1895-1414.
Kommentar: Übersichtsarbeit
143. Sithinamsuwan P, Sinsawaiwong S, Limapichart K. Guillain-Barre's syndrome associated with *Plasmodium falciparum* malaria: role of plasma exchange. *J Med Assoc Thai* 2001; 84(8):1212-1216.
Kommentar: Fallserie (Plasmaaustausch)
144. Smith GD, Hughes RA. Plasma exchange treatment and prognosis of Guillain-Barre syndrome. *Q J Med* 1992; 85(306):751-760.
Kommentar: Plasmaaustausch
145. Stebler C, Tichelli A, Dazzi H, Wernli M, Gratwohl A, Speck B. [Immunoglobulin deficiency after repeated plasmapheresis]. *Schweiz Med Wochenschr* 1991; 121(5):145-149.
Kommentar: Plasmapherese
146. Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment of plasmapheresis. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 47:840-847.
Kommentar: Technologiebewertung (Plasmapherese)
147. Susuki K, Johkura K, Yuki N, Hasegawa O, Kuroiwa Y. Rapid resolution of nerve conduction blocks after plasmapheresis in Guillain-Barre syndrome associated with anti-GM1b IgG antibody. *J Neurol* 2001; 248(2):148-150.
Kommentar: Studie, Plasmapherese
148. Tagawa Y, Yuki N, Hirata K. [Removal ability of anti-ganglioside antibodies in immunoadsorption using a modified tryptophan-immobilized column]. *Rinsho Shinkeigaku* 1997; 37(10):863-867.
Kommentar: Studie zu Eliminationsprofilen von Immunadsorption bei GBS, Artikel in Japanisch

149. Tagawa Y, Yuki N, Hirata K. Ability to remove immunoglobulins and antiganglioside antibodies by double filtration plasmapheresis in Guillain-Barre syndrome: is it equivalent to plasma exchange? *Ther Apher* 1997; 1(4):336-339.
Kommentar: Studie zu Eliminationsprofilen von Plasmaaustausch und Membran-Doppel-Filtration bei GBS
150. Tagawa Y, Yuki N, Hirata K. Ability to remove immunoglobulins and anti-ganglioside antibodies by plasma exchange, double-filtration plasmapheresis and immunoabsorption. *J Neurol Sci* 1998; 157(1):90-95.
Kommentar: Studie zu Eliminationsprofilen von Plasmaaustausch, Immunadsorption und Membran-Doppelfiltration
151. Tagawa Y, Yuki N, Hirata K. [The number of plasma exchanges in Guillain-Barre syndrome: evaluation by the removal rate of immunoglobulin G]. *Rinsho Shinkeigaku* 1998; 38(10-11):951-954.
Kommentar: Übersicht zu Therapieprotokollen der Plasmapherese bei GBS, Artikel in Japanisch
152. Tharakan JK, Mathai J, Mathai A, Sulochana PV. Immune complex levels and plasmapheresis in Guillain-Barre syndrome. *Acta Neurol (Napoli)* 1993; 15(2):138-141.
Kommentar: Studie zur Veränderung immunologischer Parameter nach Plasmaaustausch
153. The Guillain-Barre syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1985; 35(8):1096-1104.
Kommentar: Plasmapherese
154. Toepfer M, Schroder M, Hirschmann M, Schiffel H, et al. Einsatz von Plasmapherese und Immunadsorption bei neurologischen Erkrankungen. *Nervenheilkunde* 1998; 17(8):359-361.
Kommentar: Übersicht und Vergleich verschiedener Therapieregimes (auch Immunadsorption), keine Primärstudie
155. Toepfer M, Schiffel H, Sitter T, Pongratz D, Muller-Felber W. Extracorporeal antibody elimination in neuro-immunological diseases. *Ther Apher* 1999; 3(3):268-270.
Kommentar: Übersicht zur Immunadsorption bei neurologischen Erkrankungen
156. Uetakagaito M, Horikawa H, Yoshinaka H, Tagawa Y, Yuki N. Two patients with acute Guillain-Barre syndrome treated with different apheresis methods. *Ther Apher* 1997; 1(4):340-342.
Kommentar: 2 Fallberichte zur Hämapherese (Immunadsorption und Plasmaaustausch) bei GBS
157. Ullrich H, Mansouri-Taleghani B, Lackner KJ, Schalke B, Bogdahn U, Schmitz G. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: superiority of protein A immunoabsorption over plasma exchange treatment. *Transfus Sci* 1998; 19 Suppl:33-38.
Kommentar: Fallbericht zur Immunadsorption bei GBS
158. Valbonesi M, Bruni R, Carlier P, De Luigi MC, Sanfilippo B, Zagnoni M. A new simple way to carry out cascade filtration (CF) without any need for adjunctive peristaltic pumps: a technical note. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 24(3):287-290.
Kommentar: Methodisches, Kaskadenfiltration, kein spezieller Bezug zu Indikationen
159. Valbonesi M, Bo A, De Luigi MC, Bruni R, Stura P, Sanfilippo B et al. Cascade filtration (CF) with the Haemonetics MCS+: a new technical adaptation. *Int J Artif Organs* 2001; 24(3):164-166.
Kommentar: Erfahrungsbericht zur Kaskadenfiltration, kein spezieller Bezug zu Indikationen
160. van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326(17):1123-1129.
Kommentar: Wirksamkeitsstudie zum Plasmaaustausch bei GBS
161. van der Meche FG, van Doorn PA, Schmitz PI. Intravenous immunoglobulin versus plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1993; 43(12):2730-2731.
Kommentar: Vergleichende Studie zum Plasmaaustausch versus intravenöse Immunglobulin-Therapie
162. van der Meche FG. The Guillain-Barre syndrome. *Baillieres Clin Neurol* 1994; 3(1):73-94.
Kommentar: Übersicht GBS
163. van der Meche FG. The Guillain-Barre syndrome: plasma exchange or immunoglobulins intravenously? *Ann Med Interne (Paris)* 1994; 145(5):293-295.
Kommentar: Übersicht (Plasmaaustausch)
164. van der Meche FG. Intravenous immune globulin in the Guillain-Barre syndrome. *Clin Exp Immunol* 1994; 97 Suppl 1:43-47.
Kommentar: Veröffentlichung zur Wertigkeit von Immunglobulingaben
165. van der Meche FG, Visser LH, Jacobs BC, Endtz HP, Meulstee J, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome: multifactorial mechanisms versus defined subgroups. *J Infect Dis* 1997; 176 Suppl 2:S99-102.
Kommentar: Übersicht
166. van der Meche FG, van Doorn PA. Future developments in the treatment of immune-mediated polyneuropathies. *Eur Neurol* 1997; 38(3):230-237.
Kommentar: Übersicht zur Therapie immunvermittelter Polyneuropathien
167. Vedeler CA, Wik E, Nyland H. The long-term prognosis of Guillain-Barre syndrome. Evaluation of prognostic factors including plasma exchange. *Acta Neurol Scand* 1997; 95(5):298-302.
Kommentar: Studie zur Prognose bei GBS

168. Visser LH, van der Meche FG, Meulstee J, Rothbarth PP, Jacobs BC, Schmitz PI et al. Cytomegalovirus infection and Guillain-Barre syndrome: the clinical, electrophysiologic, and prognostic features. Dutch Guillain-Barre Study Group. *Neurology* 1996; 47(3):668-673.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie
169. Visser LH, van der Meche FG, Meulstee J, van Doorn PA. Risk factors for treatment related clinical fluctuations in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre study group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(2):242-244.
Kommentar: Kommentar
170. Visser LH, Schmitz PI, Meulstee J, van Doorn PA, van der Meche FG. Prognostic factors of Guillain-Barre syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. Dutch Guillain-Barre Study Group. *Neurology* 1999; 53(3):598-604.
Kommentar: Studie zu prognostischen Parametern bei GBS
171. Weinstein R. Treatment of Guillain-Barre syndrome: listening carefully to the music before jumping on the bandwagon. *Transfus Sci* 1994; 15(4):490-495.
Kommentar: Kommentar zur Behandlung des GBS
172. Weinstein R. Is there a scientific rationale for therapeutic plasma exchange or intravenous immune globulin in the treatment of acute Guillain-Barre syndrome? *J Clin Apheresis* 1995; 10(3):150-157.
Kommentar: Übersicht und Kommentar (Plasmaaustausch bei GBS)
173. Weinstein R. Therapeutic apheresis in neurological disorders. *J Clin Apheresis* 2000; 15(1-2):74-128.
Kommentar: Übersicht zur Apherese bei neurologischen Erkrankungen
174. Winer JB. Guillain Barre syndrome. *Mol Pathol* 2001; 54(6):381-385.
Kommentar: Übersicht, Plasmaaustausch
175. Wollinsky KH, Hulser PJ, Brinkmeier H, Aulkemeyer P, Bossenecker W, Huber-Hartmann KH et al. CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barre syndrome: a randomized clinical trial. *Neurology* 2001; 57(5):774-780.
Kommentar: Prospektive Studie (n=37) zum Vergleich Plasmaaustausch und Liquor-Filtration
176. Yamashita S, Morinaga T, Matsumoto K, Sakamoto T, Kaku N, Matsukura S. Severe Guillain-Barre syndrome in aged patients: the effect of plasmapheresis. *Intern Med* 1992; 31(11):1313-1316.
Kommentar: Fallserie, Plasmapherese
177. Yamawaki T, Suzuki N. Can immunoadsorption plasmapheresis be used as the first choice therapy for neuroimmunological disorders? *Ther Apher* 1997; 1(4):348-352.
Kommentar: Unkontrollierte Studie zur Wirksamkeit der Immunadsorption bei Polyneuropathien und Myasthenia gravis
178. Yamazaki M, Koh CS, Hanyu N, Sakai T, Inoue A, Yanagisawa N. [Comparative study of the efficacy of plasma exchange, immunoadsorption plasmapheresis and corticosteroid administration in the treatment of Guillain-Barre syndrome]. *Arerugi* 1995; 44(4):498-502.
Kommentar: Studie (n=42) zum Vergleich Plasmaaustausch, Immunadsorption und Steroidtherapie, Artikel in Japanisch
179. Yeh JH, Chen WH, Chen JR, Chiu HC. Miller Fisher syndrome with central involvement: successful treatment with plasmapheresis. *Ther Apher* 1999; 3(1):69-71.
Kommentar: 2 Fallberichte zur Plasmapherese bei Miller-Fisher-Syndrom
180. Yoshii F, Shinohara Y. Lymphocyte subset proportions in Guillain-Barre syndrome patients treated with plasmapheresis. *Eur Neurol* 2000; 44(3):162-167.
Kommentar: Studie zur immunologischen Veränderungen nach Plasmaaustausch
181. Yuki N. Tryptophan-immobilized column adsorbs immunoglobulin G anti-GQ1b antibody from Fisher's syndrome: A new approach to treatment. *Neurology* 1996; 46(6):1644-1651.
Kommentar: Übersicht zur Immunadsorption bei Miller-Fisher-Syndrom
182. Yuki N, Ang CW, Koga M, Jacobs BC, van Doorn PA, Hirata K et al. Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside. *Ann Neurol* 2000; 47(3):314-321.
Kommentar: Fallserie (n=25) zur Pathophysiologie und Therapieeffekten bei GBS mit GM1-Antikörpern, keine Studie zur Apherese
183. Zielinska M, Galas-Zgorzalewicz B. [Clinical picture, evolution and results of treatment of Guillain-Barre syndrome in children and adolescents]. *Neurol Neurochir Pol* 2000; 34(3 Suppl):27-40.
Kommentar: Fallbeobachtungen

Einzelauswertungen

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Nikolay J, Braun J, Druschky KF, et al. Klinische Erfahrung mit der Immunadsorption bei Myasthenia Gravis und Polyradikuloneuritis. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1987; 16(11):455-460. |
| Studientyp nach Durchsicht | Retrospektive gemischte Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Wirksamkeit der Immunadsorption bei Myasthenia gravis und akuter und chronischer Polyradikuloneuritis |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 5 Patienten mit Myasthenia gravis, 9 Patienten mit akuter Polyradikuloneuritis (Guillain-Barré-Syndrom, GBS) und 1 Patient mit chronischer Polyradikuloneuritis. 6 GBS -Patienten hatten Tetraparese, davon 2 beatmungspflichtig. 4 Patienten hatten akute postinfektiöse Polyradikuloneuritis mit rasch progredienter inkompletter Tetraparese. Die 9 Patienten mit GBS waren nicht immunsuppressiv vorbehandelt. Zusatzdiagnostik mittels Eiweiß im Urin und Elektromyographie |
| Intervention | Immunapherese mit Tryptophan (IM-T 350) oder Phenylalanin (IM-PH 350) nach Plasmaphäreseparation. Säulenvolumen 350 ml. Immunadsorption im zweitägigen Abstand von 2,5 Liter Plasma. Behandlungszeit bei GBS-Patienten im Mittel 18 Tage (zwischen 4 und 13 Plasmaseparationen). Alle Patienten wurden während der Apherese mit Methylprednisolon in unbekannter Dosis behandelt. Keine sonstigen Angaben über Begleitmedikation und -therapie. |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Globale Angaben zum klinischen Verlauf |
| Follow up | Im Mittel 18 Tage |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Bei 7 von 10 Polyradikuloneuritis-Patienten „zufriedenstellende Remission“, bei einem Patienten „Teilremission“, bei 2 Patienten (einer davon der Patient mit chronischer Polyradikuloneuritis) kein Erfolg. |
| Fazit der Verfasser | <i>„ Die Plasmaseparation mit anschließender Immunadsorption [...] ist eine einfache, sichere und effektive Methode zur Behandlung der Myasthenia gravis und der akuten Polyradikuloneuritis. [...]...ist die Separation mit Immunadsorption ebenso wirksam wie die herkömmliche Plasmaaustauschbehandlung.“</i> |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Es handelt sich um eine unkontrollierte Fallserie mit nicht näher fassbaren Aussagen zum klinischen Verlauf nach Immunadsorption und geringer Patientenzahl. Ein möglicher Einfluss der gleichzeitig gegebenen Steroidmedikation kann nicht ausgeschlossen werden. Diese Studie lässt keine validen Aussagen zur Wirksamkeit der Immunadsorption beim Guillain-Barré-Syndrom (akute Polyradikuloneuritis) zu. |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Jimenez C, Rosenow F, Grieb P, Haupt WF, Borberg H. Adsorption therapy with tryptophan-conjugated polyvinyl alcohol gels in 10 patients with acute Guillain-Barre syndrome. <i>Transfus Sci</i> 1993; 14(1):9-11. |
| Studientyp nach Durchsicht | Retrospektive Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Wirkung der Adsorptions Therapie (AT) bei Patienten mit akutem GBS |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 10 Patienten (6 männliche und 4 weibliche, Altersrange 19 bis 70 Jahre) mit akutem GBS. Diagnosenstellung auf Basis international akzeptierter Kriterien. Intervention bei Fehlen von Kontraindikationen. |
| Intervention | Adsorptions Therapie (AT) mit IM TR350 Asahi Medical, Japan. Im Mittel 5.6 AT-Behandlungen innerhalb von 9 Tagen zur Erreichung eines IgG-Titers zwischen 3.0 und 4.0 g/L. Durchschnittliche AT-Zeit 120 Minuten. |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Laboruntersuchung (IgG, IgM, IGA, Albumin, Fibrinogen, Koagulation und IgG-Subklassen) vor und nach AT, Anwendung von 3 Scores (Paresis Score, Disability Score, GBSG Score) zur klinischen Bewertung am ersten und letzten Tag der AT, mindestens 2 mal wöchentlich |
| Follow up | Nein |
| Drop Outs | Nicht beschrieben |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Nicht beschrieben |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Signifikante laborchemische Veränderungen: Quick-Test von 80 auf 40%, PTT von 40 auf 112 s, Fibrinogenreduktion um 50% des Ausgangswertes. Durchschnittliche Entfernung von 4.1 g IgG, 0.8g IgA und 0.7 g IgM je behandeltem Liter Plasma. In 8 von 10 Fällen wurden die Symptome reduziert und die gemessenen 3 Scores verbesserten sich signifikant. Beobachtete Nebenwirkungen in 19 % der Behandlungen. |
| Fazit der Verfasser | Die AT mit der IM TR350 Säule zeige gute klinische Ergebnisse in der Behandlung der 10 GBS Patienten. Die klinischen Effekte sollten mit einer kontrollierten Studie verifiziert werden. Nebenwirkungen seien vertretbar und nicht notwendigerweise methodenspezifisch. Eine stärker selektive Adsorptionssäule wäre wünschenswert und könne eine tägliche Therapie erlauben. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Der Focus der Studie liegt bei laborchemisch nachweisbaren Effekten der AT. Die 3 klinischen Scores zur Darstellung der klinischen Nutzens der AT werden unzureichend beschrieben. Die als statistisch signifikant bewertete Veränderung der 3 Scores im Laufe der AT-Therapie kann nicht nachvollzogen werden. Eine positive Korrelation zwischen dem Grad der Immunglobulinentfernung und der Score-Verbesserung wird von den Autoren vermutet, jedoch nicht belegt. Die Studienergebnisse können nicht zu einem Wirkungsnachweis der AT bei GBS-Patienten verwendet werden . |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Rosenow F, Haupt WF, Grieb P, Jimenez-Klingberg C, Borberg H. Plasma exchange and selective adsorption in Guillain-Barre syndrome--a comparison of therapies by clinical course and side effects. <i>Transfus Sci</i> 1993; 14(1):13-15. |
| Studientyp nach Durchsicht | Retrospektive Fallserien |
| Fragestellung/ Indikation | Die selektive Adsorption (SEA) im Vergleich zu dem therapeutischen Plasmaaustausch (PE) und zu der symptomatischer Therapie (ST). |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 3 Untersuchungsgruppen mit je 10 GBS-Patienten (matched for age and maximal disability) 1. Gruppe ST: rein symptomatische Therapie 2. Gruppe PE: mit Biseko als Austauschmedium 3. Gruppe SEA: TR350-Säule (Asahi, Tokyo) Einschlusskriterien: diagnostische Kriterien nach Asbury et al.. Modifizierter ‚Disability Score‘ (DS) mittels Klassifizierung in 3 Schweregrade: 1=gefähig, 2=nicht gefähig, 3=beatmungspflichtig Maximaler DS: PE (2.3), SEA (2.2), ST (2.1). |
| Intervention | Selektive Adsorption mit TR350-Säule (Asahi, Tokyo). Therapiebeginn 10.5 Tage nach GBS-Beginn. Gesamtplasmavolumen 19.2 L. Keine Angaben zu weiteren Therapiemodalitäten. |
| Vergleichsintervention | Plasmaaustauschtherapie mit Biseko als Austauschmedium. Therapiebeginn 10.1 Tage nach GBS-Beginn. Gesamtplasmavolumen 20.2 L. Keine Angaben zu weiteren Therapiemodalitäten. |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Dauer von GBS-Beginn bis erster Befundverbesserung, Zeitintervall zwischen Therapiebeginn und erster Befundverbesserung, Dauer der Krankenhausbehandlung, Disabilityscore (DS) bei Entlassung |
| Follow up | Nicht beschrieben |
| Drop Outs | nicht beschrieben |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | t-Test |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | In der SEA- und PE-Gruppe um 5 Tage verkürzter Zeitintervall zwischen Symptombeginn und ersten dokumentierten Verbesserungen im Vergleich zur ST-Gruppe. Verkürzung der Krankenhausbehandlung um 40% in der SEA-Gruppe und 25% in der PE-Gruppe im Vergleich zur ST-Gruppe. Dauer der Krankenhausbehandlung (Tage): PE (73.7), SEA (57.8) und ST (98.5). Die mittlere Dauer von Erstbehandlung bis Erstverbesserung betrug: 5.3 Tage bei PE und 3.6 Tage bei SEA (keine Signifikanz). Bei Entlassung war der Schweregrad der Erkrankung in allen Gruppen gleich. Ein Patient erlitt Stunden nach SEA einen cerebralen Insult. |
| Fazit der Verfasser | SEA sei zumindest gleich effektiv wie PE in Bezug auf die Verkürzung des Intervalls zwischen Symptombeginn und erster Befundverbesserung und Krankenhausbehandlungsdauer. Die Nebenwirkungen seien vergleichbar. Die symptomatische Arteriosklerose sei als relative Kontraindikation anzusehen. Eine weitere Evaluation der Behandlungsmethode sei vielversprechend und notwendig. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Bis auf die behandelte Gesamtplasmamenge fehlen präzisierende Angaben über die Therapieregimes in der PE und SEA-Gruppe. Bei nicht vorhandener Randomisierung, unvollständiger statistischer Auswertung, nicht beschriebenen ‚follow up‘, kleinen Gruppengrößen und vergleichbarem Entlassungsbefund in den 3 Gruppen ist die Aussagekraft der vorliegenden retrospektiven Studie begrenzt und lässt keinen Wirksamkeitsnachweis im |

| | |
|--|---|
| | <p>Hinblick auf die SEA zu. Eine Begleittherapie – sofern sie stattgefunden hat – wurde nicht deklariert. Für alle 3 Untersuchungsgruppen wird in der Studie ein maximaler Schweregrad (DS) von 2.1 (ST) über 2.2 (SEA) bis 2.3 (PE) angegeben, wobei nicht berichtet wird, in welchem Stadium der Erkrankung die Behandlung mit PE bzw. SEA stattfand.</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Morosetti M, Meloni C, Taccone GM, Rossini PM, Felicioni R, Palombo G et al. Plasmapheresis versus plasma perfusion in acute Guillain-Barre syndrome. ASAIO J 1994; 40(3):M638-M642. |
| Studientyp nach Durchsicht | Prospektive Fallkontrollstudie |
| Fragestellung/ Indikation | Vergleich der Wirksamkeit von Plasmaaustausch (PE) und Plasmaperfusion (PP) in 2 Gruppen von GBS-Patienten an Hand von klinischem ‚Outcome‘, elektrophysiologischer Befunde und Liquoruntersuchungen. |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 22 Patienten mit GBS (17 männlich, 5 weiblich, Mittleres Alter 54.4±15.9 Jahre, Range 22-71 Jahre). Diagnosestellung entsprechend den Kriterien des ‚Ad hoc Stroke Committee of the Institute of Neurologic and Communicative Disorders‘. Einschreibung von Patienten mit ‚Disability Score‘ der Stufe 3 und schlechter und wenn die Symptome nicht länger als 7 Tage bestanden. Einschreibung der Patienten nach ‚informed consent‘. Anerkennung des Studienprotokolls durch die Ethikkommissionen der beteiligten Institutionen. |
| Intervention | PE Gruppe A: 16 Patienten (12 männlich, 4 weiblich, Anteil an ‚DS-Stufe 3/4/5‘: 3/7/6 Patienten) mit 7 maliger PE innerhalb von 15 Tagen (Mittelwert) |
| Vergleichsintervention | PP Gruppe B: 6 Patienten (4 männlich, 2 weiblich, Anteil an ‚DS-Stufe 3/4/5‘: 2/3/1 Patienten) mit 3 maliger PP (mit Phenylalanin Säule, PP entsprechend der Methode nach Shibuya, entspricht inhaltlich einer IA) innerhalb von 10 Tagen (Mittelwert) |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Klinische Beurteilung vor Therapiebeginn und 15 Tage später mittels standardisiertem Score, der dem ‚Disability Score‘ von Huges et al (Lancet 1978) entspricht. Liquoruntersuchungen zwischen der ersten und zweiten Woche, ggf. mehrfach, wenn klinisch erforderlich. Messung der peripheren Nervenleitungsgeschwindigkeit an Ober- und Unterschenkel vor Therapiebeginn, nach Therapieende und 45 Tage später. Laboruntersuchung (IgG, IgM und Gammoglobuline) vor und nach jeder Behandlung. |
| Follow up | Gruppe A: Mittelwert 19 ±13 Monate (Range 6-37 Monate) |
| Drop Outs | Nicht beschrieben |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Messwerte werden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Wo möglich, wurde Students t-Test angewendet. |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | IIb |
| Ergebnisse | Die beiden Gruppen waren bezüglich der klinischen Parameter vergleichbar. In allen Fällen war die Behandlung ohne signifikante Nebenwirkungen und ohne Komplikationen in Verbindung mit dem Gefäßzugang oder der Antikoagulationstherapie. Signifikante Reduktion von IgG-, IgM- und Immunglobulin-Werten in beiden Gruppen nach jeder Behandlung. Gruppe A: Bei allen Patienten konnte am Ende der Therapie eine klinische Verbesserung um mindestens 1 Stufe DS beobachtet werden. Geringfügige Verbesserung der elektrophysiologischen Untersuchungen am Therapieende, später deutlicher nachweisbar Gruppe B: geringfügige klinische Verbesserung (DS) bei 2 Patienten 15 Tage nach Therapiebeginn. 4 Patienten mit gleichem bzw. schlechterem DS. Von diesen Patienten erhielten 2 anschließend PE mit klinischer Verbesserung. Keine signifikanten Änderungen der elektrophysiologischen |

| | |
|--|--|
| | Werte am Therapieende und 45 Tage später. |
| Fazit der Verfasser | <p>PE stoppe die progressive Verschlechterung im klinischen Verlauf, verhindere die Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz, erlaube eine frühe und signifikante Verbesserung mit Veränderung des DS und verbessere die motorische Leitungsgeschwindigkeit wenn sie 45 Tage nach Therapieende gemessen werde.</p> <p>Die Ergebnisse in Gruppe B zeigten, dass PP im Vergleich zu PE in 2 Fällen zu einer langsameren und späteren Verbesserung im DS führte und in den übrigen 4 Fällen zu einem schlechteren oder gleichbleibenden DS-Status führe. Elektrophysiologische Ergebnisse am Therapieende seien schlechter auch ohne Erholungszeichen nach 45 Tagen.</p> <p>Zusammenfassend biete PE Vorteile bei schwerem GBS in Bezug auf Erholungszeit, Komplikationsrate und Rückfall. Die PP zeige diese klinischen Vorteile nicht.</p> |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Die Ergebnisse der in der Fragestellung und Methodenbeschreibung genannten Liquoruntersuchungen werden nicht wiedergegeben.</p> <p>Das Studiendesign und die Studiendurchführung bleiben u.a. im Hinblick auf die beteiligten Institutionen und den Therapiebeginn unklar.</p> <p>Ein Follow-up fand zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt und wurde nur bei Gruppe A beschrieben.</p> <p>Die kleinen Gruppengrößen lassen keine validen Aussage zu den Therapieeffekten zu.</p> <p>Die Studienergebnisse lassen keine validen Aussagen über einen Unterschied zwischen Immunadsorption und Plasmaaustausch bei GBS-Patienten erkennen.</p> |

| Autoren und Titel der Studie | Haupt WF, Borberg H, Rosenow F. Pilot study of a new treatment concept for acute Guillain-Barre syndrome. Transfus Sci 1995; 16(2):139-144. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---------------|----------|---------------|---------|-----------|--|--|--|--|--|----------|----------|-----------|----|-----------|---|--|--|--|--|----------|----------|----------|----|--|-----------------|--|--|--|--|----------|----------|----------|----|---------|----------------------------------|--|--|--|--|-----------|-----------|-----------|----|-----------|
| Studientyp nach Durchsicht | Prospektive Fallserie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fragestellung/ Indikation | Vergleich von Plasmatherapieverfahren und symptomatischer Therapie bei GBS. Ist die sequenzielle Therapiekombination der selektiven Adsorption und IgG-Gabe effektiver als die Anwendung nur eines dieser Verfahren? Prüfung der Sicherheit und Anwendbarkeit der selektiven Adsorption. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 30 Patienten (11 Plasmaaustausch (PE), 7 selektive Adsorption (SA), 12 selektive Adsorption und anschließende Gabe von i.V. IgG (SA+IgG)) Einschlusskriterien: Erfüllung der diagnostischen Kriterien gemäß Asbury et al. und der Guillain-Barré study group. Diagnose des akuten GBS mittels klinischer, elektrophysiologischer Diagnostik und Laboruntersuchung (CSF). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Intervention | SA+IgG: 5.3 SA-Behandlungen (Mittelwert) mit durchschnittlich 2.3 L Plasma. Gabe von Immunglobulin i.v. 0.4 g/kg Körpergewicht (Sandoglobulin, Sandoz) für 5 Tage. PE: Austausch von im Mittel 2.3 L in 7.9 Behandlungen (Mittelwert) SA: 7.8 Behandlungen (Mittelwert), 2,6 L Plasma (TR350, Asahi Medical, Tokyo) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vergleichsintervention | 10 Patienten mit rein symptomatische Therapie (ST). Vergleichbarkeit der Patienten in Bezug auf Alter und maximalem ‚disability score‘ (DS) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Verblindung | Nicht beschrieben | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Randomisation | Nicht beschrieben | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Outcomes | ‚Clinical impairment‘ gemessen mit dem ‚disability score‘ (DS) (Hughes et al.): 0 bis 6 (0=healthy,..., 6= dead). Dauer bis zur ersten Befundverbesserung, Veränderung des DS während des Krankenhausaufenthaltes, Entlassungs-DS, Dauer der Krankenhausbehandlung. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Follow up | Standardisiertes klinisches und elektrophysiologisches Programm. Klinische Untersuchung in den ersten 2 Wochen jeden zweiten Tag, dann wöchentlich über 4 Wochen, dann im 3., 6. und 12. Monat nach Krankheitsbeginn. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Drop Outs | Nein | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nicht beschrieben | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Statistische Auswertung | Kruskal-Wallis Test | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ergebnisse | <table border="0"> <thead> <tr> <th>PE (p=11)</th> <th>SA (p=7)</th> <th>SA+IgG (p=12)</th> <th>p-value</th> <th>ST (0=10)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Dauer bis zur ersten Befundverbesserung:</td> </tr> <tr> <td>16.7±7.1</td> <td>14.7±9.7</td> <td>18.0±13.4</td> <td>NS</td> <td>20.1±13.6</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Veränderung des DS während des Krankenhausaufenthaltes:</td> </tr> <tr> <td>0.45±0.4</td> <td>0.71±0.4</td> <td>0.77±0.6</td> <td>NS</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5">Entlassungs-DS:</td> </tr> <tr> <td>1.27±0.4</td> <td>1.14±0.3</td> <td>1.16±0.4</td> <td>NS</td> <td>1.0±0.0</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Dauer der Krankenhausbehandlung:</td> </tr> <tr> <td>82.2±52.7</td> <td>49.8±16.0</td> <td>53.9±37.7</td> <td>NS</td> <td>98.5±70.0</td> </tr> </tbody> </table> | PE (p=11) | SA (p=7) | SA+IgG (p=12) | p-value | ST (0=10) | Dauer bis zur ersten Befundverbesserung: | | | | | 16.7±7.1 | 14.7±9.7 | 18.0±13.4 | NS | 20.1±13.6 | Veränderung des DS während des Krankenhausaufenthaltes: | | | | | 0.45±0.4 | 0.71±0.4 | 0.77±0.6 | NS | | Entlassungs-DS: | | | | | 1.27±0.4 | 1.14±0.3 | 1.16±0.4 | NS | 1.0±0.0 | Dauer der Krankenhausbehandlung: | | | | | 82.2±52.7 | 49.8±16.0 | 53.9±37.7 | NS | 98.5±70.0 |
| PE (p=11) | SA (p=7) | SA+IgG (p=12) | p-value | ST (0=10) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dauer bis zur ersten Befundverbesserung: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16.7±7.1 | 14.7±9.7 | 18.0±13.4 | NS | 20.1±13.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Veränderung des DS während des Krankenhausaufenthaltes: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.45±0.4 | 0.71±0.4 | 0.77±0.6 | NS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Entlassungs-DS: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1.27±0.4 | 1.14±0.3 | 1.16±0.4 | NS | 1.0±0.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dauer der Krankenhausbehandlung: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 82.2±52.7 | 49.8±16.0 | 53.9±37.7 | NS | 98.5±70.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fazit der Verfasser | Die Studiendaten zeigten, dass die SA mit und ohne IgG-Gabe ähnliche Ergebnisse wie der Plasmaaustausch (PE) - auch im Hinblick auf die methodenbedingten Komplikationen – lieferten. Es lägen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsuntergruppen vor. Die statistische Evaluation der ‚efficacy‘ dieser Behandlungskonzepte könne nur auf Basis einer Multicenterstudie mit einer größeren Patientengruppe vorgenommen werden. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--|---|
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Es handelt sich um eine Pilotstudie. Die aufgestellte Hypothese, dass SA und sequenzielle SA und IgG-Gabe die Behandlung des akuten GBS verbessere, kann - wie von den Autoren selbst festgestellt - nur in einer größeren Behandlungsserie geprüft und statistisch bewertet werden.</p> <p>Die beobachteten Komplikationen lassen eine vergleichbar positive Bewertung der Plasmabehandlungsgruppen untereinander und im Hinblick auf die Gruppe mit symptomatischer Therapie kaum zu. Die GBS-Patienten in der PE-Gruppe sind im Durchschnitt 10 Jahre jünger als die der beiden anderen Interventionsgruppen.</p> <p>Es bleibt unklar, ob die Auswahl der Patienten für die Behandlungsuntergruppen repräsentativ für die Gesamtheit der GBS-Erkrankten ist und ob Patienten mit anderem bzw. höherem Schweregrad der GBS-Erkrankung von den Plasmatherapievarianten profitieren würden.</p> <p>Aus der Studie können keine validen Aussagen zum Stellenwert der SA bei GBS-Patienten getroffen werden.</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Haupt WF, Rosenow F, van d, V, Borberg H, Pawlik G. Sequential treatment of Guillain-Barre syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. J Neurol Sci 1996; 137(2):145-149. |
| Studientyp nach Durchsicht | Prospektive Fallserien |
| Fragestellung/ Indikation | Kann die Kombination der beiden Therapieoptionen: selektiver Adsorption und Immunglobulingabe die Effektivität der Behandlung des GBS erhöhen? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 45 aufeinanderfolgende Patienten mit ‚informed consent‘ wurden in 3 Gruppen eingeteilt: 11 Plasmaseparation (PE), 13 selektive Adsorption (SA), 21 Patienten mit 2-Phasen-Therapie: selektive Adsorption und anschließende 5-tägiger i.v. IgG Gabe (SA+IgG). Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien für akute GBS gemäß Asbury und Cornblath,1990. Klinische Untersuchung, elektrophysiologische Tests, CSF und Laboruntersuchung zur Bestätigung der Diagnose des akuten GBS. Primäres Zielkriterium: Outcome nach 4 Wochen, gemessen als Änderung des klinischen Scores bei Aufnahme und am 28. Tag oder von Krankheitshöhepunkt zu Score am 28. Tag. |
| Intervention | SA+IgG-Gruppe: im Mittel 4.3 Adsorptionsbehandlungen anschließend 5-tägiger i.v. IgG Gabe (Sandoglobulin, Sandoz) 0.4 g /kg Körpergewicht |
| Vergleichsintervention | PE-Gruppe: Plasmaaustauschvolumen: 2-2,5 l Plasma. Ersatz des entfernten Plasmas mit 5% Humanalbumin. SA-Gruppe: TR 350, Asahi Medical,Tokyo |
| Verblindung | Nicht beschrieben |
| Randomisation | Nicht beschrieben |
| Outcomes | Disability score (Hughes et al. 1978): Klinischer Score bei Aufnahme, Klinischer Score beim Krankheitshöhepunkt, Klinischer Score am 28. Erkrankungstag, nach 6 Monaten und nach 1 Jahr, Vergleich des Krankheitsverlaufs vor und nach dem 28. Tag, Zahl der Krankenhausbehandlungstage. |
| Follow up | Klinische Untersuchung gemäß Hughes et al. (1978) im 2-tägigen Intervall über 2 Wochen, dann im wöchentlichen Abstand über 4 Wochen und nach 6 Monaten und 1 Jahr. |
| Drop Outs | Keine beschrieben |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Wilcoxon-Mann-Whitney zum Gruppenvergleich. Statistische Analyse unter Verwendung der Software SAS (SAS Institute, Cary, NC). |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | IIc |
| Ergebnisse | Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der PE- und SA-Gruppe. Wegen der Übereinstimmung im Krankheitsverlauf wurden die Patienten beider Gruppen (PE+SA) gepoolt und verglichen mit der SA+IgG-Gruppe. Die Besserungsrate nach 28 Tagen lag in der SA+IgG-Gruppe signifikant höher. |
| Fazit der Verfasser | Die Ergebnisse bei dem sequenziellen Vorgehen mit SA und anschließender IgG-Gabe würden zu einer schnelleren Erholung bei den GBS-Patienten führen verglichen mit der alleinigen Anwendung von PE oder SA. Die kleine Patientengruppe der Pilotstudie müsse bei der statistischen Evaluation berücksichtigt werden. Die viel versprechenden Ergebnisse sollten an einer größeren Patientengruppe untersucht werden. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Ein- und Ausschluss- sowie Zielkriterien wurden definiert. Ob es sich um eine prospektiv randomisierte Studie handelt und ob eine Verblindung erfolgte, geht aus der Darstellung nicht hervor. Die alleinige Anwendung der SA ergab keinen therapeutischen Vorteil. Die beschriebene einzig signifikante Verbesserung des DS nach 28 Tage in der SA+IgG-Gruppe gegenüber den gepoolten Gruppen, kann weder die Wirksamkeit der Therapiekombination belegen, noch können Aussagen über die Übertragbarkeit auf andere GBS-Patientengruppen abgeleitet werden. |

| | |
|--|--|
| | <p>Im Vergleich zu den Patienten der PE-Gruppe in der Studie von Haupt (1995) sind die Patienten dieser Studie gemessen mit dem DS schwerer erkrankt. Die GBS-Patienten in der PE-Gruppe sind im Durchschnitt 8 Jahre jünger als die der SA-Gruppe. Damit besteht keine Strukturgleichheit der Patientenkollektive hinsichtlich des prognostischen Parameters ‚Alter‘. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich zumindest teilweise um Patienten aus dem Patientenkollektiv aus Haupt 1995 handelt.</p> |
|--|--|

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Chiu HC, Chen WH, Yeh JH. Double filtration plasmapheresis in the treatment of inflammatory polyneuropathy. Ther Apher 1997; 1(2):183-186. |
| Studientyp nach Durchsicht | Retrospektive gemischte Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Wirksamkeit der Doppel-Filtrations-Plasmapherese bei akuter und chronischer demyelinisierender Polyneuropathie, beim Fisher Syndrom und beim Sjögren-Syndrom mit Polyneuropathie |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | Insgesamt 12 Patienten. 6 Patienten mit akuter demyelinisierender Polyneuropathie (Guillain-Barré-Syndrom, GBS), 4 Patienten mit chronischer demyelinisierender Polyneuropathie, 1 Patient mit Fisher Syndrom, 1 Patient mit Sjögren-Syndrom mit Polyneuropathie. Bei allen Patienten wurden elektrophysiologische Untersuchungen der peripheren Nerven unternommen, Liquoruntersuchungen jedoch nur bei den Patienten mit GBS, Fisher und Sjögren-Syndrom. |
| Intervention | Doppel-Filtrations-Plasmapherese (KM-8800, Kuraray, Japan), Flussrate 20 ml/min, Austauschvolumen 2,5-3l Plasma bei jeder Sitzung. Mindestens 4 Sitzungen pro Patient. Substitutionsmedium war 0,9%ige Kochsalzlösung. Variable Steroidmedikation während der Apheresen von 20-100 mg pro Patient. Keine sonstigen Angaben über Begleitmedikation und -therapie. |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Klinische Parameter: Zeit bis zur Remission, Krankheitsscore des Medical-Research Council (MRC-Summen-Score) <u>GBS-Funktionsgrad</u> („Disability Score“ nach Hughes: Grad 1 bis 5, 6=verstorben) vor/ nach Therapie (entsprechend der French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré 1985), Nervenleitgeschwindigkeit. Wirksamkeitskriterium: Erreichen des Funktionsgrades 2 innerhalb von 2 Monaten, bei Grad 5 als Ausgangszustand Möglichkeit der Extubation innerhalb von 7 Tagen |
| Follow up | Variabel (einige bis 120 Tage) |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Alle Patienten zeigten Verbesserungen im MRC-Summen-Score. Nach dem in <i>Outcomes</i> genannten Wirksamkeitskriterium war die Therapie bei 10 von 12 Patienten wirksam. Nebenwirkungen: 4 Hypotonie-Episoden bei insgesamt 73 Apherese-Sitzungen. |
| Fazit der Verfasser | Die Doppel-Filtrations-Plasmapherese ist eine sichere und wirksame Behandlung der inflammatorischen Polyneuropathie. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Unkontrollierte Fallserie, geringe Patientenzahl. Ein möglicher Einfluss der gleichzeitig gegebenen Steroidmedikation kann nicht ausgeschlossen werden. Ebenso wenig kann eine Abgrenzung der klinischen Situation der Patienten zum Spontanverlauf erfolgen. Diese Studie lässt keine validen Aussagen zur Wirksamkeit der Doppel-Filtrations-Plasmapherese bei der akuten demyelinisierenden Polyneuropathie (Guillain-Barré-Syndrom) zu. |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Yamawaki T, Suzuki N. Can immunoadsorption plasmapheresis be used as the first choice therapy for neuroimmunological disorders? Ther Apher 1997; 1(4):348-352. |
| Studientyp nach Durchsicht | Retrospektive Fallserie und 2 Fallberichte |
| Fragestellung/ Indikation | Kann die Immunadsorption als Primärtherapie bei neuroimmunologischen Erkrankungen dienen? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 31 Patienten mit rezidivierenden neuroimmunologischen Störungen: 8 Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom, 7 Patienten mit Miller-Fisher-Syndrom, 3 Patienten mit Chronischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP), 3 mit Myasthenia gravis 2 Patienten mit HTLV-1-assoziierte Myelopathie, 2 mit Multipler Sklerose und 5 Patienten mit Kollagenosen |
| Intervention | Immunadsorption mit 3 verschiedenen Säulen: Phenylalanin (PH-350, A-SAHI), 2 Tryptophan-Säulen (TR-350 und TR-S350, ASAHI). Austauschvolumen 2 l, Immunadsorption 2-3 mal pro Woche, insgesamt 2 bis 15 mal. Keine Verwendung von Steroiden vor, während oder nach Apherese bei GBS- und Miller-Fisher-Syndrom-Patienten |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Klinische Beurteilung: exzellent, gut, mäßig, unverändert, verschlechtert |
| Follow up | Variabel |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Keine |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Bei 5/8 GBS-Patienten „exzellente“, bei 3/8 GBS-Patienten „gute Ergebnisse“. Bei 6/7 Miller-Fisher-Syndrom-Patienten „exzellente“, bei 1/7 „gute Ergebnisse“. Bei 2/3 CIDP-Patienten „exzellente“, bei 1/3 „gute Ergebnisse“. |
| Fazit der Verfasser | Immunadsorption erzielte günstige Ergebnisse bei GBS und beim Miller-Fisher-Syndrom. Problematisch sind die Kosten, der venöse Zugang und Versicherungsfragen. Der Mangel an kontrollierten Studien bleibt ein Kritikpunkt ,die Etablierung der Indikationen, die Dauer und Frequenz dieser Therapie sollten durch multizentrische Studien untersucht werden. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Unkontrollierte Fallserie mit nicht nachvollziehbaren Aussagen zum klinischen Verlauf nach Immunadsorption bei geringer Patientenzahl. Drei verschiedene Säulen kamen zur Anwendung. Die Nachbeobachtungszeit war variabel. Eine Abgrenzung zum Spontanverlauf ist nicht möglich. Diese Studie lässt keine validen Aussagen zur Wirksamkeit der Immunadsorption beim Guillain-Barré-Syndrom und beim Miller-Fisher-Syndrom zu. |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Chen WH, Yeh JH, Chiu HC. Experience of double filtration plasmapheresis in the treatment of Guillain-Barre syndrome. J Clin Apheresis 1999; 14(3):126-129. |
| Studientyp nach Durchsicht | Retrospektive Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Wirksamkeit der Doppel-Filtrations-Plasmapherese bei akuter demyelinisierender Polyneuropathie (Guillain-Barré-Syndrom) |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 16 Patienten (1993 bis 1997) mit Guillain-Barré-Syndrom nach den Asbury-Kriterien, lediglich Patienten mit schwerer Muskelschwäche wurden mit Apherese behandelt. Die durchschnittliche Funktionseinschränkung (disability) zu Beginn war 3,6. |
| Intervention | Doppel-Filtrations-Plasmapherese (KM-8800, Kuraray, Japan), Flussrate 20 ml/min, Austauschvolumen 2,5-3l Plasma bei jeder Sitzung. Mindestens 5 Sitzungen pro Patient. Substitutionsmedium war 0,9%ige Kochsalzlösung. Variable Steroidmedikation während der Apheresen von 20-100 mg pro Patient. Keine sonstigen Angaben über Begleitmedikation und -therapie. |
| Vergleichsinter. | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | <u>GBS-Funktionsgrad</u> („Disability Score“ nach Hughes: Grad 1 bis 5, 6=verstorben) vor/ nach Therapie (entsprechend der French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré 1985): 1= leichte Symptome, 2= Fähigkeit, 5 m ohne Hilfe zu laufen, 3= Fähigkeit, 5 m mit Hilfe einer Person oder eines Stuhls zu laufen, 4=Unfähigkeit zu laufen, 5= Beatmungspflichtigkeit, 6= verstorben. Krankheitsscore des Medical-Research Council (MRC-Summen-Score) Outcomes wurden zu Beginn, 2 Mal pro Woche in den ersten 2 Wochen, wöchentlich in den darauf folgenden 2 Wochen und 14tägig bis zur 24 Woche gemessen. |
| Follow up | Variabel, bis zu 1 Jahr |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Lediglich prozentuale Auswertung |
| Evidenzbew. nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Durchschnittliche Verringerung der Funktionseinschränkung (disability) von 3,6 auf 2,4 (4 Wochen nach Apherese). Der Krankheitsscore des Medical-Research Council (MRC-Summen-Score) verbesserte sich durchschnittlich von 36,1 auf 50 Ende der 4 Woche nach Beginn der Therapie. Die Zeit bis zur Erreichung des Funktionsgrades 2 dauerte von 8 Tagen bis 1 Jahr. 2 Patienten konnten nach 6 Monaten nicht den Grad 2 erreichen. Geringe Nebenwirkungen wie Hämatom, Infektionen, Probleme des venösen Zugangs etc. |
| Fazit der Verfasser | Trotz der geringen Patientenzahl zeigt die Studie eine bisher veröffentlichten Fallserien vergleichbare Wirksamkeit der Therapie. Die Doppel-Filtrations-Plasmapherese könnte in der Behandlung des GBS möglicherweise genauso wirksam sein wie die Plasmapherese, ist jedoch frei von Transfusions-assoziierten Komplikationen. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Unkontrollierte Fallserie ohne standardisierte Behandlungsprotokolle. Keine differenzierten Angaben zur Komedikation und sonstiger begleitender Therapie. Keine Abgrenzung zum Spontanverlauf möglich. Diese Studie lässt keine validen Aussagen zur Wirksamkeit der Doppel-Filtrations-Plasmapherese beim Guillain-Barré-Syndrom zu. |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppen S et al. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barre syndrome. Eur Neurol 2001; 46(2):107-109. |
| Studientyp nach Durchsicht | Zu werten als Multicenter-Anwendungsbeobachtung |
| Fragestellung/ Indikation | Vergleich des therapeutischen Nutzens und der Sicherheit bei der intravenösen Immunglobulingabe, der Plasmapherese und der Immunadsorption bei Patienten mit schwerem und mittleren GBS innerhalb der ersten 14 Tage. |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | Zwischen 1994 und 1997 wurden 76 von geplanten 279 Patienten in 26 Zentren in Deutschland in die Studie aufgenommen. Das Studienprotokoll wurde von allen Ethikkommissionen der beteiligten Zentren verabschiedet. Primärer Endpunkt: klinische Verbesserung um 1 Grad des funktionalen Scores 28 Tage nach Randomisierung. Sekundäre Endpunkte: klinische Verbesserung um 1 Grad des funktionalen Scores jeweils 6 und 12 Monate nach Randomisierung, Intervall zwischen Beginn neurologischer Symptome und Verbesserung um 1 Grad im funktionalen Score, Dauer der endotrachealen Intubation, Intervall zwischen Randomisierung und Zeitpunkt, bei dem Grad 1 des funktionalen Scores erreicht wurde, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Dauer des Aufenthaltes in der Rehabilitation. Vorzeitiger Abbruch der Einschreibung von Patienten wegen der vermehrten Anwendung der ivIgG-Therapie in kleinen Krankenhäuser und folglich rückläufiger Überweisung von GBS-Patienten an neurologische Zentren. |
| Intervention | IVIgG: an fünf aufeinander folgenden Tage i.v. Gabe von Gammonativ® mit 0.4g/kg/die |
| Vergleichsintervention | PE: an fünf aufeinander folgenden Tage IA: an fünf aufeinander folgenden Tage |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Ja, ohne detaillierte Darstellung |
| Outcomes | Änderungen im funktionalen Score, Activity of daily life (ADL) und motorische Fähigkeit, Intervall zwischen Beginn neurologischer Symptome und Verbesserung um 1 Grad im funktionalen Score, Dauer der endotrachealen Intubation, Intervall zwischen Randomisierung und Zeitpunkt, bei dem Grad 1 des funktionalen Scores erreicht wurde, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Dauer des Aufenthaltes in der Rehabilitation |
| Follow up | 6 und 12 Monate |
| Drop Outs | 9 Patienten wurden vor Therapie zurückgezogen und bei 17 Patienten wurde die Studie vorzeitig beendet. |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Nicht beschrieben |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Erreichen des primären Endpunktes: IVIgG-Gruppe bei 16 von 20; PE-Gruppe bei 15 von 21 und IA-Gruppe bei 7 von 14 (Unterschiede nicht signifikant). Kein Signifikanter Unterschied in den 3 Gruppen bezüglich der sekundären Endpunkte. Klinisch unerwünschte Ereignisse bei IVIgG: 12/23, PE: 14/26 und IA: 11/18 (Unterschiede nicht signifikant). Therapiebezogene Nebenwirkungen sind bei IVIgG geringer. |
| Fazit der Verfasser | Die ‚Efficacy‘ sei in den 3 Behandlungsgruppen gleich. Es könnten keine statistischen Unterschiede gefunden werden. Ebenso sei die Anzahl der non-responder als auch der Anteil der Patienten mit Rückfall oder Verschlechterung mit anderen Studien vergleichbar. Das Auftreten klinisch unerwünschter Ereignisse verteilte sich gleich auf die Gruppe. Therapiebezogene Nebenwirkungen wären seltener in der IVIgG-Gruppe zu beobach- |

| | |
|--|---|
| | ten. Die Sicherheit von Gammonativ® sei vergleichbar zu anderen intravenösen Immunglobulinen, die in größeren GBS-Patientengruppen getestet wurden. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Als methodischer Mangel ist die fehlende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien, des verwendeten ‚funktionalen Scores‘, der detaillierten Interventionsbeschreibungen, sowie der Randomisierung anzusehen. Die Studie ist insgesamt als nicht in der angedachten Art und in dem geplanten Umfang durchgeführt und beendet anzusehen.</p> <p>Die getroffenen Aussagen beziehen sich auf die 50 der 76 eingeschriebenen und randomisierten Patienten, die die Studie beendet haben. Eine statistische Auswertung entsprechend dem vorgegebenen Studiendesign verbietet sich, nachdem nur ca. ¼ der vorgesehenen Patienten rekrutiert worden sind.</p> <p>Aus der dargestellten Vergleichbarkeit der 3 Behandlungsvarianten ist - bei der relativ kleinen Gruppengröße - keine Aussage zu einem der Behandlungsverfahren zu ziehen.</p> |

32.13. Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis

Übersicht

| | |
|---|--|
| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
| verschickt zur 54. Sitzung | Übersichtsarbeiten Y. Lindenbaum, J. T. Kissel, and J. R. Mendell. Treatment approaches for Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. <i>Neurol Clin</i> 19 (1):187-204, 2001 |
| verschickt zur 54. Sitzung | Primärstudien H. C. Chiu, W. H. Chen, and J. H. Yeh. Double filtration plasmapheresis in the treatment of inflammatory polyneuropathy. <i>Ther Apher</i> 1 (2):183-186, 1997. |
| verschickt zur 54. Sitzung | T. Yamawaki and N. Suzuki. Can immunoabsorption plasmapheresis be used as the first choice therapy for neuroimmunological disorders? <i>Ther Apher</i> 1 (4):348-352, 1997 |
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| | keine |
| c) Gutachten und Stellungnahmen | |
| Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt: | |
| verschickt zur 46. Sitzung | Arbeitsgemeinschaft für Neurologische Intensivmedizin (ANIM), Herr Prof. Haupt, Köln |
| verschickt zur 46. Sitzung | Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Medizinische Poliklinik, Herr Prof. Vetter, Frau Dr. Zeiter, Bonn |
| verschickt zur 46. Sitzung | Apherese Forschungsinstitut, Herr Prof. Klingel, Herr Prof. Koch, Köln |
| verschickt zur 51. Sitzung | MDK Saarland and J. J. Lasserre. Immunadsorptions-Therapie; Indikation Guillain-Barré-Syndrom. November 2000. |

Kommentiertes Literaturverzeichnis zur chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuritis

1. Ashworth NL, Zochodne DW, Hahn AF, Pillay N, Chalk C, Benstead T et al. Impact of plasma exchange on indices of demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2000; 23(2):206-210.
Kommentar: Elektrophysiologische Studie zum Einfluss des Plasmaaustauschs bei chronischer demyelinisierender Polyneuropathie
2. Briellmann RS, Nydegger UE, Sturzenegger M, Fierz L, Hess CW, Hauser SP. Long-term treatment of chronic relapsing inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: combination of corticosteroids, plasma exchange, and intravenous immunoglobulins. *Eur Neurol* 1998; 39(3):190-191.
Kommentar: Übersicht, nur chronische demyelinisierende Polyneuropathie
3. Chiu HC, Chen WH, Yeh JH. Double filtration plasmapheresis in the treatment of inflammatory polyneuropathy. *Ther Apher* 1997; 1(2):183-186.
Kommentar: Fallserie (n=12) zur Wirksamkeit der Doppelfiltration bei Polyneuropathien, siehe Einzelauswertung
4. Choudhary PP, Hughes RA. Long-term treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with plasma exchange or intravenous immunoglobulin. *QJM* 1995; 88(7):493-502.
Kommentar: Retrospektive Auswertung von 105 Fällen zum Therapievergleich Plasmapherese (n=33) und IV-IG
5. De Luca G, Lugaresi A, Iarlori C, Marzoli F, Di Iorio A, Gambi D et al. Prednisone and plasma exchange improve suppressor cell function in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol* 1999; 95(1-2):190-194.
Kommentar: Studie zu immunologischen Wirkungen verschiedener Therapieformen bei chronisch demyelinisierender Polyneuropathie
6. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986; 314(8):461-465.
7. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994; 36(6):838-845.
8. Ensrud ER, Krivickas LS. Acquired inflammatory demyelinating neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001; 12(2):321-34, ix.
Kommentar: Übersicht zum Krankheitsbild der demyelinisierende Polyneuropathien
9. Gorson KC, Ropper AH, Clark BD, Dew RB, III, Simovic D, Allam G. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with interferon-alpha 2a. *Neurology* 1998; 50(1):84-87.
Kommentar: Offene prospektive Pilotstudie (n=16) zur Wirksamkeit von Interferon-alpha bei GBS, Plasmaaustausch nicht beurteilt
10. Hadden RD, Hughes RA. Treatment of immune-mediated inflammatory neuropathies. *Curr Opin Neurol* 1999; 12(5):573-579.
Kommentar: Übersicht zur Therapie der immunvermittelten Neuropathien
11. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Bril V et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119 (Pt 4):1055-1066.
Kommentar: Doppelblinde RCT (n=18) zum Plasmaaustausch versus Schein-Plasmaaustausch bei chronisch demyelinisierender Polyneuropathie
12. Hanaoka N, Hanyu N, Yanagisawa N. [Steroid therapy and plasmapheresis in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a long-term follow-up study]. *Rinsho Shinkeigaku* 1998; 38(3):208-212.
Kommentar: Follow-up-Studie (n=8) zur Immunadsorption und Membran-Doppelfiltration bei GBS (Japanisch)
13. Hughes RA. Pathogenesis and treatment of inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Acta Neurol Belg* 2000; 100(3):167-170.
Kommentar: Übersicht zur Pathogenese und Behandlung immunvermittelter Polyneuropathien
14. Hughes RA. Peripheral neuropathy. *BMJ* 2002; 324(7335):466-469.
Kommentar: Übersichtsartikel
15. Inoue A, Oguchi K, Iwahashi T, Arakura H, Koh CS. Prominent effect of immunoadsorption plasmapheresis therapy in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with hepatitis B infection. *Ther Apher* 1998; 2(4):305-307.
Kommentar: Fallbericht zur Immunadsorption bei GBS

16. Karadogan I, Oezdogan M, Uendar L. Immunoabsorption apheresis in patients with immune-mediated diseases: A single center experience. *Turk J Haematol* 2001; 18(1):41-46.
Kommentar: Fallserie (n=11) Immunadsorption, Zeitschrift nicht über ZBMED zu beschaffen
17. Kes P. Therapeutic plasma exchange in neurologic disorders. *Acta Med Croatica* 1997; 51(4-5):225-228.
Kommentar: Übersicht, Plasmaaustausch
18. Kincaid JC. Apheresis in treatment of the inflammatory demyelinating peripheral neuropathies. *Ther Apher* 2002; 6(1):53-56.
19. Korinthenberg R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children and their response to treatment. *Neuropediatrics* 1999; 30(4):190-196.
Kommentar: Fallserie (n=21) zur Therapie der Polyradikulopathien bei Kindern, Plasmaaustausch erwähnt
20. Kumazawa K, Sobue G, Yamamoto K, Kitano M, Nakamura S, Kato K et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; different beneficial effects and their correlation to the clinical features. *Intern Med* 1995; 34(6):537-541.
Kommentar: Fallserie (n=7) zum Plasmaaustausch bei demyelinisierender Polyneuropathie
21. Kumazawa K, Yuasa N, Mitsuma T, Nagamatsu M, Sobue G. [Double filtration plasmapheresis (DFPP) in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)]. *Rinsho Shinkeigaku* 1998; 38(8):719-723.
Kommentar: Studie (n=14) zur Membran-Doppelfiltration bei chronisch demyelinisierender Polyneuropathie, Artikel in Japanisch
22. Nikolay J, Braun J, Druschky KF, et al. Klinische Erfahrung mit der Immunadsorption bei myasthenia Gravis und Polyradikuloneuritis. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1987; 16(11):455-460.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Immunadsorption
23. Oksenhendler E, Chevret S, Leger JM, Louboutin JP, Bussel A, Brouet JC. Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. IgM-associated Polyneuropathy Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59(3):243-247.
24. Polenakovic M, Grcevska L, et al. Therapeutic apheresis in nephrology and neurology. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(S 6):99-100.
Kommentar: Abstrakt. Plasmapherese
25. Prick MJ, Verhagen WI. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immunoglobulins or plasmapheresis? *Arch Neurol* 1991; 48(11):1118-1119.
Kommentar: Übersichtsarbeit (Plasmapherese)
26. Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment of plasmapheresis. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 47:840-847.
Kommentar: Technologiebewertung (Plasmapherese)
27. Toepfer M, Schroder M, Hirschmann M, Schiffel H, et al. Einsatz von Plasmapherese und Immunadsorption bei neurologischen Erkrankungen. *Nervenheilkunde* 1998; 17(8):359-361.
Kommentar: Übersicht und Vergleich verschiedener Therapieregimes (auch Immunadsorption), keine Primärstudie
28. Toepfer M, Schiffel H, Sitter T, Pongratz D, Muller-Felber W. Extracorporeal antibody elimination in neuro-immunological diseases. *Ther Apher* 1999; 3(3):268-270.
Kommentar: Übersicht zur Immunadsorption bei neurologischen Erkrankungen
29. Ullrich H, Mansouri-Taleghani B, Lackner KJ, Schalke B, Bogdahn U, Schmitz G. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: superiority of protein A immunoabsorption over plasma exchange treatment. *Transfus Sci* 1998; 19 Suppl:33-38.
Kommentar: Fallbericht zur Immunadsorption bei chronischer demyelinisierender Polyneuropathie
30. van der Meche FG, van Doorn PA. Future developments in the treatment of immune-mediated polyneuropathies. *Eur Neurol* 1997; 38(3):230-237.
Kommentar: Übersicht zur Therapie immunvermittelter Polyneuropathien
31. van Doorn PA. Treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Rev Neurol (Paris)* 1996; 152(5):383-386.
Kommentar: Übersicht (chronisch demyelinisierende Polyneuropathie)
32. Weinstein R. Therapeutic apheresis in neurological disorders. *J Clin Apheresis* 2000; 15(1-2):74-128.
Kommentar: Übersicht zur Apherese bei neurologischen Erkrankungen
33. Yamawaki T, Suzuki N. Can immunoabsorption plasmapheresis be used as the first choice therapy for neuro-immunological disorders? *Ther Apher* 1997; 1(4):348-352.
Kommentar: Übersichtsarbeit

Einzelauswertungen der Primärstudien zur chronischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP)

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | H.C. Chiu , W.H. Chen, J.H. Yeh. Double filtration plamapheresis (PP) in the treatment of inflammatory polyneuropathy. Ther Apher 1(2): 183-186, 1997 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Welche Wirkung hat die PP bei Patienten mit inflammatorischer Polyneuropathie? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 12 Patienten (5 männliche, 7 weibliche, Alter 28-66 J.) mit inflammatorischer Polyneuropathie(PNP); AIDP(6), CIDP(4) Miller-Fischer(1), Sjögren Syndrom mit PNP(1). Einschlusskriterien: Grad 4 (bed or chair bound) oder Grad 5 (required assisted ventilation) oder nicht remittierenden progressiver Verlauf. |
| Intervention | Standardisierte Behandlung mit mindestens 4 PP (insgesamt 73 PP bei 12 Patienten) mit KM-8800,Kuraray CO Ltd. Osaka,Japan, mean plasma flow rate 20 ml/min, 2.5-3.0 L Plasmavolumen je Behandlung. Ersatz mit Albumin-Lösung bei Serum–Albumin <2.5g/dl. Teilweise Begleitbehandlung mit Kortikosteroiden in unterschiedlicher Dosierung während der PP. |
| Vergleichsintervention | Entfällt |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Einstufung der PP als effektiv, wenn Grad 2 innerhalb von 2 Monaten erreicht wurde oder innerhalb von 7 Tagen (bei Grad 5) extubiert werden konnten. Messung von Aktionspotentialen und Nervenleitgeschwindigkeiten von motorischen und sensorischen Nerven. Anzahl der PP, ‚medical research council (MRC) sum score‘, vor und nach PP, klin. Befund als funktionaler Grad bei PP und Erholungszeit bis zum Erreichen von Grad 2 oder Grad 4 bei Beatmungspatienten. |
| Follow up | Entfällt |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Nein |
| Evidenzbew. nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Nach der eigenen Einstufung sei die PP bei 10 von 12 Patienten erfolgreich. Kein Erfolg der PP bei je einem Patienten mit AIDP und CIDP. Die mittlere Erholungsdauer unter PP betrug 13 Tage bei AIDP und 20 Tage bei CIDP. Als Komplikationen der PP wurde Hypotension bei 4 PP-Behandlungen (insgesamt 73) bei 2 Patienten mit autonomer Dysfunktion beobachtet. |
| Fazit der Verfasser | PP sei sicher und effektiv in der Behandlung der inflammatorischen PNP. Verglichen mit einer Vorläuferstudie mit Kortikoid-Begleittherapie und einer Erholungszeit von 60 Tagen, sei die PP schneller bzgl. der Erholungszeit. Der Effekt der PP sei schneller aber vorübergehend und damit eher geeignet für die selbst begrenzte AIDP. Demgegenüber seien bei chronischen und wiederholten Schüben einer CIDP verlängerte und wiederholte PP-Anwendungen erforderlich. PP sei zumindest gleichwertig zum Plasmaaustausch und frei vom Risiko der Transfusionsreaktion und opportunistischer Infektionen. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Es wurden (nur) 4 Patienten mit CIDP beobachtet. Bei 12 Patienten mit 4 verschiedenen Erkrankungen und bei uneinheitlicher Begleittherapie mit Kortikosteroiden ist eine valide und vergleichende Aussage zur Wirksamkeit der PP bei CIDP nicht möglich. |

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | T. Yamawaki an N. Suzuki. Can Immunadsorption Plasmapheresis (IAPP) be used as the first choice therapy for neuroimmunological Disorders? Ther Apher 1 (4):348-352,1997 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Kann die IAPP als Therapie der ersten Wahl bei neuroimmunologischen Erkrankungen angewendet werden? |
| Beschreibung des Untersuchungs-kollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 31 Patienten mit GBS(8), Miller-Fischer(7), Myasthenia gravis(4),CIDP(3), ‚HTLV-1 associated myelopathy‘(2), MS(2), ‚lupoid scleroses‘=LS(1), ‚collagen disease‘=CD(4). Erläuterung der IAPP und ‚informed consent‘ der Patienten. |
| Intervention | IAPP mit Plasma-Flow AP-05H (Asahi Medical Co., Tokyo, Japan) mit/ohne Kortikoid(CSs)-Begleittherapie, ‚mean plasma flow‘ 20 ml/min, 2000 ml Plasmavolumen, IAPP 2 bis 3 mal pro Woche für insgesamt 2 bis 15 Anwendungen, 3 Säulentypen mit Phenylalanin und Tryptophan |
| Vergleichs-intervention | Entfällt |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Verbesserung des klinischen Befundes in 5 Stufen: excellent, good, fair, unchanged, worsened, Nebenwirkungen der CSs, Reboundphänomene |
| Follow up | Keine Angaben |
| Drop Outs | Keine Angaben |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Festgestellte klinische Verbesserungen: excellent(17), good(9), fair(5); bei den 3 CIDP-Patienten: excellent(2), good(1). In Bezug auf die 3 CIDP Patienten wird angegeben, dass die Symptome bei CIDP bei 2 Patienten alleine durch IAPP vollständig eliminiert werden konnten. Bei 2 CIDP-Pat (ohne CSs) trat ein Rebound 2 Monate nach Ende der IAPP auf. |
| Fazit der Verfasser | Die IAPP kann bei verschiedenen neuroimmunologischen Erkrankungen als Therapie der ersten Wahl eingesetzt werden, jedoch sollten Folgetherapien insbesondere bei MG und CIDP sorgfältig untersucht werden. Vergleichsstudien zu PE und IAPP bei GBS und CIDP sollten durchgeführt werden. Indikationsstellung, Dauer und Frequenz der IAPP sollten i.R. von Multicenter-Studien geklärt werden. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Es wurden (nur) 3 Patienten mit CIDP beobachtet. Bei 31 Patienten mit 8 verschiedenen Erkrankungen, der Verwendung von 3 Säulentypen und 2 verschiedenen Liganden ist eine valide Aussage zur Wirksamkeit der IAPP bei CIDP nicht möglich. Der Hinweis der Autoren zur Durchführung von vergleichenden und Multi-center-Studien und zur Abklärung der Folgetherapie nach IAPP ist nachvollziehbar. |

32.14. Myasthenia gravis

Übersicht

| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
|--|--|
| verschickt zur 50. Sitzung | A.P. Batocchi, A. Evoli, C. Di Schino, and P. Tonali. Therapeutic apheresis in myasthenia gravis. <i>Ther Apher</i> 4 (4):275-279, 2000. |
| verschickt zur 50. Sitzung | W. B. Benny, D. M. Sutton, J. Oger, V. Bril, M. J. McAteer, and G. Rock. Clinical evaluation of a staphylococcal protein A immunoadsorption system in the treatment of myasthenia gravis patients. <i>Transfusion</i> 39 (7):682-687, 1999. |
| verschickt zur 50. Sitzung | T. Berning, T. Krummenerl, J. Glaser, H. Paulus, and N. van Husen. Immunoadsorption--eine neue Therapie der Myasthenia gravis. <i>Med Klin.</i> 83 (4):125-128, 1988. |
| verschickt zur 50. Sitzung | E. Berta, P. Confalonieri, O. Simoncini, G. Bernardi, G. Busnach, R. Mantegazza, F. Cornelio, and C. Antozzi. Removal of antiacetylcholine receptor antibodies by protein-A immunoadsorption in myasthenia gravis. <i>Int J Artif.Organs</i> 17 (11):603-608, 1994. |
| verschickt zur 50. Sitzung | H. C. Chiu, W. H. Chen, and J. H. Yeh. The six year experience of plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. <i>Ther Apher</i> 4 (4):291-295, 2000. |
| verschickt zur 50. Sitzung | D. Grob, D. Simpson, H. Mitsumoto, B. Hoch, F. Mokhtarian, A. Bender, M. Greenberg, A. Koo, and S. Nakayama. Treatment of myasthenia gravis by immunoadsorption of plasma. <i>Neurology</i> 45 (2):338-344, 1995. |
| verschickt zur 50. Sitzung | W. F. Haupt, F. Rosenow, der van, V, and C. Birkmann. Immunoadsorption in Guillain-Barre syndrome and myasthenia gravis. <i>Ther Apher</i> 4 (3):195-197, 2000. |
| verschickt zur 50. Sitzung | S. Hosokawa and A. Oyamaguchi. Safety, stability, and effectiveness of immunoadsorption under membrane plasmapheresis treatment for myasthenia gravis. <i>ASAIO Trans.</i> 36 (3):M207-M208, 1990. |
| verschickt zur 50. Sitzung | M. Ichikawa, C. S. Koh, Y. Hata, M. Tohyama, T. Tsuno, and A. Komiyama. Immunoadsorption plasmapheresis for severe generalised myasthenia gravis. <i>Arch Dis Child</i> 69 (2):236-238, 1993. |
| verschickt zur 50. Sitzung | W. Köhler, C. Bucka, and G. Hertel. Immunadsorption bei Myasthenia gravis. <i>Akt neurol</i> 25:S57-S61, 1998. |
| verschickt zur 50. Sitzung | W. Köhler and et al. Immunadsorption versus plasmaexchange. A randomised clinical trial in myasthenia gravis. <i>Kidney Blood Press Res</i> 23:214-347 (279), 2000. |
| verschickt zur 50. Sitzung | S. Nakaji, K. Oka, M. Tanihara, K. Takakura, and M. Takamori. Development of a specific immunoadsorbent containing immobilized synthetic peptide of acetylcholine receptor for treatment of myasthenia gravis. 1993. <i>Ther Apher</i> 4 (2):124-126, 2000. |
| verschickt zur 50. Sitzung | S. Nakaji. Current topics on immunoadsorption therapy. <i>Ther Apher</i> 5 (4):301-305, 2001. |
| verschickt zur 50. Sitzung | J. Nikolay, J. Braun, K. F. Druschky, and et al. Klinische Erfahrung mit der Immunadsorption bei myasthenia Gravis und Polyradikuloneuritis. <i>Nieren- und Hochdruckkrankheiten</i> 16 (11):455-460, 1987. |
| verschickt zur 50. Sitzung | H. Okada, K. Moriwaki, S. Sugahara, H. Nakamoto, T. Hosokawa, K. Hamaguchi, and H. Suzuki. Comparative study of clinical effects between plasma adsorption and double filtration plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. <i>Ther Apher</i> 1 (4):343-347, 1997. |
| verschickt zur 50. Sitzung | S. Passalacqua, G. Splendiani, A. Sturniolo, S. Costanzi, G. Barbera, G. D'Agostini, C. Scopetta, D. Adorno, S. DiGiulio, and C. Casciani. Plasma perfusion in myasthenia gravis. <i>ASAIO Trans.</i> 34 (3):602-605, 1988. |
| verschickt zur 50. Sitzung | W. Samtleben, M. Blumenstein, T. Bosch, M. J. Lysaght, and B. Schmidt. Plasma therapy at Klinikum Grosshadern: a 15-year retrospective. <i>Artif.Organs</i> 20 (5):408-413, 1996. |

| | |
|----------------------------|---|
| verschickt zur 50. Sitzung | T. Sato, Y. Ishigaki, T. Komiya, and H. Tsuda. Therapeutic immunoadsorption of acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. <i>Ann N Y. Acad Sci</i> 540:554-556, 1988. |
| verschickt zur 50. Sitzung | K. Sawada, P. S. Malchesky, A. P. Koo, and H. Mitsumoto. Myasthenia gravis therapy: immunoadsorbent may eliminate need for plasma products. <i>Cleve. Clin J Med</i> 60 (1):60-64, 1993. |
| verschickt zur 50. Sitzung | J. M. Schneidewind-Muller, R. E. Winkler, M. Tiess, W. Muller, and W. Ramlow. Changes in lymphocytic cluster distribution during extracorporeal immunoadsorption. <i>Artif. Organs</i> 26 (2):140-144, 2002. |
| verschickt zur 50. Sitzung | J. M. Schneidewind, U. K. Zettl, R. E. Winkler, W. Ramlow, M. Tiess, D. Hofmann, A. Michelsen, G. Weber, E. M. Kinze, U. Adam, L. Hauk, R. Behnecke, and H. Klinkmann. Therapeutic apheresis in myasthenia gravis patients: a six year follow-up. <i>Ther Apher</i> 3 (4):298-302, 1999. |
| verschickt zur 50. Sitzung | J. M. Schneidewind, U. K. Zettl, R. E. Winkler, W. Ramlow, M. Tiess, A. Michelsen, G. Hebestreit, H. Prophet, W. Patow, and R. Benecke. The outcome in myasthenia gravis patients --an eight-year follow-up after finishing immunoadsorption therapy. <i>Transfus. Apheresis Sci</i> 24 (1):95-98, 2001. |
| verschickt zur 50. Sitzung | N. Shibuya, T. Sato, M. Osame, T. Takegami, S. Doi, and S. Kawanami. Immunoadsorption therapy for myasthenia gravis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 57 (5):578-581, 1994. |
| verschickt zur 50. Sitzung | G. Spindiani, S. Passalacqua, G. Barbera, and et al. Sei-selective immunoadsorption treatment in maysthenia gravis. <i>Biomater. Artif. Cells Artif. Organs</i> 20 (5):1145-1151, 1992. |
| verschickt zur 50. Sitzung | W. Szpirt, F. Somnier, F. C. Nielsen, and A. Rodgaard. Elimination of IgG subclasses of anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenic plasma by immunoadsorption to protein A. <i>Life Support. Syst.</i> 3 Suppl 1:351-355, 1985. |
| verschickt zur 50. Sitzung | M. Takamori and Y. Ide. Specific removal of anti-acetylcholine receptor antibodies in patients with myasthenia gravis. <i>Transfus .Sci</i> 17 (3):445-453, 1996. |
| verschickt zur 50. Sitzung | T. Yamawaki and N. Suzuki. Can immunoadsorption plasmapheresis be used as the first choice therapy for neuroimmunological disorders? <i>Ther Apher</i> 1 (4):348-352, 1997. |
| verschickt zur 50. Sitzung | J. H. Yeh and H. C. Chiu. Optimal volume of processed plasma and total number of selective plasmapheresis sessions in the treatment of patients with severe generalized myasthenia gravis. <i>J Clin Apheresis</i> 14 (4):177-180, 1999. |
| verschickt zur 50. Sitzung | J. H. Yeh and H. C. Chiu. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis. <i>J Neurol</i> 247 (7):510-513, 2000. |
| verschickt zur 50. Sitzung | M. Yoshida, Y. Tamura, Y. Yamada, N. Yamawaki, and Y. Yamashita. Immusorba TR and Immusorba PH: basics of design and features of functions. <i>Ther Apher</i> 2 (3):185-192, 1998. |
| verschickt zur 52. Sitzung | J. H. Yeh and H. C. Chiu. Plasmapheresis in myasthenia gravis. A comparative study of daily versus alternately daily schedule. <i>Acta Neurol Scand</i> 99 (3):147-151, 1999. |
| verschickt zur 55. Sitzung | C. Bucka. Plasmapherese und Immunadsorption in der Therapie der myasthenen Krise. Pilotstudie zum Vergleich der Effektivität und Verträglichkeit einer Behandlung mittels Immunadsorption oder Plasmapherese mit einem Immunoglobulin-haltigen Plasmaersatzmittel (Biseko) [Dissertation. Berlin: Freie Universität]. 2001. |
| verschickt zur 55. Sitzung | M. Haas, N. Mayr, J. Zeitlhofer, A. Goldammer, and K. Derfler. Long-term treatment of myasthenia gravis with immunoadsorption. <i>J Clin Apheresis</i> 17 (2):84-87, 2002. |
| verschickt zur 55. Sitzung | S. Hosokawa and A. Oyamaguchi. Safety, stability, and effectiveness of immunoadsorption under membrane plasmapheresis treatment for myasthenia gravis. <i>ASAIO Trans.</i> 36 (3):M207-M208, 1990. |
| verschickt zur 55. Sitzung | J. H. Yeh and H. C. Chiu. Coagulation abnormalities in serial double-filtration plasmapheresis. <i>J Clin Apheresis</i> 16 (3):139-142, 2001. |
| verschickt zur 55. Sitzung | J. H. Yeh, W. H. Chen, and H. C. Chiu. Double filtration plasmapheresis in the treatment of myasthenic crisis --analysis of prognostic factors and efficacy. <i>Acta Neurol Scand</i> 104 (2):78-82, 2001 |

| | |
|--|--|
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| | <p>Leitlinie „Myasthenie“ der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie. AWMF 1998; (Bezug auf Plasmapherese, nicht auf die hier geprüfte Immunadsorption)</p> <p>NIH Consensus Development Program. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, June 2-4, 1986. NIH 1986 (Konsensusbasierte Leitlinie zur Plasmapherese)</p> <p>keine HTA-Berichte</p> |
| c) Gutachten und Stellungnahmen | |
| <p>Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt:</p> | |
| verschickt zur 52. Sitzung | MDK Niedersachsen. Gutachten: Immunadsorption bei „Schwerer, therapieresistenter Verlaufsform der Myasthenia gravis“. 20-12-1999 |
| verschickt zur 52. Sitzung | Arbeitsgemeinschaft für Neurologische Intensivmedizin (ANIM), Herr Prof. Haupt |
| verschickt zur 52. Sitzung | BV Deutscher Neurologen, Herr Prof. Hagenah |
| verschickt zur 52. Sitzung | BV Medizintechnologie (BVMed), Berlin, Hr. Schmitt, Mitglieder des Fachbereichs „Therapeutische Apherese“: |
| verschickt zur 52. Sitzung | Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Medizinische Poliklinik, Herr Prof. Vetter |

Kommentierte Literaturliste zur Myasthenia gravis

1. Aarli JA. Late-onset myasthenia gravis: a changing scene. Arch Neurol 1999; 56(1):25-27.
Kommentar: Unterlage zum Einführungsvortrag
2. Andrews PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. Ann N Y Acad Sci 1998; 841:789-802.
Kommentar: Übersichtsarbeit
3. Antozzi C, Berta E, Confalonieri P, Zuffi M, Cornelio F, Mantegazza R. Protein-A immunoabsorption in immunosuppression-resistant myasthenia gravis. Lancet 1994; 343(8889):124.
Kommentar: Leserbrief, Fallberichte n=2
4. Association of British Neurologists. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in neurological diseases. London: ABN. 2002.
Ref Type: Generic
Kommentar: siehe Einzelauswertung
5. Bambauer R, Arnold A. Plasmapheresis with a substitution solution of human serum protein (5%) versus plasmapheresis with a substitution solution of human albumin (5%) in patients suffering from autoimmune diseases. Artif Organs 1999; 23(12):1079-1087.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Plasmapherese/ Plasmaaustausch, keine selektiven Aphereseverfahren
6. Batocchi AP, Evoli A, Di Schino C, Tonali P. Therapeutic apheresis in myasthenia gravis. Ther Apher 2000; 4(4):275-279.
Kommentar: Übersichtsarbeit
7. Benny WB, Sutton DM, Oger J, Brill V, McAteer MJ, Rock G. Clinical evaluation of a staphylococcal protein A immunoabsorption system in the treatment of myasthenia gravis patients. Transfusion 1999; 39(7):682-687.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
8. Berning T, Krummenerl T, Glaser J, Paulus H, van Husen N. Immunoabsorption—eine neue Therapie der Myasthenia gravis. Med Wie 1988; 83(4):125-128.
Kommentar: Übersichtsarbeit, kontinuierliche IA
9. Berta E, Confalonieri P, Simoncini O, Bernardi G, Busnach G, Mantegazza R et al. Removal of antiacetylcholine receptor antibodies by protein-A immunoabsorption in myasthenia gravis. Int J Artif Organs 1994 ; 17(11) :603-608.
Kommentar: Fallserie (n=3)
10. Bosch T. Current status in extracorporeal immunomodulation: immune disorders. Artif Organs 1996; 20(8):902-905.
Kommentar: Übersichtsarbeit extrakorporale Immunmodulation
11. Bucka C. Plasmapherese und Immunoabsorption in der Therapie der myasthenen Krise. Pilotstudie zum Vergleich der Effektivität und Verträglichkeit einer Behandlung mittels Immunoabsorption oder Plasmapherese mit einem Immunglobulin-haltigen Plasmaersatzmittel (Biseko) [Dissertation. Berlin: Freie Universität]. 14-12-2001.
Ref Type: Generic
Kommentar: siehe Einzelauswertung
12. BVMed. Die Therapeutische Apherese – der Einsatz innovativer extrakorporaler Therapieverfahren. 2001.
Ref Type: Generic
Kommentar: Informationsblatt des BVMed
13. Cala S. [Which patients should be treated with plasma exchange? Indications for plasma exchange therapy]. Lijec Vjesn 1996; 118(11-12):286-290.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur Indikationsstellung, auch zum Plasmaaustausch
14. Chiu HC, Chen WH, Yeh JH. The six year experience of plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. Ther Apher 2000; 4(4):291-295.
Kommentar: Studie, siehe Einzelauswertung
15. Cornelio F, Antozzi C, Confalonieri P, Baggi F, Mantegazza R. Plasma treatment in diseases of the neuromuscular junction. Ann N Y Acad Sci 1998; 841:803-810.
Kommentar: Fallberichte n=3
16. DG für Thoraxchirurgie. Myasthenie [AWMF- Leitlinie]. 1998.
Ref Type: Generic
Kommentar: siehe Einzelauswertung

17. Ferrero B, Durelli L. High-dose intravenous immunoglobulin G treatment of myasthenia gravis. *Neurological Sciences – Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2002; 23(7):S9-S24.
Kommentar: Zur iv-Immunglobulintherapie, keine Apherese
18. Flachenecker P, Taleghani BM, Gold R, Grossmann R, Wiebecke D, Toyka KV. Treatment of severe myasthenia gravis with protein A immunoabsorption and cyclophosphamide. *Transfus Sci* 1998 ; 19 Suppl :43-46.
Kommentar: Fallbericht n=1
19. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann Neurol* 1997; 41(6):789-796.
Kommentar: Studie zum Plasmaaustausch und zur ivIG-Therapie
20. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Immunoglobulin for myasthenia gravis (Protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2000; 3/2002.
Kommentar: Review zur Immunglobulin-Therapie
21. Grob D, Simpson D, Mitsumoto H, Hoch B, Mokhtarian F, Bender A et al. Treatment of myasthenia gravis by immunoabsorption of plasma. *Neurology* 1995; 45(2):338-344.
Kommentar: Studie, siehe Einzelauswertung
22. Haas M, Mayr N, Zeitlhofer J, Goldammer A, Derfler K. Long-term treatment of myasthenia gravis with immunoabsorption. *J Clin Apheresis* 2002; 17(2):84-87.
Kommentar: Studie, siehe Einzelauswertung
23. Haupt WF, Rosenow F, van d, V, Birkmann C. Immunoabsorption in Guillain-Barre syndrome and myasthenia gravis. *Ther Apher* 2000; 4(3):195-197.
Kommentar: Übersichtsarbeit zu vorliegenden Studien zum Vergleich Plasmaaustausch und Immunoabsorption bei GBS und Myasthenia gravis, keine Primärstudie
24. Haupt WF, Klingel R. Indications for therapeutic apheresis in neurologic diseases. *Kidney Blood Press Res* 2001; 24:418-421.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur Immunoabsorption und zum Plasmaaustausch bei GBS, Myasthenia gravis und MS
25. Heining K. [In-vitro and in-vivo studies on the selective immunoabsorption treatment of neurological diseases]. *Schriftenr Neurol* 1993; 33:1-91.
Kommentar: Übersichtsarbeit zu Laborstudien
26. Hosokawa S, Oyamaguchi A. Safety, stability, and effectiveness of immunoabsorption under membrane plasmapheresis treatment for myasthenia gravis. *ASAIO Trans* 1990; 36(3):M207-M208.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
27. Ichikawa M, Koh CS, Hata Y, Tohyama M, Tsuno T, Komiyama A. Immunoabsorption plasmapheresis for severe generalised myasthenia gravis. *Arch Dis Child* 1993; 69(2):236-238.
Kommentar: Fallbericht (n=2)
28. Kes P. Therapeutic plasma exchange in neurologic disorders. *Acta Med Croatica* 1997; 51(4-5):225-228.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Plasmaaustausch
29. Kiproff DD, Golden P, Rohe R, et al. Adverse reactions associated with mobile therapeutic apheresis: Analysis of 17,940 procedures. *J Clin Apheresis* 2001; 16(3):130-133.
Kommentar: Veröffentlichung zu Nebenwirkungen therapeutischer Apheresen, keine indikationsspezifischen Aussagen
30. Klein HG, Balow JE, Dau PC, Hamburger MI, Leitman SF, Pineda AA et al. Clinical applications of therapeutic apheresis. Report of the Clinical Applications Committee, American Society for Apheresis. *J Clin Apheresis* 1986; 3(1):i-92.
Kommentar: Konsensusbericht ASFA
31. Köhler E, Hertel G, Janzen RWC, Kunze K. Myasthenia gravis. State of the Art Symposium. *Aktuelle Neurologie* 1998; 25(Suppl 2):S21-S80.
Kommentar: Unterlage zum Einführungsvortrag
32. Köhler W, Bucka C, Hertel G. Immunoabsorption bei Myasthenia gravis. *Akt neurol* 1998; 25:S57-S61.
Kommentar: Studie, siehe Einzelauswertung
33. Köhler W, et al. Immunoabsorption versus plasmaexchange. A randomised clinical trial in myasthenia gravis. *Kidney Blood Press Res* 2000; 23:214-347 (279).
Kommentar: Abstrakt einer Konferenz für Nephrologie, siehe Einzelauswertung zu Bucka
34. Köhler W, Sieb JP. Myasthenia gravis. Bremen: UNI-MED Verlag, 2000.
Kommentar: Unterlage zum Einführungsvortrag

35. Lewis RA, Selwa JF, Lisak RP. Myasthenia gravis: immunological mechanisms and immunotherapy. *Ann Neurol* 1995; 37 Suppl 1:S51-S62.
Kommentar: Übersichtsarbeit
36. Liebert A, Quietzsch D, Zimmermann S. [Immunomodulation with apheresis technics]. *Allerg Immunol (Leipz)* 1986; 32(1):5-18.
Kommentar: Review ohne eigene Daten
37. Martinez Castrillo JC, Mariscal A. [Treatment of myasthenia gravis]. *Med Clin (Barc)* 1993; 101(18):693-696.
Kommentar: Übersichtsarbeit
38. Marx C, Marx M, et al. Safe and effective long-term outpatient immunoabsorption (IA) in a patient with severe Myasthenia Gravis (Ossermann IV). *Kidney Blood Press Res* 2000; 23(114):214-347 (240).
Kommentar: Abstrakt einer Konferenz für Nephrologie, Langzeittherapie
39. McCarthy LJ, Danielson CF, Rothenberger SS. Indications for emergency apheresis procedures. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1997; 34(6):573-610.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur Indikationsstellung der Plasmapherese
40. MDK Niedersachsen. Gutachten: Immunadsorption bei „Schwerer, therapierefraktärer Verlaufsform der Myasthenia gravis“. 20-12-1999.
Ref Type: Generic
Kommentar: MDK-Gutachten, siehe Einzelauswertung
41. Miyahara T. Specific immunoabsorbent for myasthenia gravis treatment: Development of synthetic peptide designed to remove antiacetylcholine receptor antibody. *Ther Apher* 1998; 2(32):246-8246.
Kommentar: Laborstudie
42. Munakata R. The effect of combined therapy with immunoabsorption and high-dose intravenous methylprednisolone on myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2002; 48(2):115-117.
Kommentar: Studie, siehe Einzelauswertung
43. Nakaji S, Oka K, Tanihara M, Takakura K, Takamori M. Development of a specific immunoabsorbent containing immobilized synthetic peptide of acetylcholine receptor for treatment of myasthenia gravis. 1993. *Ther Apher* 2000; 4(2):124-126.
Kommentar: betrifft nicht Fragestellung des Ausschusses
44. Nakaji S. Current topics on immunoabsorption therapy. *Ther Apher* 2001; 5(4):301-305.
Kommentar: Übersichtsarbeit
45. NIH Consensus Development Program. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. 1986.
Ref Type: Generic
Kommentar: siehe Einzelauswertung
46. Nikolay J, Braun J, Druschky KF, et al. Klinische Erfahrung mit der Immunadsorption bei myasthenia Gravis und Polyradikuloneuritis. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1987; 16(11):455-460.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Immunadsorption, geringe Fallzahl (n=5)
47. Okada H, Moriwaki K, Sugahara S, Nakamoto H, Hosokawa T, Hamaguchi K et al. Comparative study of clinical effects between plasma adsorption and double filtration plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *Ther Apher* 1997; 1(4):343-347.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
48. OTA – US Congress Office of Technology Assessment. The Safety, Efficacy, and Cost Effectiveness of Therapeutic Apheresis. Banta H, editor. 23-6-1983. Washington. Health Technology Case Study 23.
Ref Type: Generic
Kommentar: Plasmapherese
älterer HTA-Bericht zu unselektiven Apheresen
49. Passalacqua S, Splendiani G, Sturniolo A, Costanzi S, Barbera G, D'Agostini G et al. Plasma perfusion in myasthenia gravis. *ASAIO Trans* 1988; 34(3):602-605.
Kommentar: Patientengut vermutlich in der Arbeit Splendiani et al. 1992 enthalten
50. Passalacqua S, Splendiani G, Sturniolo A, et al. Immunosorbent Treatment in Myasthenia Gravis. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:285-288.
Kommentar: Patientengut vermutlich in der Arbeit Splendiani et al. 1992 enthalten, Doppelpublikation von Passalacqua 1988
51. Poulas K, Tsibri E, Kokla A, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(3):352-356.
Kommentar: Unterlage zum Einführungsvortrag

52. Pourrat O, Robert R, Neau JP, Deleplanque P, Alcalay D. [Cholinergic crisis in a patient with myasthenia treated by plasma exchange and anticholinesterase agents]. *Ann Med Interne (Paris)* 1988; 139 Suppl 1:51-52.
Kommentar: Fallbericht (n=1)
53. Rilling G, Tettenborn B. Die Therapie der Myasthenia gravis. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001; 90(33):1350-1354.
Kommentar: Patientengut vermutlich in der Arbeit Splendiani et al. 1992 enthalten, Unterlage zum Einführungsvortrag
54. Robertson NP, Deans J, Compston DA. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(4):492-496.
Kommentar: Unterlage zum Einführungsvortrag
55. Rock GA, Tricklebank GW, Kasaboski CA. Plasma exchange in Canada. The Canadian Apheresis Study Group. *CMAJ* 1990; 142(6):557-562.
Kommentar: wichtige Übersichtsarbeit zum Plasmaaustausch
56. Samtleben W, Blumenstein M, Bosch T, Lysaght MJ, Schmidt B. Plasma therapy at Klinikum Grosshadern: a 15-year retrospective. *Artif Organs* 1996; 20(5):408-413.
Kommentar: Übersichtsarbeit
57. Sato H, Araki S. [Myasthenia gravis]. *Nippon Rinsho* 1990; 48(7):1470-1476.
Kommentar: Artikel in Japanisch
58. Sato T, Ishigaki Y, Komiya T, Tsuda H. Therapeutic immunoadsorption of acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 540:554-556.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
59. Sawada K, Malchesky PS, Koo AP, Mitsumoto H. Myasthenia gravis therapy: immunoadsorbent may eliminate need for plasma products. *Cleve Clin J Med* 1993; 60(1):60-64.
Kommentar: betrifft nicht Fragestellung des Ausschusses
60. Schmitt E, Klinkmann H. [Review. The status of plasmapheresis and apheresis]. *Folia Haematol Int Mag Wie Morphol Blutforsch* 1986; 113(3):291-309.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Plasmapherese
61. Schneidewind-Muller JM, Winkler RE, Tiess M, Muller W, Ramlow W. Changes in lymphocytic cluster distribution during extracorporeal immunoadsorption. *Artif Organs* 2002; 26(2):140-144.
Kommentar: Fallberichte n=15 (3 Myasthenia gravis, 1 MS, 3 Nierentransplantation, 6 Rheumatoide Arthritis, 2 SLE)
62. Schneidewind JM, Zettl UK, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Hofmann D et al. Therapeutic apheresis in myasthenia gravis patients: a six year follow-up. *Ther Apher* 1999; 3(4):298-302.
Kommentar: Fallbericht n=3 (oder 4?), Veröffentlichung von 2001 berichtet über die selben Patienten
63. Schneidewind JM, Zettl UK, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Michelsen A et al. The outcome in myasthenia gravis patients—an eight-year follow-up after finishing immunoadsorption therapy. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 24(1):95-98.
Kommentar: n=4, siehe Einzelauswertung
64. Schuchardt V, Hotz M, Hund E, Sun S, Heitmann R, Hacke W. [Experiences with high dosage immunoglobulin G in neuromuscular diseases]. *Nervenarzt* 1993; 64(2):98-103.
Kommentar: Studie zur Wirksamkeit der intravenösen Immunglobulin-Therapie bei GBS, CIPD und Myasthenie
65. Shibuya N, Sato T, Osame M, Takegami T, Doi S, Kawanami S. Immunoadsorption therapy for myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(5):578-581.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
66. Somnier FE, Langvad E. Plasma exchange with selective immunoadsorption of anti-acetylcholine receptor antibodies. *J Neuroimmunol* 1989; 22(2):123-127.
Kommentar: Laborstudie
67. Somnier FE. Myasthenia gravis. *Dan Med Bull* 1996; 43(1):1-10.
Kommentar: Daten zur Epidemiologie
68. Splendiani G, Passalacqua S, Barbera G, et al. Semi-selective immunoadsorption treatment in myasthenia gravis. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1992; 20(5):1145-1151.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
69. Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment of plasmapheresis. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 47:840-847.
Kommentar: Technologiebewertung (Plasmapherese)

70. Szpirt W, Somnier F, Nielsen FC, Rodgaard A. Elimination of IgG subclasses of anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenic plasma by immunoabsorption to protein A. *Life Support Syst* 1985; 3 Suppl 1:351-355.
Kommentar: betrifft nicht Fragestellung des Arbeitsausschusses
71. Takamori M, Ide Y. Specific removal of anti-acetylcholine receptor antibodies in patients with myasthenia gravis. *Transfus Sci* 1996; 17(3):445-453.
Kommentar: Übersichtsarbeit
72. Toepfer M, Schiffl H, Sitter T, Pongratz D, Muller-Felber W. Extracorporeal antibody elimination in neuro-immunological diseases. *Ther Apher* 1999; 3(3):268-270.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur Immunadsorption bei neurologischen Erkrankungen
73. Virella G, Glassman AB. Apheresis, exchange, adsorption and filtration of plasma: four approaches to the removal of undesirable circulating substances. *Biomed Pharmacother* 1986; 40(8):286-296.
Kommentar: Übersichtsarbeit
74. Weinstein R. Therapeutic apheresis in neurological disorders. *J Clin Apheresis* 2000; 15(1-2):74-128.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur Apherese bei neurologischen Erkrankungen
75. Wöhrle G. Untersuchungen zu Epidemiologie und Verlauf der Myasthenia gravis in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes während des Menstruationszyklus [Dissertation. Darmstadt: Technische Universität]. 2000.
Ref Type: Generic
Kommentar: Unterlage zum Einführungsvortrag
76. Yamawaki T, Suzuki N. Can immunoabsorption plasmapheresis be used as the first choice therapy for neuroimmunological disorders? *Ther Apher* 1997; 1(4):348-352.
Kommentar: siehe Einzelauswertung (CIPD) Unkontrollierte Studie zur Wirksamkeit der Immunadsorption bei Polyneuropathien und Myasthenia gravis
77. Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis in myasthenia gravis. A comparative study of daily versus alternately daily schedule. *Acta Neurol Scand* 1999; 99(3):147-151.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
78. Yeh JH, Chiu HC. Optimal volume of processed plasma and total number of selective plasmapheresis sessions in the treatment of patients with severe generalized myasthenia gravis. *J Clin Apheresis* 1999; 14(4):177-180.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
79. Yeh JH, Chiu HC. [Immunoabsorption therapy for myasthenia gravis: study on the adsorption capacity of an immunoabsorption column]. *J Microbiol Immunol Infect* 1999; 32(2):121-125.
Kommentar: Artikel in Chinesisch
80. Yeh JH. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoabsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 2000; 247(7):510-513.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
81. Yeh JH, Chen WH, Chiu HC. Double filtration plasmapheresis in the treatment of myasthenic crisis — analysis of prognostic factors and efficacy. *Acta Neurol Scand* 2001; 104(2):78-82.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
82. Yeh JH, Chiu HC. Coagulation abnormalities in serial double-filtration plasmapheresis. *J Clin Apheresis* 2001; 16(3):139-142.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
83. Yi Q, Lefvert AK. Current and future therapies for myasthenia gravis. *Drugs Aging* 1997; 11(2):132-139.
Kommentar: Übersichtsarbeit
84. Yoshida M, Tamura Y, Yamada Y, Yamawaki N, Yamashita Y. Immusorba TR and Immusorba PH: basics of design and features of functions. *Ther Apher* 1998; 2(3):185-192.
Kommentar: Übersichtsarbeit

Einzelauswertungen zur schweren generalisierten (therapierefraktären) Myasthenia gravis ohne akute Krisensituation

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Hosokawa S, Oyamaguchi A. Safety, stability, and effectiveness of immunoadsorption under membrane plasmapheresis treatment for myasthenia gravis. ASAIO Trans. 1990 Jul-Sep;36(3):M207-8. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Primäre Fragestellung/ Indikation | Untersuchung zur Sicherheit und Effektivität der Immunadsorption bei Myasthenie-Patienten |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 9 Patienten mit refraktärer Myasthenie und durchgeführter Thymektomie Geschlecht: 5 W, 4 M Alter: durchschnittlich 50,4 Jahre Bei allen Patienten lag eine Thymushyperplasie vor |
| Intervention | IA (Tryptophan) TR 350 Behandlung 3/Woche, insgesamt 6 Behandlungen Blutfluß: 60ml/Min. Behandeltes Volumen: 2,5 l je Behandlungseinheit |
| Vergleichsintervention | --- |
| Verblindung | --- |
| Randomisation | --- |
| Follow up | Messung vor und nach der Behandlung |
| Outcomes | Klinisches Bild, AchR Antikörper, IgG, IgA, IgM und weitere immunologische Parameter |
| Drop Outs | --- |
| Intention-to-treat-Analyse | --- |
| Statistische Auswertung | Mittelwert, Standardabweichung, Student's t-Test, p-Werte $\leq 0,05$ gelten als signifikant |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Nach der ersten von sechs Behandlungen wurden erste klinische Verbesserungen bzgl. Ptose und Atemfunktionsstörungen beobachtet. Nach Beendigung der Behandlung zeigten sich bei allen Patienten deutliche Verbesserungen der klinischen Symptomatik und im subjektiven Befinden. Die Serumkonzentrationen der immunologischen Parameter sanken: AchR Antikörper um $54 \pm 12\%$, IgA um $35,8 \pm 10,9\%$, IgG um $24,4 \pm 9,8\%$, IgM um $49,2 \pm 42,8\%$. Zusätzlich wurde ein signifikantes Absinken der Blutplättchen und des Gesamt-Serumproteins beobachtet. Ferner wurden in insgesamt 54 durchgeführten Behandlungen an Nebenwirkungen verzeichnet: 2 x Hämolyse, 2 x Übelkeit, 2 x abdominale Schmerzen, 1 x Juckreiz. Alle Nebenwirkungen waren nicht schwer und innerhalb von 2 Stunden nach der IA beseitigt. |
| Fazit des/der Verfassers | Die Ergebnisse zeigen ein beachtliches Absinken der AchR Antikörperkonzentration. Die Behandlung von insgesamt durchschnittlich 15 l Plasmavolumen ist ausreichend für die Entfernung dieser Antikörper bei Patienten mit moderat erhöhten Konzentrationen. Bei Patienten mit höheren Konzentrationen sinken die Werte auf schätzungsweise 50%. Die IA ist in der Lage, große Mengen an AchR Antikörpern, Immunkomplexen, Immunglobulinen und Komplementfraktionen aus dem Plasma zu entfernen. Die gewählte Vorgehensweise ist sicher und effektiv bei der Myasthenie und nicht auftretenden schweren Komplikationen. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Bei der vorliegenden Studie zur Effektivität und Sicherheit der IA handelt es sich um die älteste, bei den Recherchen identifizierte publizierte Studie zur Immunadsorption bei Myasthenia gravis. Ein Vergleich mit der Standard-Plasmapherese wurde nicht durchgeführt, so dass die Beobachtung |

| | |
|--|---|
| | <p>gen zu aufgetretenen Nebenwirkungen nicht in Relation gesetzt werden können.</p> <p>Die klinischen Outcome-Parameter sind nur dokumentiert und nicht näher beschrieben. Das zweifache Auftreten einer Hämolyse wird nicht kommentiert. Eine Nachbeobachtung der Patienten fehlt.</p> <p>Eine valide Beurteilung der klinischen Wirksamkeit der Immunadsorption bei der Myasthenie ist mit dieser Studie nicht möglich.</p> |
|--|---|

| | |
|---|--|
| Autoren und Titel der Studie | Splendiani G, Passalacqua S, Barbera G, Sturniolo G, Costanzi S, Fulignati P, Casciani CU. Semi-selective immunoabsorption treatment in myasthenia gravis. <i>Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol.</i> 1992;20(5):1145-51 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Primäre Fragestellung/ Indikation | Gibt es eine Wirksamkeit der Immunadsorption (IA) mit Tryptophan bei Myasthenie-Patienten? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 9 Patienten mit insgesamt 13 Behandlungszyklen bei schwerer generalisierter Myasthenie. Alter: Durchschnitt 43 Jahre (25 –61 Jahre) Geschlecht: 7 W, 2 M Diagnose seit: Durchschnitt 12,7 Jahre (8-17 Jahre) Nach Osserman und Genkins: III und IV, 7 der 9 Patienten hatten zu Beginn der Behandlung Störungen der Vitalfunktionen. Alle Patienten sind thymektomiert und erhalten eine immunsuppressive Therapie mit Prednison oder/und Azathioprin. Die immunsuppressive Therapie wurde während der Behandlung und in der Nachbeobachtungszeit nicht verändert. Vor der Intervention wurde eine klinische Befunderhebung zur Muskel- und Atemfunktion, EMG |
| Intervention | Plasmaseparation mit Plasmaflo AP 05H, IA mit Immusorba IM-T 350, Blutfluß 80-100ml/Min., Plasmafluß 20ml/Min. Eine Säule für einen gesamten Behandlungszyklus Durchschnittlich 6 Behandlungseinheiten je Zyklus (Range 3-8), 1,2 – 2 l Plasma je Einheit 3-7 Tage zwischen den Behandlungseinheiten (zur Vermeidung von Nebenwirkungen durch Koagulationsmuster) vor und nach jeder Behandlung Messung der Outcome-Parameter und weiterer Laborparameter |
| Vergleichsintervention | -- |
| Verblindung | -- |
| Randomisation | -- |
| Follow up | Nach 1 bis x Monaten |
| Outcomes | Klinischer Befund, AchR-Antikörper, Immunglobuline, Komplementfraktionierung |
| Drop Outs | |
| Intention-to-treat-Analyse | -- |
| Statistische Auswertung | Deskriptiv, nur Frequenzstatistik |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | 3 Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Einer der Studienteilnehmer hatte eine vermutlich genetisch bedingte Myasthenie. Bei diesem konnte kein – auch kein temporärer – Nutzen der Intervention beobachtet werden. Bei allen anderen Patienten konnte nach 1 bis 3 Behandlungseinheiten eine klinische Verbesserung der bulbären und respiratorischen Funktion festgestellt werden. Eine Verbesserung der Extremitätenmuskelfunktion – insbesondere bei den schwer betroffenen Muskelgruppen – konnte erst später beobachtet werden. Am Ende der Behandlung zeigte kein Patient Atemschwäche oder Störungen in den Vitalfunktionen Die Serumkonzentrationen aller immunologischen Marker zeigten signifikante Verbesserungen. Darüber hinaus wurde ein vorübergehendes Absinken des Fibrinogens und ein Anstieg der Leukozyten nach jeder Behandlung verzeichnet. |

| | |
|--|---|
| Fazit des/der Verfassers | Nach einer semi-selektiven Immunadsorption bei Myasthenien, die autoimmunologisch bedingt sind, sind gute klinische Ergebnisse feststellbar. Die Labordaten bestätigen die Effizienz des Verfahrens bei Abwesenheit von unerwünschten Effekten. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Bei dem vorliegenden Text handelt es sich um eine Fallserie und nicht um eine geplante Studie mit entsprechend wenig ausgearbeitetem methodischen Hintergrund. Ein Nachweis der Wirksamkeit kann aufgrund der unzureichenden Methodik nicht geführt werden. |

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Grob D, Simpson D, Mitsumoto H, Hoch B, Mokhtarian F, Bender A, Greenberg M, Koo A, Nakayama S. Treatment of myasthenia gravis by immunoadsorption of plasma. <i>Neurology</i> 1995; 45 (2): 338-44 |
| Studientyp nach Durchsicht | Offene, einarmige Studie |
| Primäre Fragestellung/ Indikation | Wirksamkeit der Immunadsorption bei Myasthenie-Patienten |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 16 Patienten mit mäßiger bis schwerer generalisierter Myasthenie Geschlecht: 14 W, 2 M Vorbehandlung: 7 Patienten erhielten zu einem früheren Zeitpunkt bereits eine Plasmapherese, 15 erhielten vorab Pyridostigmin, 11 Prednison, 7 Azathioprin, 2 CyA. Alle Medikationen wurden 2 Wochen und mindestens 2 Wochen danach konstant gehalten 9 Patienten hatten eine Thymektomie, bei 4 wurde ein Thymom entfernt. Der durchschnittliche Muskelschwäche-Score nach Besinger betrug 12,2. Eine Homogenität der Studiengruppe ist nicht gegeben. |
| Intervention | 4 IA (Tryptophan) an alternierenden Tagen, bis zu 2,5 l behandeltes Plasmavolumen |
| Vergleichsintervention | --- |
| Verblindung | --- |
| Randomisation | --- |
| Follow up | --- |
| Outcomes | Klinisches Bild, Muskelkraft (Score 0=keine Muskelschwäche – 4=maximale Muskelschwäche), modifizierter Besinger score, Laborparameter AchR Antikörper, IgA, IgG, IgM |
| Drop Outs | 2 (1 emotional instabil, 1 Komplikation venöser Zugang) |
| Intention-to-treat-Analyse | --- |
| Statistische Auswertung | Nur deskriptive Auswertung, Reduktionsraten in % |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Alle 14 Patienten, die die Intervention komplett erhalten haben (nur diese wurden in die Auswertung eingeschlossen), verzeichnen signifikante Verbesserungen in ihrer Muskelkraft (6 ausgezeichnete, 6 gute und 2 mäßige Verbesserungen). Alle Serumproteine sind in ihrer Konzentration gesunken, die größeren in stärkerem Maße als die kleineren. Die AchR Antikörper sind auf 23 % gesunken, das Fibrinogen auf 26%. IgM fiel auf 33%, IgG auf 35% und IgA auf 54%, das Albumin auf 76%. Während die Serumparameter nach bis zu 3 Wochen wieder ihren Ursprungswert erreichten, blieb die Muskelkraft bis zu 3 Monate verbessert. 8 Patienten hatten eine vorübergehende Hypotonie, da in diesen Fällen das Blut dem Körper schneller entzogen als zurückgegeben wurde. |
| Fazit des/der Verfasser | Die Immunadsorption führt zu einer Verbesserung des klinischen Zustandes – insbesondere der Muskelkraft der Patienten. Die Effektivität der Immunadsorption scheint der Plasmapherese mindestens ebenbürtig bei gleichzeitig geringeren Nebenwirkungen. Der größte Vorteil der IA wird im Verzicht auf eine Plasmasubstitution gesehen. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Zu dieser Studie existiert keine kontemporäre Vergleichsgruppe. Die vorliegende Studie ist keine prospektive und vergleichende Studie, so dass der Wert der dargestellten Ergebnisse von begrenzten Nutzen ist. Die Studie liefert keinen Beweis für die Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der IA, ebenso wenig wie für einen geringeren Schweregrad der Nebenwirkungen. |

| | |
|---|--|
| Autoren und Titel der Studie | Okada H, Moriwaki K, Sugahara S, Nakamoto H, Hosokawa T, Hamaguchi K, Suzuki H. Comparative study of clinical effects between plasma adsorption and double filtration plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. Ther Apher 1997; 1 (4): 343-7 |
| Studientyp nach Durchsicht | Vergleich zweier Fallserien |
| Primäre Fragestellung/ Indikation | Vergleich von IA mit Doppelfiltrations(DF)-Plasmapherese |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 12 Patientinnen mit schwerer generalisierter Myasthenie Alle Patienten erhalten Cholinesterase-Inhibitoren und Kortikoide. Die Dosis wurde vor und während der Studie konstant gehalten. IA-Gruppe: Geschlecht: 8 W, Alter 33-50 Jahre, 3 thymektomiert, 1 Thymom vorhanden DF-Gruppe: Geschlecht: 4 W, Alter 36-48 Jahre, 2 thymektomiert, 1 Thymom vorhanden. Zuweisungskriterien zu den Behandlungsgruppen werden nicht benannt. |
| Intervention | IA (Tryptophan) mit Immunosorba TR-350, Blutfluss 80ml/Min., Separatortfluss 20ml/Min., 1 Plasmavolumen = durchschnittlich 2,5 l während jeder Behandlung an 3 Tagen Klinische Untersuchung vor und 24 Std. nach jeder Behandlung |
| Vergleichsintervention | DF mit Evaflex EVAL 2A, Durchführung wie Intervention, zusätzlich 8% Albumin wird ausgetauscht |
| Verblindung | --- |
| Randomisation | --- |
| Follow up | --- |
| Outcomes | AchR Antikörper, modifizierter Besinger Score (Muskelkraft), Interviews über subjektives Befinden mit mod. Borg Scale, Nebenwirkungen |
| Drop Outs | --- |
| Intention-to-treat-Analyse | --- |
| Statistische Auswertung | Deskriptiv, Bildung einer Rate für die Entfernung von AchR Antikörpern und des Scores: (prä-AchR – post-AchR)/prä-AchR x 100 und Prä-score – post-score/prä-Score x 100; Mann-Whitney U Test |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Eine rasche Verbesserung der Muskelkraft wurde in beiden Gruppen bei allen Patientinnen beobachtet. Signifikanter Rückgang der AchR Antikörper um 70-80%, keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen. Verbesserung des Myasthenie-Scores um 50%, keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen. Allerdings gibt es hinsichtlich der subjektiven Symptomeinschätzung Unterschiede: Das Druckgefühl im Brustkorb und die allgemeine Ermüdung wurde signifikant deutlicher verbessert in der DF-Gruppe beurteilt als in der IA-Gruppe. Es wurden Nebenwirkungen beobachtet: leichte Hypotonie und/oder Übelkeit während jeder Behandlung und in beiden Gruppen. Keine signifikante Immunsuppression oder Blutungsneigung wurde nach den Behandlungen beobachtet. |
| Fazit des/der Verfassers | Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die DF-PP als auch die IA in gleichem Maße signifikante Verbesserungen der myasthenen Muskelschwäche bei gleichzeitiger Reduzierung der Serumlevel der AchR Antikörper herbeiführen können. Subjektive Symptome wie Druckgefühl im Brustkorb und allgemeine Müdigkeit werden durch die DF-PP effizienter abgebaut. Auch in Patienten mit Thymom konnte die DF-PP die myasthenen Symptome effektiver abbauen als die IA. Es ergibt sich aus der Studie, dass die DF-PP besser geeignet ist zur Behandlung der Myasthenie als die IA. Deshalb sollten alle gegenüber der konventionellen Therapie refraktären Patienten mit DF-PP behandelt werden – insbesondere diejenigen mit Thymom. |

| | |
|--|---|
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Die vorliegende Studie zum Vergleich von DF-PP und IA schließt insgesamt 12 Patientinnen in ihre Beobachtungen ein. Zum einen sind die Vergleichsgruppen unterschiedlich groß, zum anderen ist diese Zahl für eine valide Auswertung der unterschiedlichen Effektivität beider Verfahren zu gering. Eine entsprechende Poweranalyse wird nicht berichtet. Ein valider Vergleich zwischen den 2 Verfahren ist mit dieser Studie nicht möglich. |
|--|---|

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Köhler W; Bucka C; Hertel G. Immunadsorption bei Myasthenia gravis. Akt. Neurologie 1998; 25: S57-S61 |
| Studientyp nach Durchsicht | Retrospektive Fallberichte |
| Primäre Fragestellung/ Indikation | Keine genannt; Retrospektive Darstellung zur Wirksamkeit der Immunadsorption bei am Krankenhaus Moabit, Berlin zwischen 1991-1997 behandelten Patienten |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 27 Patienten mit 140 Behandlungsserien (302 Immunadsorptionsbehandlungen [IAD]) Status: schwere generalisierte myasthene Symptomatik (3 Patienten lib, sonst III und IV nach Osserman und Genkins, die medikamentös nicht gebessert werden konnten; erhöhter AchR-Antikörpertiter (0.19-705 nmol/ml) Stadium nach Osserman und Genkins: 4 lib, 20 III, 3 IV Stadium nach Oosterhuis: 4 S3, 6 S3/4, 15 S4, 2 S5 Geschlecht: 20 W, 7 M Alter: Durchschnitt 48,5 Jahre (18-79 Jahre) Diagnose seit: Durchschnitt 81 Monate (1-360 Monate) |
| Intervention | 2-6 IADs in einem Zeitraum von 2-14 Tagen (Durchschnitt 3 IADs in 7 Tagen) Geräte: Plasmaseparator OP-05 und Immunadsorber IM-TR 350 Blutfluss: 60-100ml/min, Plasmafluss über Adsorbersäule: 20ml/min, Plasmavolumen: 1,5 – 2 Liter Parallel zur IAD Beginn einer Kortisontherapie und Immunsuppression mit Azathioprin |
| Vergleichsintervention | -- |
| Verblindung | -- |
| Randomisation | -- |
| Follow up | -- |
| Outcomes | Klinischer Befund, rezidivfreie Zeit, Immunglobuline, AchR-Antikörper, Lymphozytenoberflächenmarker, Score nach Besinger et al., Klassifikation nach Oosterhuis, |
| Drop Outs | -- |
| Intention-to-treat-Analyse | -- |
| Statistische Auswertung | Frequenzstatistik |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Alle Patienten besserten sich klinisch, nach 1 bis 2 IADs häufig gute Besserung der bulbären Symptomatik und der Luftnot, Verbesserung der Gliedergürtel- und Extremitätmuskulatur deutlich später, Eine Woche nach Therapieende bei 24 von 27 Patienten nur noch leichte generalisierte Symptomatik (Oosterhuis S1 oder S2), bei 3 Patienten traten nach der Intervention Compliance-Probleme auf, bei 4 Patienten traten nach der Intervention Rezidive auf, bei 2 Patienten traten nach der Intervention regelmäßig myasthene Krisen auf (nach mehreren Krisen regelmäßig bei diesen beiden Patienten durchgeführte IADs wurden solche nicht mehr beobachtet). In 32 (10.6%) der insgesamt 302 IADs traten Komplikationen/Nebenwirkungen auf, am häufigsten Hypotonien, Parästhesien, bradykarde Herzrhythmusstörungen, eine vorübergehende myasthene Verschlechterung, Myalgien, Hämolysen oder Angstzustände und weitere in Einzelfällen. 1 Patient verstarb 14 Tage nach der Intervention an einem akuten ischämischen Ereignis |
| Fazit des/der Verfasser | Gegenüber der Komplikationsrate von 40% bei der Plasmapherese ist die Komplikationsrate bei der IAD deutlich geringer. Unabhängig vom bisherigen klinischen Verlauf und medikamentöser Vorbehandlung |

| | |
|--|---|
| | <p>kann bei der Mehrzahl der Patienten eine anhaltende Besserung erreicht werden. Der gleichzeitige Beginn einer immunsuppressiven Therapie lässt frühe Rezidive nicht erwarten. Die Therapieergebnisse scheinen denen der Plasmapherese ebenbürtig zu sein. Es fehlen vergleichende Studien von Plasmapherese und IAD. Möglicherweise ist durch die Kombination von Plasmatherapie und Immunglobulinen eine schnellere und anhaltendere Besserung der Symptomatik erreichbar als durch die Plasmatherapie alleine.</p> <p>Empfohlene Indikationen der IAD:</p> <ul style="list-style-type: none">• frühzeitig bei drohender oder manifester myasthener Krise,• schwere Myasthenie bei ungenügender oder fehlender Wirksamkeit konventioneller medikamentöser Maßnahmen,• prophylaktisch bzw. als Dauertherapie bei schweren und anders nicht beherrschbaren Myasthenien,• prophylaktisch als operationsvorbereitende Maßnahme bei schweren Myasthenien und vor Thymektomie. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Beim vorliegenden Bericht werden die Ergebnisse rein deskriptiv aufgelistet und nicht in aggregierter Form aufbereitet. Viele der verfügbaren Daten werden nicht dargestellt. Es lässt sich nicht bestimmen, ob und inwieweit die gleichzeitig begonnene Kortisontherapie die Ergebnisse verzerrt. Die Immunsuppression beeinflusst die kurzfristigen Ergebnisse nicht, langfristig jedoch zumindest die Rezidivrate (ein berichtetes Absetzen/Unterbrechen der Begleittherapie führte zu Verschlechterungen der Erkrankung). Eine gesicherte Aussage zur externen Validität ist nicht möglich, ein Vergleich mit epidemiologischen Daten zur Myasthenie deutet aber auf ein ungefähr repräsentatives Kollektiv hin.</p> <p>Eine Wirksamkeit der IAD kann durch den vorliegenden Bericht nicht bestimmt werden.</p> |

| | |
|---|--|
| Autoren und Titel der Studie | Benny WB, Sutton DM, Oger J, Bril V, McAteer MJ, Rock G. Clinical evaluation of a staphylococcal protein A immunoadsorption system in the treatment of myasthenia gravis patients. Transfusion. 1999; 39 (7): 682-7 |
| Studientyp nach Durchsicht | Multicenter-Studie |
| Primäre Fragestellung/ Indikation | Klinische Evaluation der IA bei Myasthenia gravis |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 12 Myasthenie-Patienten Geschlecht: 5W, 7M Alter: 24-74 Durchschnitt: 51,4 Dauer der Krankheit: 1 Monat – 6 Jahre Karnofsky Score: 30-80 Thymektomiert: 3 Patienten Ausschlusskriterien: Vorliegen koexistenter medizinischer Probleme, die die Durchführung der IA erschweren, kein ausreichender venöser Zugang, ein informed consent kann nicht herbeigeführt werden, Vorliegen einer Schwangerschaft |
| Intervention | Protein A-IA (Excorim-Säule), 1-3 IA-Behandlungen, 2,1- 9,1 l behandeltes Plasmavolumen |
| Vergleichsintervention | --- |
| Verblindung | --- |
| Randomisation | --- |
| Follow up | --- |
| Outcomes | 20-Punkte-Score für Symptome und Muskelschwäche, EMG, Laborparameter, IgG, IgA, IgM, AchR, |
| Drop Outs | --- |
| Intention-to-treat-Analyse | --- |
| Statistische Auswertung | Mittelwert, Standardabweichung, t-Test |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Durchschnittlicher Rückgang von IgG, IgM, IgA auf 86,7% ±4,7%, 54,6% ±12,0% und 39,3% ±11,6%, Der AchR Antikörpertiter fiel durchschnittlich auf 68,1% ±21,7%. 10 Patienten hatten einen signifikant verbesserten Muskelschwäche-Score, 9 in den Scores zu den Symptomen. 2 Patienten zeigten keine signifikanten Verbesserungen (bei 1 Patient konnten keine AchR Antikörper nachgewiesen werden). 5 Patienten hatten Nebenwirkungen wie Parästhesien, Atemnot, Übelkeit – zurückzuführen auf ACD-A. |
| Fazit des/der Verfassers | Gegenüber 5 Plasmapherese-Prozeduren sind zur Erreichung der gleichen Wirkung durchschnittlich 2,2 IA-Verfahren nötig. Die Protein A Säulen können innerhalb von 18 Monaten mehrfach verwendet werden. Eine zweiar-mige randomisierte Studie ist notwendig, um zu klären, ob tatsächlich weniger IA-Verfahren nötig sind als Plasmapheresen. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Die vorliegende Studie zur klinischen Evaluation der IA mit Protein A-Säulen zeigt auf niedrigem Evidenzlevel klinische und labormedizinische Verbesserungen der Patienten. Ein Vergleich der IA mit der Plasmapherese bleibt auf eine theoretische Diskussion beschränkt. Deshalb ist die Forderung der Verfasser nach einem direkten Vergleich beider Verfahren in einer randomisierten Studie zu unterstützen. Valide Aussagen zur Häufigkeit von Nebenwirkungen der IA sind mit dem Patientenkollektiv der Studie nicht möglich. |

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Yeh JH, Chiu HC. Optimal volume of processed plasma and total number of selective plasmapheresis sessions in the treatment of patients with severe generalized myasthenia gravis. J Clin Apheresis. 1999; 14 (4): 177-80. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserien, Studie zur Dosisfindung |
| Primäre Fragestellung/ Indikation | Vergleich verschiedener Verfahren der therapeutischen Hämapherese. Bestimmung der Effizienz bei der Entfernung von AchR-Antikörper durch Messung der funktionalen Kapazität der Apheresesäulen. Bestimmung des optimalen Plasmavolumens und der Zahl der Behandlungen bei Myasthenie-Patienten. Vergleichende Bewertung der funktionalen Effektivität der Doppelfiltration (DF) und Immunadsorption (IA) |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 8 Patienten, darunter 4 Männer, 4 Frauen Alter: 30-69 Jahre Status: schwere generalisierte oder respiratorische Myasthenie Stadium nach Osserman und Genkins: 7 IIB, 1 III alle sind therapierefraktär und thymektomiert 5 mit Hyperplasie, 1 mit Atrophie, 2 mit Thymom 7 der Patienten erhalten eine immunsuppressive Therapie (Prednisolon und/oder Azathioprin) |
| Intervention | 4 Patienten der Studienpopulation erhalten eine IA (IM-TR 350) Durchführung: 5 Behandlungen an alternierenden Tagen mit insgesamt ein Plasmavolumen. Während der Intervention wurden keine Veränderungen in der Medikation vorgenommen |
| Vergleichsintervention | 4 Patienten erhalten eine DF (Xascadeflo AC-1770) Durchführung wie Intervention. Kriterien zur Zuordnung zu den Behandlungsgruppen werden nicht genannt. |
| Verblindung | -- |
| Randomisation | -- |
| Follow up | -- |
| Outcomes | Klinischer Befund, ----AchR-Antikörper Messung zu Beginn und nach je 0,5 l Plasmavolumen |
| Drop Outs | -- |
| Intention-to-treat-Analyse | -- |
| Statistische Auswertung | Index-Bildung für den AchR-Antikörpertiter (Test-Titer dividiert durch den Antikörper-Titer vor der Behandlung), Mann-Whitney U-Test |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Durchschnittlich sinkt der Antikörper-Titer bei einer Behandlung um 6%, 21%, 31%, 39%, 34% je 0,5 l Plasma (IA) und 18%, 25%, 25%, 20%, 16% je 0,5 l Plasma (DF) Auswertung der Grafik: <ul style="list-style-type: none"> mit der IA lässt sich eine signifikant größere Reduzierung der relativen Antikörperkonzentration erzielen (bei 2 Litern Plasma: 58% (DF), 50% (IA), insbesondere für den 1. Liter Plasma ist die Antikörperreduzierung durch die IA erheblich größer. Bei der IA ist bei 1,5-2 l Plasmavolumen eine Sättigung der IA-Säule erreicht. Eine Auswertung aller 5 Behandlungen ergibt eine Senkung der Antikörper-Titer um 25%, 47%, 57%, 64%, 63% je 0,5 l Plasma (IA) und 19%, 33%, 39%, 44%, 43% je 0,5 l Plasma (DF). |

| | |
|--|---|
| Fazit des/der Verfassers | Die IA wirkt gegenüber der DF schneller und erzielt eine stärkere AchR-Antikörperreduzierung. Es wurde eine signifikante AchR-Antikörperreduktion erreicht. Klinische Verbesserungen werden geltend gemacht.. Auch nach einem Wiederanstieg der Antikörperkonzentration bleibe die klinische Verbesserung noch lange erhalten. Eine maximale Sättigung der IA-Säule wird bei 1 bis 1,5 l Plasma erzielt. Bei einem behandelten Plasmavolumen von mehr als 2 Litern werden bereits adsorbierte Antikörper wieder freigegeben. Die maximale Leistung in Form von funktionaler Kapazität und Kosteneffektivität wurde bei beiden betrachteten Verfahren nach 4 Behandlungen beobachtet. Empfehlung: IA mit 2 Litern und je 4 Behandlungseinheiten |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Die Entscheidung zur Zuordnung der einzelnen Patienten zu den beiden Verfahren wird nicht dargestellt. Ziel der Studie war nicht die Wirksamkeitsbeurteilung der Hämapherese. Eine Korrelation der Ach-Rezeptor-Senkung mit den klinischen Outcomes wird in der Studie nicht hergestellt. |

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis in myasthenia gravis. A comparative study of daily versus alternately daily schedule. Acta Neurol Scand. 1999; 99 (3): 147-51 |
| Studientyp nach Durchsicht | Randomisierte klinische Studie zur Dosisfindung |
| Primäre Fragestellung/ Indikation | Vergleich zur Effektivität unterschiedlicher Behandlungsprotokolle zur Apherese bei Myasthenia gravis |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 30 Patienten mit schwerer, generalisierter Myasthenia gravis, nach Osserman als 2 oder 3 klassifiziert Geschlecht: 18 W, 12 M Alter: 22-69 Jahre Krankheitsdauer: 1,2 bis 24,4 Jahre Alle Patienten wurden mit Anticholinesterase-Inhibitoren behandelt, 23 Patienten mit Immunsuppression (Corticosteroide oder Azathioprin), 24 Patienten mit Thymektomie |
| Intervention | Jeder Patient erhielt 1 Kurs Doppelfiltrations-Plasmapherese 1 Kurs = 5 Sitzungen mit jeweils 1 Plasmavolumen, täglich durchgeführt |
| Vergleichsintervention | Wie Intervention, Durchführung jedoch alternierend |
| Verblindung | --- |
| Randomisation | Randomisation durch Computerprogramm, 15 Patienten in jede Gruppe |
| Follow up | --- |
| Outcomes | Myasthenie-Score (modifiziert nach Besinger), Albumin, Globulin, IgG, IgA, IgM, AchR-Antikörper, |
| Drop Outs | --- |
| Intention-to-treat-Analyse | --- |
| Statistische Auswertung | Students t-Test, Wilcox Test, χ^2 , $p = 0.05$ |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | I |
| Ergebnisse | Myasthenie-Score: 21 (=70%) der 30 Patienten zeigen Verbesserungen (12 = 80% Interventionsgruppe; 9 = 60% Vergleichsgruppe) AchR-Antikörper: Reduzierung auf 46,6% (Interventionsgruppe) bzw. 53,2% (Vergleichsgruppe) Globulin, IgA und IgM: signifikant stärker reduziert in der Interventionsgruppe Albumin und IgG: keine signifikanten Unterschiede Nebenwirkungen: leichte Hypotonie in 4 Fällen, kein Unterschied in der Inzidenz der Komplikationen, keine allergischen Reaktionen |
| Fazit des/der Verfassers | Die Interventionsgruppe hatte eine bessere Effektivität, gemessen an der durchschnittlichen Reduktion des Myasthenie-Scores, die Reduktion der AchR-Antikörper war jedoch in beiden Gruppen gleich. Die bessere Effektivität scheint auf die größere Reduktion der großen Moleküle einschließlich derjenigen des Komplementsystems anstatt auf die reine Entfernung der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper zurückzuführen zu sein. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Die vorliegende Studie zur Effektivität der Apherese bei täglichem oder alternierendem Behandlungsverfahren zeigt eine größere Besserung des Myasthenie-Scores in der Gruppe der täglich Behandelten. Nicht gezeigt wird, ob mittel- und langfristig ein Unterschied zwischen beiden Vorgehensweisen besteht. Ziel der Studie war nicht die Wirksamkeitsbeurteilung der Doppelfiltrations-Plasmapherese, sondern der Vergleich zweier Behandlungsprotokolle bezüglich der AchR-Antikörper-Senkung und der Entwicklung des Myasthenie-Scores. |

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Chiu HC, Chen WH, Yeh JH. The six year experience of plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. Ther Apher. 2000 Aug;4(4):291-5. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Primäre Fragestellung/ Indikation | Auswertung der am Memorial Hospital Taipei, Taiwan, zwischen 1993 und 1996 behandelten Patienten: Messung der Effektivität unterschiedlicher Apherese-Verfahren, Bestimmung der optimalen Anzahl der Behandlungen und Volumen. Analyse des prognostischen Faktors für den Behandlungserfolg der Apherese. |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | Behandlung von insgesamt 162 Patienten, darunter 94 Myasthenie-Patienten Geschlecht: 56 W, 38 M Alter: 14-80 Jahre (Durchschnitt 30 Jahre) Die Studienpopulation hatte einen höheren klinischen Grad der Myasthenie, war älter bei Beginn der Erkrankung, hatte einen größeren Anteil an thymektomierten Patienten und einen größeren Anteil an Patienten mit Thymom als die durchschnittliche Population der Myastheniepatienten. |
| Intervention | Insgesamt 175 Apherese-Kurse mit 823 Sitzungen, darunter 167 Kurse mit Doppelfiltration (DF) 6 Kurse mit Immunadsorption 2 Kurse mit Plasmaaustausch Plasmafluß: 20ml/Min. Plasmavolumen: 2,5 – 3,0 l 1 Kurs besteht aus 4-5 Sitzungen an 7-10 Tagen Im betrachteten Zeitraum wurden an unterschiedlichen Patientenkollektiven Einzelstudien durchgeführt. Die Ergebnisse wurden an anderer Stelle publiziert und werden deshalb hier nicht berücksichtigt. |
| Vergleichsintervention | --- |
| Verblindung | --- |
| Randomisation | |
| Follow up | --- |
| Outcomes | Modifizierter Myasthenie-Score (Item 0-18), AchR-Antikörper, IgA, IgM, Vitalkapazität |
| Drop Outs | --- |
| Intention-to-treat-Analyse | --- |
| Statistische Auswertung | Indexbildung für die Reduktionsrate der Serumproteine und AchR Antikörper, Student' t-Test, Wilcox-Test, χ^2 , $p \leq 0,05$ |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | 109 (62,3%) der Apherese-Kurse wurden aufgrund unzureichender medizinischer Kontrollierbarkeit der Erkrankung, 34 (19,4%) zur präoperativen Vorbereitung und 32 (18,2%) bei myasthener Krise unternommen. Die Vitalkapazität und respiratorische Funktion stieg deutlich an, am deutlichsten nach der 4. Sitzung. Die AchR Antikörper fielen auf durchschnittlich 61% nach der 4. Sitzung. Das Absinken der Antikörper korreliert deutlich mit der steigenden pulmonalen Funktion. Der Vergleich der Protokolle ergibt eine größere Senkung der AchR Antikörper bei einer täglichen Durchführung der Behandlung. Die IgA und IgM-Werte sanken ebenfalls bei der täglichen Behandlung stärker. Der Myasthenie-Score war besser bei den täglich Behandelten. Ein Vergleich von DF und IA ergab vergleichbare Myasthenie-Scores bei beiden Verfahren, die IA führte zu einem stärkeren Absinken der AchR Antikörper (66% versus 54%), die DF entfernte mehr IgAs (72% versus 21%) und IgM (89% versus 57%) Hypotonie wurde in 19 der 823 Sitzungen beobachtet (2,3%) |

| | |
|--|--|
| Fazit des/der Verfassers | DF und IA sind gleichwertig in der Verbesserung der Symptome. DF ist effektiv und sicher bei schwerer generalisierter Myasthenie und als präoperative Behandlung bei Thymektomie. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Es handelt sich um die retrospektive Auswertung einer Fallserie, in die auch andere Teilkollektive, die von derselben Arbeitsgruppe gesondert veröffentlicht wurden, eingegangen sind. Die Studie liefert keine Erkenntnisse, die über die einzelnen Veröffentlichungen der Arbeitsgruppe hinausgehen. |

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Yeh JH, Chiu HC. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis. J Neurol. 2000 Jul;247(7):510-3 |
| Studientyp nach Durchsicht | Vergleich zweier Fallserien |
| Primäre Fragestellung/ Indikation | Vergleich zwischen DF-Plasmapherese und IA bei Myasthenie-Patienten |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 5 Patienten mit schwerer generalisierter Myasthenie (nach Osserman: 2 oder 3), die auf die vorhergehende Behandlung nicht reagiert haben Alter 35-69 Jahre, Geschlecht: 3 M, 2 W Thymuspathologie: 2 Patienten mit Hyperplasie, 2 Patienten mit Thymom, 1 Patient mit Atrophie Alle Patienten sind thymektomiert, bis auf 1 Patienten werden alle Patienten immunsuppressiv behandelt Keine Veränderung der Medikation in den letzten 6 Monaten vor Intervention |
| Intervention | DF-Plasmapherese in der ersten myasthenen Krise. Eine Behandlungsreihe besteht aus 5 Anwendungen an alternierenden Tagen mit insgesamt einer Plasmavolumenbehandlung, Keine Ersatzlösung. Zuordnungskriterien zu den Behandlungsgruppen werden nicht genannt. |
| Vergleichsintervention | IA (Tryptophan) in der folgenden myasthenen Krise, Abstand zur DF-Behandlung: 4 Monate bis 2 Jahre, Durchführung wie Intervention |
| Verblindung | Messung und Auswertung durch verblindete Personen |
| Randomisation | --- |
| Follow up | --- |
| Outcomes | Myasthenie Score (0=keine Einschränkungen – 18=maximale Schwäche), Albumin, Globulin, Immunglobuline G,A, M und AchR |
| Drop Outs | --- |
| Intention-to-treat-Analyse | --- |
| Statistische Auswertung | Messung der Entfernung von Serumproteinen und AchR mittels Rate ((Prä-Plasmapherese-Konzentration – Post-Plasmapherese-Konzentration) / Prä-Plasmapherese-Konzentration), Mann-Whitney-Test |
| Evidenzbewertung nach form. Kriterien | III |
| Ergebnisse | Durchschnittliche Reduzierung des Myasthenie-Scores um 2.6 (DF) und 2.2 (IA) (Unterschied ist nicht signifikant). Die IA hat eine bessere Clearance Rate bei den AchR Antikörpern, (66% vs. 54%), die DF entfernt aber mehr IgA und IgM (72% vs 21% bzw. 89% vs. 57%). Kein Vorkommen von Hypotonie, ein Auftreten einer katheterabhängigen Infektion in der IA-Gruppe, keine allergischen Reaktionen oder Infektionen nach Behandlungsabschluss wurden beobachtet. |
| Fazit des/der Verfasser | DF- und IA-Plasmapheresen gestatten einen selektiveren Entzug. Die klinische Effektivität ist ungefähr gleich derjenigen des in der Literatur berichteten Plasmaaustausches. Die Effektivität von DF- und IA-Plasmapherese ist gleichwertig. Die DF entfernt z.T. andere pathogene Substanzen als die IA. Die DF ist eine einfache und nicht teure Methode mit vergleichbarer Wirksamkeit zur Behandlung von Myasthenie-Patienten. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Die vorliegende Studie zum Vergleich von Doppelfiltration und Immunadsorption umfasst mit 5 Patienten ein kleines Kollektiv. Deshalb ist nicht zu beurteilen, ob die Vorteile der Doppelfiltration gegenüber der Immunadsorption tatsächlich bestehen oder lediglich zufällig sind. Nicht überprüfbar ist anhand der vorliegenden Informationen auch, ob es sich bei den Studienteilnehmern um therapierefraktäre Patienten im Sinne der Standardtherapie für Myasthenie-Patienten handelt. |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Schneidewind JM, Zettl UK, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Michel- sen A, Hebestreit G, Prophet H, Patow W, Benecke R. The outcome in myasthenia gravis patients—an eight-year follow-up after finishing immu- noabsorption therapy. Transfus Apheresis Sci. 2001 Feb;24(1):95-8. |
| Studientyp nach Durchsicht | retrospektive Auswertung |
| Primäre Fragestel- lung/ Indikation | Keine benannt. Überprüfung der Langzeitwirkung von Immunadsorptions- behandlungen |
| Beschreibung des Un- tersuchungskollekti- ves (Ein- /Ausschlusskriterien) | 4 Patienten mit Myasthenie Typ C (mit Thymom) und E (okuläre Verlaufs- form) nach Compston, refraktär auf medikamentöse Therapie, 3 Patienten Thymektomie nach der IA Dauer der Erkrankung zum Zeitpunkt der Intervention: 3 – 96 Monate Alter: 32-62 Geschlecht: 3 W, 1 M |
| Intervention | 3 IA-Behandlungen (1 Patient erhielt 11 Behandlungen, da malignes Thy- mom)), danach keine Immunadsorptionsbehandlungen Plasmafluß: 20-35ml/Min. Behandeltes Plasmavolumen: 5-7 l je Sitzung Therapie mit Azathioprin, Prednisolon (reduziert am Ende der IA), Bromid Pyridostigmin IVIg am Ende der dritten IA-Behandlung |
| Vergleichsinterven- tion | --- |
| Verblindung | --- |
| Randomisation | ---- |
| Follow up | Kontrolle nach 6 und 8 Jahren |
| Outcomes | Score nach Besinger, Arbeitsfähigkeit, AchR Antikörper, SM-ab Antikörper |
| Drop Outs | 1 |
| Intention-to-treat- Analyse | --- |
| Statistische Auswer- tung | Nur deskriptiv |
| Evidenzbewertung nach formalen Krite- rien | III |
| Ergebnisse | IA wurde von allen Patienten gut toleriert, keine Nebenwirkungen wurden beobachtet, Reduzierung der AchR Antikörper von 8.885 nmol/l auf 1.3875 nmol/l. Die SM-ab Antikörper sanken ebenfalls (keine Zahlen). Die Absen- kung der SM-ab Antikörper hält länger an als die der AchR Antikörper. Pos- itiver Effekt auf Besinger Score |
| Fazit des/der Verfas- ser | Alle Patienten profitierten von der IA. Es besteht keine Korrelation zwi- schen Krankheitsschwere und AchR und SM-ab Antikörperlevel. Eine größere Patientenpopulation ist notwendig zur Bestätigung der Lang- zeiteffektivität des Verfahrens. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswer- tung | Die Auswertung bezieht sich auf 4 Patienten. Die gemessenen Effekte können nicht auf die IA alleine zurückgeführt werden (z.B. führt eine Thy- mektomie in den meisten Fällen zu einer Remission). Deshalb können die Ergebnisse nicht berücksichtigt werden. |

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Yeh JH, Chiu HC. Coagulation abnormalities in serial double-filtration plasmapheresis. J Clin Apheresis. 2001; 16 (3): 139-42 |
| Studientyp nach Durchsicht | Prospektive Studie |
| Primäre Fragestellung/ Indikation | Untersuchung der Gerinnungseffekte der Doppelfiltrations-Plasmapherese |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 32 Patienten mit schwerer generalisierter oder respiratorischer Myasthenia gravis Alter: 16-66 Jahre Geschlecht: 22 W, 10 M Vorbehandlung: alle Patienten erhielten Acetylcholinesterase-Inhibitoren, 26 mit Immunsuppressiva, 25 waren thymektomiert |
| Intervention | DF-PP mit Plasmacure (Kuraray) Separator und Plasmafraktionator (E-vaflex 4A). Behandeltes Volumen: 1 Plasmavolumen bei jeder Behandlung. Eine Behandlungsserie besteht aus 5 konsekutiven Behandlungseinheiten in 10 Tagen. Als Gerinnungshemmer wird Heparin eingesetzt. Die vor der DF-PP durchgeführte medikamentöse Therapie wurde während der Intervention beibehalten. Blutentnahmen erfolgten vor und nach der letzten Behandlung. Nach der letzten Behandlung werden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: leichte Hypofibrinogenämie (Fibrinogen über 70mg/dl) (N=18), schwere Hypofibrinogenämie (Fibrinogen bis 70mg/dl) (N=14). |
| Vergleichsintervention | --- |
| Verblindung | --- |
| Randomisation | --- |
| Outcomes | Blutplättchen, Gerinnungszeit (Thrombinzeit und partielle Thromboplastinzeit), Serumalbumin, Globulin, Cholesterol, Fibrinogen, Blutungen incl. Nasenbluten, subkutane „ecchymosis“, Zahnfleischbluten, Blutungen an Punktionsstellen |
| Follow up | --- |
| Drop Outs | --- |
| Intention-to-treat-Analyse | --- |
| Statistische Auswertung | Gerinnungszeitbestimmung als Verhältnis getesteter Zeit zu Prüfzeit. Auswertung der 2 gebildeten Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Heparindosis, Venenzugang, filtriertes Plasmavolumen, Aphereseintervall, Ausmaß der Reduzierung von Serumproteinen, übermäßige Gerinnungszeitverlängerung und klinische Evidenz der Blutung zur Bestimmung von signifikanten Unterschieden zwischen beiden Subgruppen, zweiseitiger Student's t-Test, p-Werte $\leq 0,05$ werden als signifikant betrachtet |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | lib |
| Ergebnisse | Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, Heparindosis, Plasmavolumen, Art des venösen Zugangs und Aphereseintervall sowie insgesamt der Inzidenz von Blutungen zwischen den gebildeten Subgruppen. Das Ausgangsniveau des Fibrinogens war signifikant geringer in der Gruppe der schweren Hypofibrinogenämie-Fälle. In dieser Gruppe wurde das Fibrinogen während der Behandlung um mehr als 75% reduziert, während dies in der anderen Gruppe 73% waren. Der Anteil der Patienten mit übermäßig verlängerter Gerinnungszeit war in der Gruppe der schweren Hypofibrinogenämie-Fälle ebenfalls signifikant höher. Das Globulin und Cholesterol waren in dieser Gruppe stärker reduziert. |
| Fazit des/der Verfassers | Abgesehen von der offensichtlichen Reduzierung des Fibrinogens und dem mäßigen Rückgang der Blutplättchen, die mit dem intensiven Behandlungsprotokoll zusammenhängen, zeigt die geringe Inzidenz von Blutungen |

| | |
|--|--|
| | die Sicherheit der DF-PP. In Patienten mit vor Beginn der Behandlung bereits beeinträchtigter Gerinnung, ist die Fibrinogenreduzierung von größerer Bedeutung und sollte bei jedem Blutungsereignis sorgfältig überwacht werden. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Die vorliegende Studie zu Gerinnungsstörungen infolge von mehrfachen DF-PP untersucht mittels einfachen deskriptiven Vergleichs zwei Subgruppen hinsichtlich verschiedener definierter Merkmale. Methoden der Inferenzstatistik/Powerberechnung werden dabei nicht angewandt. Die Aussage der Autoren, die vorliegende Studie zeige die Sicherheit der Technologie, muß eingeschränkt werden, da nur ein geringer Ausschnitt an möglichen Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Ereignissen der DF-PP berücksichtigt wurde. Ziel der Studie war nicht die Beurteilung der Wirksamkeit der Doppelfiltrations-Plasmapherese. Aussagen zum Nutzen können nicht getroffen werden. |

| | |
|---|--|
| Autoren und Titel der Studie | Munakata R, Utsugisawa K, Nagane Y, Yamagata M, Oikawa M, Obara D, Tohgi H. The effect of combined therapy with immunoabsorption and high-dose intravenous methylprednisolone on myasthenia gravis. Eur Neurol. 2002; 48 (2): 115-7 |
| Studientyp nach Durchsicht | Randomisierte kontrollierte Studie |
| Primäre Fragestellung/ Indikation | Vergleich von IA und IA in Kombination mit einer Hochdosis-Methylprednisolon-Therapie |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 29 Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis Geschlecht: 21 W, 8 M Thymektomiert: 23 Patienten Thymom: 3 Patienten, Thymushyperplasie: 11 Patienten |
| Intervention | IA (Tryptophan) TR 350 mit Hochdosis-Methylprednisolon (N=22) Behandeltes Volumen: 2 l Plasmavolumen Zusätzlich: intravenöse Injektion von 1 g/Methylprednisolon/100 ml Kochsalzlösung unmittelbar nach der IA und am Morgen der folgenden 2 Tage |
| Vergleichsinterv. | IA alleine (N=7) |
| Verblindung | --- |
| Randomisation | Zunächst randomisierte Zuweisung zu den Gruppen (Verfahren nicht beschrieben), die jedoch nicht konsistent eingehalten wurde |
| Follow up | Messzeitpunkte für Kurzzeiteffekte: 1 Monat nach der Behandlung, Langzeiteffekte: 52-1.240 Tage |
| Outcomes | Klinisches Bild, Besinger Score, Schumm Score, AchR Antikörper, orale Prednisolondosis |
| Drop Outs | Ursprünglich 34 Patienten, 5 ausgeschlossen von der Auswertung, nachdem sich gezeigt hatte, dass IA alleine nicht ausreicht |
| ITT-Analyse | --- |
| Statistische Auswertung | Unpaired t-Test |
| Evidenz formal | lib |
| Ergebnisse | 1 Woche und 1 Monat nach jeder Behandlung war der durchschnittliche Krankheitsschwerekoeffizient signifikant niedriger in der Interventionsgruppe als in der Vergleichsgruppe ($0,58 \pm 0,31$ vs. $0,86 \pm 0,28$). Nach einem Monat war der AchR Antikörpertiter ebenfalls in der Interventionsgruppe signifikant niedriger (Ratio $0,43 \pm 0,34$ vs. $0,99 \pm 0,32$). Nach der Gesamtbeobachtungsdauer sind sowohl der Schweregrad der Erkrankung als auch die AchR Antikörper signifikant geringer in der Interventionsgruppe. Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen Schwere der Erkrankung, AchR Antikörper und Prednisolondosis festgestellt. |
| Fazit des/der Verfassers | Diese Ergebnisse implizieren, dass die Intervention für einen längeren Zeitraum effektiver ist als IA alleine für ein kurzes Zeitintervall oder Hochdosis-Methylprednisolon alleine. Da die kombinierte Therapie mit IA und Hochdosis-Methylprednisolon keine schweren Nebenwirkungen verursacht, kann sie nicht nur bei akuten Krisen eingesetzt werden, sondern auch zur Reduzierung der oralen Prednisolondosis mit dem Ziel der Remission. Die kombinierte Therapie scheint effektiver zu sein als IA alleine. Es werden weitere Studien benötigt zum Vergleich des Effekts der kombinierten Therapie mit Hochdosis-Methylprednisolon alleine. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Die vorliegende Studie zum Vergleich einer Kombinationstherapie von IA und Methylprednisolon und IA alleine dokumentiert eindeutige Vorteile der Kombinationstherapie. Mängel in der Dokumentation bestehen in der Nichtangabe des Randomisierungsverfahrens. Die Gruppenstärke ist jedoch sehr ungleich, die Randomisierung wurde nicht konsistent durchgeführt. Dropouts wurden in der Auswertung offensichtlich nicht berücksichtigt. Ziel der Studie war nicht die Beurteilung der Wirksamkeit der Immunoabsorption insgesamt. |

Einzelauswertungen zur schweren generalisierten Myasthenia gravis mit myasthener Krise

| | |
|---|--|
| Autoren und Titel der Studie | Sato T, Ishigaki Y, Komiya T, Tsuda H. Therapeutic immunoadsorption of acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 1988; 540: 554-6 |
| Studientyp nach Durchsicht | Vergleichende Fallserie |
| Primäre Fragestellung/ Indikation | Nicht dokumentiert; Vergleich der Wirksamkeit von Doppelfiltration und Immunadsorption (Tryptophansäule) nach Plasmaseparation bei schwerer generalisierter Myasthenie |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 7 Patienten mit schwerer generalisierter Myasthenie; trotz Thymektomie und Kortikosteroiden in kritischem Zustand, zumeist künstlich beatmet. Darunter: <ul style="list-style-type: none"> • 6 Patienten mit Thymom, • 1 Patient mit Thymushyperplasie, 5 Patienten davon hatten eine hohe Zahl AchR Antikörper Alle Patienten erhielten vor und nach der Intervention Acetylcholinesterase-Inhibitoren und Kortikosteroide Alter und Geschlecht der Patienten: nicht dokumentiert |
| Intervention | Immunadsorption (Plasmaseparation und Tryptophansäule) [IM-T] (n=10?) An 3 Tagen à 3 Liter Plasma in 3 Stunden; Wiederholung der Serie nach 4 Wochen |
| Vergleichsintervention | Doppelfiltration (Plasmaseparation und Plasmafilter) [DF] (n=5?) Durchführung wie Intervention |
| Verblindung | -- |
| Randomisation | -- |
| Follow up | -- |
| Outcomes | Klinischer Befund, Laborparameter AchR, IgG, IgA, IgM, Albumin, C3, C4 |
| Drop Outs | -- |
| Intention-to-treat-Analyse | -- |
| Statistische Auswertung | Messung der prozentualen Veränderung der Laborparameter (Mittelwert, Range) |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Klinische Verbesserung bei sechs von sieben Patienten nach jeder Behandlungsserie (mit beiden Verfahren in ungefähr gleichem Ausmaß) AchR-Antikörpertiter: - 68.1 ± 17.1% (DF); - 78.9 ± 7.2% (IM-T). Die Reduktionsraten von IgG, IgA, IgM sind bei der DF größer als bei der IM-T. C4 ist bei beiden Verfahren gleich, Albumin und C3 sind bei IM-T geringfügig stärker reduziert als bei DF IM-T ist begleitet von einer Senkung der Fibrinogenkonzentration und einem vorübergehenden Anstieg der weißen Blutkörperchen |
| Fazit des/der Verfassers | IM-T adsorbiert eine hohe Konzentration von AchR-Antikörpern, jedoch weniger IgG als die Doppelfiltration. IM-T ist möglicherweise physiologischer und sicherer als andere Plasmaphereseverfahren. Es sind weitere Studien notwendig zur Identifizierung des Mechanismus der Adsorption von AchR-Antikörpern mit Tryptophansäulen. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Die Beschreibung der behandelten Patienten ist unzureichend. Es ist nicht dokumentiert, wie n=10 und n=5 begründet sind. Laut Beschreibung haben sich alle Patienten zweimal einer Behandlungsserie unterzogen (entspricht jeweils n=7). Die Zahlenangaben sind nicht nachvollziehbar. |

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Shibuya N, Sato T, Osame M, Takegami T, Doi S, Kawanami S. Immunoadsorption therapy for myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57 (5): 578-81 |
| Studientyp nach Durchsicht | Prospektive Fallserie |
| Primäre Fragestellung/ Indikation | Bewertung des klinischen Nutzens einer Tryptophan-Immunadsorption bei schwerer Myasthenie |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 20 Patienten mit schwerer generalisierter Myasthenie. Bei allen Patienten lag eine myasthene Krise vor mit rascher Verschlechterung innerhalb der letzten 2 Wochen. Ausschlusskriterien: chronische schwere und stabile Myasthenie, multiple Veränderungen in der immunsuppressiven Therapie vor der Behandlung, Vorliegen eines malignen Thymoms Alter: Range 15-65 Jahre Geschlecht: 5 M, 15 W Alle Patienten erhalten Cholinesterase-Inhibitoren, die Medikation wurde nicht verändert. Alle Patienten sind thymektomiert (mind. 3 Monate vor Interventionsbeginn) 13 Patienten hatten eine Thymus-Hyperplasie, 6 ein Thymom, bei 1 Patient unbekannte Histologie Immunsuppression mit Azathioprin und Prednisolon in gleicher Dosierung bei allen Patienten |
| Intervention | IM-TR mit Plasmaseparator mit Zellulose Diacetatmembran. Blutfluss 70-80ml/Min, Plasmafluss 20ml/Min. Plasmavolumen: 2.3 l je Behandlung 5 Behandlungen an Tagen 1, 3, 5, 8, 10 Die Behandlung wurde als erfolgreich betrachtet, wenn der gemessene Score am 11. Tag um mehr als 35% größer war als derjenige vor Behandlungsbeginn Messzeitpunkte: Tage 0, 4, 11, 14 und 28, falls keine Therapieveränderungen vorgenommen wurden, auch noch Tag 42 |
| Vergleichsintervention | -- |
| Verblindung | --- |
| Randomisation | -- |
| Follow up | -- |
| Outcomes | Score nach Besinger et al., AchR Antikörper, EMG, Muskelfunktionstest |
| Drop Outs | -- |
| Intention-to-treat-Analyse | -- |
| Statistische Auswertung | Subgruppenanalyse, Students t-Test, χ^2 -Test, Ergebnisdarstellung mit Mittelwert und Standardabweichung |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Bei 11 Patienten deutlicher und schneller Rückgang der Muskelschwäche, die übrigen zeigten – abgesehen von einem substantiellen Rückgang der AchR Antikörper wenig Veränderung. 9 von 13 Patienten mit thymischer Hyperplasie und 1 von 6 Patienten mit Thymom profitierten. Rückgang der AchR Antikörper um 60% je Plasmavolumen. Signifikanter Rückgang des Myasthenie-Scores von 1.9 auf 0.9 am Tag 11, 1.0 am Tag 28 und 1.2 am Tag 42. Die AchR Antikörper steigen graduell wieder an, während der Myasthenie-Score niedrig bleibt. Signifikante Verbesserungen im EMG bei 9 von 11 Patienten in Remission. Keine schweren Komplikationen während 100 Behandlungen: 8 leichte hypotone Reaktionen, 5 Patienten mit leichten Symptomen von Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen. |

| | |
|--|---|
| Fazit des/der Verfassers | Bei 11 der 20 Patienten konnte eine deutliche Verbesserung der myasthenen Muskelschwäche und Langzeitremissionen beobachtet werden. Die Therapie war besonders effektiv bei Patienten mit thymischer Hyperplasie. Die Immunadsorption in Kombination mit immunsuppressiver Therapie erscheint sinnvoll bei Patienten mit schwerer Myasthenie, die auf andere Therapien nicht reagieren. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Es bleibt unklar, ob es sich um therapierefraktäre Patienten handelt. Zur Beurteilung der Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der IA gegenüber der Plasmapherese wäre eine vergleichende Studie wünschenswert. |

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Köhler W; Kalischewski P; Bucka C; Arnold A; Hertel G. Immunadsorption (IMA) versus plasmaexchange (PE): a randomized clinical trial in myasthenia gravis. <i>Kidney Blood Press Res</i> 2000; 23: 214-347 (P279) sowie Bucka C. Plasmapherese und Immunadsorption in der Therapie der myasthenen Krise. Pilotstudie zum Vergleich der Effektivität und Verträglichkeit einer Behandlung mittels Immunadsorption oder Plasmapherese mit einem Immunglobulin-haltigen Plasmaersatzmittel (Biseko®). Dissertation. Berlin: Freie Universität, 2001 |
| Studientyp nach Durchsicht | Randomisierte, kontrollierte klinische Studie (Phase II Pilotstudie) |
| Primäre Fragestellung/ Indikation | <ul style="list-style-type: none"> • Ergeben sich zwischen Plasmapherese und Immunadsorption Unterschiede in der klinischen Effektivität hinsichtlich des Zeitpunktes und des Ausmaßes einer signifikanten klinischen Besserung und deren Dauer? • Bestehen Unterschiede bzgl. der Art, Häufigkeit und Schwere von auftretenden unerwünschten Wirkungen? • Lassen sich laborchemisch unterschiedliche Effekte auf das Immunsystem nachweisen? • Lässt sich aus den Behandlungsergebnissen die Empfehlung für ein Behandlungsschema ableiten? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 19 Patienten (10 Plasmapherese, 9 IA) mit vorliegender lebensbedrohlich krisenhaft verschlechterter Myasthenie Oosterhuis \geq Klasse 4 Alter 18-80 Jahre (Mittel: 61,7 Jahre (Plasmapherese), 62,3 Jahre (IA)) Geschlecht: 13 W, 6 M Dauer der Erkrankung: durchschnittlich 6,8 Jahre (Plasmapherese), 11,9 Jahre (IA) Bisherige Krisen: durchschnittlich 1,3 (Plasmapherese), 2,1 (IA) Thymektomie: 3 (Plasmapherese), 2 (IA) Vor-/Begleiterkrankungen: 1 x rezidivierende Pneumonie, 1 x Diarrhoe, 1 x chron. obstruktive Lungenerkrankung, 1 x Hyperthyreose, 2 x Hypertonie, 3 x kompensierte Herzinsuffizienz Einschlusskriterien: manifeste oder drohende Ateminsuffizienz, schwere Schluckstörung mit Aspirationsgefahr, Gehstrecke unter 5 m, Kombination von wenigstens 2 Symptomen) Ausschlusskriterien: Defektmyasthenie, Thymektomie weniger als 3 Monate zurückliegend, bekannte Unverträglichkeit gegen homologe Eiweißpräparate, akute Infekte, schwere internistische Grunderkrankungen Medikamentöse Behandlung entsprechend klinischem Bild, während der Studie erhalten alle Patienten Methylprednisolon und Azathioprin |
| Intervention | IA mit Tryptophan-Säulen TM-TR350 (Asahi). 3 Behandlungen alternierend in 7 Tagen. War am ersten Tag nach der 3. Behandlung keine signifikante Verbesserung/klinische Stabilisierung eingetreten (Verringerung des reduzierten Besinger Scores um 0,5 Punkte (erreichbar sind maximal 3 Punkte) im Vergleich zum Ausgangswert), erfolgten weitere 3 Behandlungen 1,5 l Plasma wurden je Behandlung über die Adsorbersäule geleitet (20 ml/Min.) |
| Vergleichsintervention | Bei der Plasmapherese wurden je Behandlung 1,5 l Plasma mit einer Geschwindigkeit von 10-20 ml/Min. ausgetauscht. Durchführung wie Intervention |
| Verblindung | --- |
| Randomisation | Vor Studienbeginn wurde eine Randomisierungsliste anhand der fortlaufenden Patientennummern erstellt. Den Patientennummern wurde vor Studienbeginn eines der beiden Behandlungsverfahren mittels eines Zufalls-generators zugeordnet. |
| Follow up | Nachuntersuchung am Tag 3, 7, 14, 21, 28 und 180 nach letzter Behandlung |
| Outcomes | Besinger und reduzierter Besinger Score, klinischer Befund 14 und 28 Tage nach der letzten Behandlung, Eintritt unerwünschter Ereignisse (Art, |

| | |
|---|--|
| | Anzahl, Schwere), Dauer bis zur Besserung des reduzierten Besinger Scores um mindestens 0,5 Punkte, klinischer Verlauf bis 6 Monate nach Abschluß der Behandlung (Anzahl myasthener Krisen), Anzahl notwendiger Behandlungen, Bedarf an Mestinon und Kortison bis Tag 28, Blutbild, Gesamteiweiß, Albumin, immunologische Parameter IgG, IgA, IgM und weitere immunologische Parameter |
| Drop Outs | PE: 2 wegen schwerer unerwünschter Ereignisse, IA: 1 wegen Complianceproblemen |
| Intention-to-treat-Analyse | Hat ein Proband mindestens 1 Behandlung erhalten, wird er in die Auswertung der jeweils zugeordneten Gruppe einbezogen |
| Statistische Auswertung | Inferenzstatistik, t-Test, p-Werte, deskriptive Auswertung |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | I |
| Ergebnisse | <p>In beiden Therapiegruppen deutliche Besserung im reduzierten Besinger Score, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen am Tag 14 und 28. Wirkung bei IA schneller, bei Plasmapherese zwischen Tag 7 und 21 aber stärker ausgeprägt (Verbesserung um 0,5 Punkte des reduzierten Besinger Scores bei Plasmapherese nach 4,9 Tagen, bei IA nach 3,4 Tagen. Unterschied nicht signifikant). In den 6 Monaten nach der Behandlung traten in der IA-Gruppe bei 3 Patienten, in der Plasmapherese –Gruppe bei 1 Patienten eine weitere myasthene Krise auf. Die Anzahl der Behandlungen je Proband waren bei Plasmapherese durchschnittlich 3,5 und bei IA durchschnittlich 3,4. Am Tag 28 annähernd gleiche, mit stabilem klinischen Zustand korrelierende Besserung, keine signifikanten Unterschiede. Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede beim Mestinon- und Cortisonbedarf. Nach 4 Wochen war in beiden Gruppen ein annähernd gleich ausgeprägter Abfall der Albumin-Werte zu verzeichnen.</p> <p>Alle Immunglobuline sinken in der IA-Gruppe stärker und früher als in der Plasmapherese –Gruppe, Die AchR Antikörper sinken in der IA-Gruppe später, aber stärker als in der Plasmapherese –Gruppe.</p> <p>In der Plasmapherese –Gruppe traten in 18 von 32 Behandlungen (56,3%) unerwünschte Ereignisse auf: darunter 5 schwere unerwünschte Ereignisse (15,6%), 8 geringe (25,0%), 6 mäßige (18,8%), 4 starke (12,5%).</p> <p>In der IA-Gruppe traten in 10 von 30 Behandlungen (33,3%) unerwünschte Ereignisse auf: darunter 1 schwere unerwünschtes Ereignis (3,3%), 2 geringe (6,7%), 6 mäßige (20,0%), 2 starke (6,7%).</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse waren Bradykardie mit Schock (Plasmapherese), Blutungen (Plasmapherese), schwere Dyspnoe (Plasmapherese), Tachykardie bei Vorhofflimmern (IA).</p> <p>Ohne Zusammenhang mit der Behandlung wurden 2 (Plasmapherese) und 3 (IA) Ereignisse bewertet.</p> <p>Im Rahmen der Kontrollphase (180 Tage) traten in der Plasmapherese –Gruppe mehr unerwünschte Ereignisse auf und wurden mehr dieser unerwünschten Ereignisse ursächlich der Studienbehandlung zugeordnet als in der IA-Gruppe.</p> |
| Fazit des/der Verfasser | <p>Alle Patienten, die protokollgemäß behandelt wurden, erreichten unabhängig vom Behandlungsverfahren einen konservativ-medikamentös gut kontrollierbaren Krankheitsverlauf. Der Einfluss der Anzahl der durchgeführten Behandlungen kann aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht eindeutig beurteilt werden. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der Plasmapherese –Gruppe deutlich häufiger auf.</p> <p>Ein Behandlungsschema mit 3 Einzelbehandlungen und einem Plasmavolumen von je 1.5 l in 2 bis 3tägigem Abstand ist ausreichend, um eine gute klinische Stabilisierung zu erreichen. Die Ergebnisse rechtfertigen das Vorgehen, nach einer solchen Serie zunächst den weiteren klinischen Verlauf abzuwarten. Die Behandlung schwerer myasthener Krisen mit einer Immunadsorption unter Verwendung des beschriebenen Behandlungsschemas ist den Therapieoptionen Plasmapherese und Immunglobulingabe vorzuziehen.</p> |

| | |
|--|--|
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Die vorliegende Pilot-Studie ist nur als Abstract veröffentlicht (Köhler W 2000). Außerdem liegt der Text einer dazugehörigen Dissertation vor (Bucka 2001).</p> <p>Die zugrundeliegende Studie untersucht mit kleinen Fallzahlen die Wirksamkeit von Plasmapherese und IA mit einem vorher definierten Behandlungsprotokoll. Das gewählte Randomisierungsverfahren lässt u.U. die Möglichkeit der Einflussnahme der Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Gruppen zu, wenn z.B. zwei oder mehr Patienten gleichzeitig in die Studie aufgenommen werden. Die Ergebnisse der Studie z.B. zu den Nebenwirkungen sind aufgrund der geringen Fallzahlen nicht belastbar. Seltene Nebenwirkungen haben eine relativ geringere Chance überhaupt aufzutreten. In der Dokumentation kommt es zu einer Unstimmigkeit: ursprünglich waren in beiden Interventionen je 10 Probanden angestrebt. Es ist nicht dokumentiert, aufgrund welchen Umstandes es zu der Zahl von nur 9 Probanden in der IA-Gruppe kommt.</p> <p>Ziel der Pilotstudie war die Generierung von Hypothesen für eine größere randomisierte kontrollierte Studie, in der die Hinweise auf eine mögliche Überlegenheit der Immunadsorption gegenüber der Plasmapherese erhärtet werden könnten.</p> |
|--|--|

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Yeh JH, Chen WH, Chiu HC. Double filtration plasmapheresis in the treatment of myasthenic crisis—analysis of prognostic factors and efficacy. Acta Neurol Scand. 2001; 104 (2): 78-82 |
| Studientyp nach Durchsicht | Retrospektive Fallserie |
| Primäre Fragestellung/ Indikation | Untersuchung zu prognostischen Faktoren und zur Effektivität der DF-PP bei Myasthenia gravis |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 15 Patienten mit myasthener Krise (alle zwischen 1994 und 1999 am Zentrum behandelten Patienten mit myasthener Krise) Geschlecht: 8 M, 7 W Alter 14-80 Jahre Mittleres Alter bei Krankheitsbeginn: 30 Jahre 13 Patienten sind thymektomiert 6 Patienten mit Thymom, 4 mit Diabetes mellitus, 3 mit Arrhythmien, 1 mit Lungenerkrankung, 1 mit Depression |
| Intervention | DF-PP mit Plasmacure-Separator und Evaflex-Separator Mindestens 3 Behandlungen an alternierenden Tagen (durchschnittlich 5 Behandlungen) Behandeltes Volumen: 1 Plasmavolumen Eine Albuminlösung wurde dann verwendet, wenn das Serum Albumin unter 2,5g/dl gesunken war. |
| Vergleichsintervent. | --- |
| Verblindung | --- |
| Randomisation | --- |
| Follow up | |
| Outcomes | Modifizierter Myasthenie Score (0-3), AchR Antikörper, Lungenfunktion, |
| Drop Outs | --- |
| ITT-Analyse | --- |
| Statistische Auswertung | Univariate Analyse mittels Cox Regression, Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse, log-rank Test, p-Werte $p \leq 0,05$ gilt als statistisch signifikant |
| Evidenz formal | III |
| Ergebnisse | Die Probanden erlebten insgesamt 20 myasthene Krisen. Jede Krise dauerte durchschnittlich 9 Tage. Die Dauer der künstlichen Beatmung dauerte 2 bis 72 Tage, die mittlere Aufenthaltsdauer in der Intensiveinheit betrug 13 Tage, der mittlere Aufenthalt im Krankenhaus 23 Tage. Die 8 Krisen mittlerer Dauer konnten nach 3 DF-PP-Behandlungen abgebaut werden. Bei den Krisen geringerer Dauer konnte die künstliche Beatmung 7 Tage nach Beginn der DF-PP beendet werden. Es konnten 3 unabhängige Faktoren als Prediktoren für die Dauer einer Krise identifiziert werden. Dies waren: ein kürzeres Intervall zwischen dem Auftreten der Myasthenie und der ersten Krise, höhere Bikarbonat-Ausgangswerte und Vorliegen eines Thymom. Bei 60% der Patienten konnten deutliche Verbesserungen durch die DF-PP erzielt werden. DF-PP hat eine geringere Komplikationsrate als PP. Bei der DF-PP treten bei 3% der Patienten Komplikationen auf. |
| Fazit des/der Verfassers | Ein direkter Vergleich der Studienergebnisse mit anderen Fallserien ist nicht möglich und es fehlt eine Kontrollgruppe. Die Anwendung der IA in der myasthenen Krise wurde bislang nicht berichtet. Die DF-PP scheint eine rationale Therapie der myasthenen Krise zu sein. Die Identifikation von Risikofaktoren und die Prävention oder frühe Therapie von Komplikationen kann dazu beitragen, die Outcomes zu verbessern. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Die vorliegende Studie zur DF-PP in der myasthenen Krise befasst sich insbesondere mit den Begleiterkrankungen und Komplikationen während der myasthenen Krise. Aussagen zur Effektivität lassen die dokumentierten Daten kaum zu. Die Aussage, es gäbe keine Studien zur Anwendung der IA in der myasthenen Krise trifft nicht zu. |

Einzelauswertungen zur Langzeitbehandlung der schweren generalisierten Myasthenia gravis

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Haas M, Mayr N, Zeitlhofer J, Goldammer A, Derfler K. Long-term treatment of myasthenia gravis with immunoabsorption. J Clin Apheresis. 2002;17 (2): 84-7 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Primäre Fragestellung/ Indikation | Nutzen der Langzeitbehandlung von Myasthenie-Patienten mittels Immunoabsorption |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 13 Patienten mit starker Verschlechterung der Myasthenie trotz Therapie mit Immunsuppressiva, Acetylcholinesterase-Hemmstoffen oder schweren Nebenwirkungen durch Langzeittherapie mit Azathioprin oder Prednisolon. Osserman Score durchschnittlich $3,23 \pm 0,12$ Geschlecht: 2 M, 11 W Alter: 19-72 Jahre, durchschnittlich 41,8 Jahre Thymektomiert: 11 Patienten Krankheitsdauer: 6-276 Monate, durchschnittlich 60 Monate Begleitmedikation: alle Probanden Pyridostigmin, 10 Steroide, 9 Azathioprin |
| Intervention | IA (Protein A) an alternierenden Tagen bis zu 4 Wochen bis Osserman Score ≤ 2 (2 = leichte generalisierte Muskelschwäche), danach orale immunsuppressive Therapie und IA entsprechend Osserman Score. 9 der 13 Patienten erhielten zur Prävention von Infekten intravenös IgG. Plasma je Behandlung: 7,0 l (?) |
| Vergleichsintervention | --- |
| Verblindung | --- |
| Randomisation | --- |
| Follow up | 16-38 Monate in Abhängigkeit von der Dauer der IA-Behandlung |
| Outcomes | Osserman Score, AchR Antikörper, IgG |
| Drop Outs | --- |
| Intention-to-treat-Analyse | --- |
| Statistische Auswertung | Median, Mittelwert, Spannweite, Student's t-Test, Wilcoxon-Test, p-Werte |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Behandlungsdauer: Median 38 Monate (16-59 Monate), im Mittel $122 \pm 1,1$ Sitzungen. Der Osserman Score reduzierte sich von $3,23 \pm 0,12$ auf $1,23 \pm 0,08$ innerhalb eines Monats ($p < 0,01$). Die Patienten, bei denen die IA abgesetzt wurde, hatten einen signifikant besseren Score als diejenigen Patienten, bei den die IA fortgeführt wurde. ($0,33 \pm 0,3$ vs. $1,67 \pm 0,4$). Der mittlere modifizierte Osserman Score nach einem Mittel von 38 Monaten lag bei $1,08 \pm 0,31$. Die mittlere Reduzierung der AchR Antikörper betrug $70 \pm 6,1\%$ während der ersten Behandlung und $68 \pm 6,2\%$ in den folgenden Sitzungen. Das IgG wurde bei der ersten Behandlung um $69 \pm 2,5\%$ reduziert und in den folgenden Sitzungen um $57 \pm 1,7\%$ Die Anzahl der monatlichen Sitzungen wurde reduziert nach 12, 24 und 36 Monaten von anfänglich $4,81 \pm 0,24$ (n=13) auf $3,7 \pm 0,43$ (n=13) und $3,25 \pm 0,43$ (n=11) sowie $2,64 \pm 0,40$ (n=5). Signifikante ($p < 0,05$) Altersunterschiede wurden festgestellt zwischen der Gruppe, die nach durchschnittlich 33 Monaten keine IA mehr bekam ($51 \pm 5,3$ Jahre) und der Gruppe, die weiterhin mit IA therapiert wurde ($34 \pm 2,1$ Jahre) |

| | |
|---|---|
| | <p>Nebenwirkungen traten selten auf. Zumeist handelte es sich hier um Hypotension. Bei einem Patienten war die Implantation eines zentralen Venenkatheters notwendig, es folgten eine Endokarditis und Venenthrombose. Ein Patient mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung und wiederholter Pneumonie vor Beginn der IA hatte 4 Lungenentzündungen in 5 Jahren IA-Behandlung</p> <p>Der Bedarf an Azathioprin und Prednisolon konnte bei den Probanden signifikant reduziert, bei einzelnen Patienten im Laufe der Behandlung abgesetzt werden und musste nach Ende der IA-Behandlung bei diesen auch nicht wieder eingesetzt werden.</p> |
| <p>Fazit des/der Verfassers</p> | <p>Langzeitbehandlungen mit IVIG oder Plasmapherese sind mit einer Vielzahl möglicher Nebenwirkungen verbunden und werden deshalb selten durchgeführt. Im Gegensatz zur Plasmapherese führt die IA nicht zu einem substantiellen Verlust an Plasmaproteinen, ist gut verträglich und mit einer geringeren Anzahl schwerer unerwünschter Ereignisse verbunden. Die Rate der therapieassoziierten Nebenwirkungen ist bei der IA deutlich geringer als bei einer Langzeittherapie mit Azathioprin und Prednisolon. Die Verfasser halten es für möglich, dass die Langzeit-IA eine partielle Toleranz der Antikörper und bei manchen Patienten eine verminderte Autoimmunreaktion verursacht.</p> <p>Die Autoren bezeichnen die Langzeit-IA als eine effektive und sichere Therapiemöglichkeit für die schwere Myasthenie, die ebenfalls zu einer Bewältigung einer bei manchen Patienten auftretenden Resistenz gegenüber der konventionellen Therapie beitragen kann.</p> |
| <p>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</p> | <p>Es handelt sich um die einzige Studie zur Langzeittherapie der Myasthenie mit der Immunadsorption. Ein Vergleich zur konventionellen Plasmapherese oder anderen konventionellen Behandlungen wird nicht durchgeführt. Wünschenswert gewesen wäre eine umfangreichere Darstellung der Ergebnisse, insbesondere auch der genannten Outcome-Parameter. Aufgrund der Angabe des behandelten Plasmavolumens von 7 l pro Sitzung ist davon auszugehen, dass es sich um eine regenerierbare Säule (Immunosorba oder Excorim) handelt. Schlussfolgerungen für andere Säulentypen können nicht getroffen werden.</p> |

Einzelauswertung zur Operationsvorbereitung bei Patienten mit Myasthenia gravis

Es konnten keine Studien identifiziert werden, die sich mit der Bewertung der Immunadsorption oder Doppelfiltrations-Plasmapherese zur Operationsvorbereitung (z.B. der Thymektomie) bei Myasthenie-Patienten befassen.

Es liegen jedoch einige Studien zur Wertigkeit der Plasmapherese für diesen Indikationsbereich vor. Berichtet wird eine Reduktion der peri- und postoperativen Morbidität und Mortalität durch eine präoperative Stabilisierung der Patienten mittels Plasmapherese.

Die Bewertung der Plasmapherese ist jedoch nicht Gegenstand dieser Beratung des Bundesausschusses.

32.15. Systemischer Lupus Erythematoses

Übersicht

| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
|--|--|
| | <u>Übersichtsarbeiten</u> |
| verschickt zur 47. Sitzung | E. B. Brooks and M. H. Liang. Evaluation of recent clinical trials in lupus. <i>Curr Opin.Rheumatol</i> 11 (5):341-347, 1999. |
| verschickt zur 47. Sitzung | K. M. Uramoto, Jr Michet-CJ, J. Thumboo, J. Sunku, W. M. O'Fallon, and S. E. Gabriel. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. <i>Arthritis Rheum</i> 42 (1):46-50, 1999. |
| verschickt zur 47. Sitzung | D. J. Wallace, D. Goldfinger, G. Savage, S. Nichols, D. Goodman, M. Fichman, M. Stewart, and J. R. Klinenberg. Predictive value of clinical, laboratory, pathologic, and treatment variables in steroid/immunosuppressive resistant lupus nephritis. <i>J Clin.Apheress.</i> 4 (1):30-34, 1988. |
| | <u>Primärstudien</u> |
| verschickt zur 47. Sitzung | N. Braun, C. Erley, R. Klein, I. Kotter, J. Saal, and T. Risler. Immunoabsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythematosus. <i>Nephrol.Dial.Transplant</i> 15 (9):1367-1372, 2000. |
| verschickt zur 47. Sitzung | M. Funauchi, S. Ikoma, H. Enomoto, M. Ohno, K. Kinoshita, A. Horiuchi, and N. Kurata. High-affinity anti-DNA antibody parallels clinical course of immunoabsorption therapy for systemic lupus erythematosus. <i>Intern Med</i> 35 (5):367-372, 1996. |
| verschickt zur 47. Sitzung | C. L. Gao, B. A. Li, C. Z. Chen, Y. T. Yu, P. Yuan, and J. C. Song. Clinical trials of immunoabsorbent in systemic lupus erythematosus therapy. <i>Artif.Organs</i> 19 (5):468-469, 1995. |
| verschickt zur 47. Sitzung | M. Gaubitz, M. Seidel, S. Kummer, H. Schotte, A. Perniok, W. Domschke, and M. Schneider. Prospective randomized trial of two different immunoabsorbers in severe systemic lupus erythematosus. <i>J Autoimmun.</i> 11 (5):495-501, 1998. |
| verschickt zur 47. Sitzung | H. Hashimoto, H. Tsuda, Y. Kanai, S. Kobayashi, S. Hirose, H. Shinoura, R. Yokohari, M. Kinoshita, S. Aotsuka, H. Yamada, and . Selective removal of anti-DNA and anticardiolipin antibodies by adsorbent plasmapheresis using dextran sulfate columns in patients with systemic lupus erythematosus. <i>J Rheumatol</i> 18 (4):545-551, 1991. |
| verschickt zur 47. Sitzung | Y. Matsuki, K. Suzuki, M. Kawakami, T. Ishizuka, Y. Kawaguchi, T. Hidaka, and H. Nakamura. High-avidity anti-DNA antibody removal from the serum of systemic lupus erythematosus patients by adsorption using dextran sulfate cellulose columns. <i>J Clin Apheresis</i> 11 (1):30-35, 1996. |
| verschickt zur 47. Sitzung | B. Pfueller, K. Wolbart, A. Bruns, G. R. Burmester, and F. Hiepe. Successful treatment of patients with systemic lupus erythematosus by immunoabsorption with a C1q column: A pilot study. <i>Arthritis Rheum</i> 44 (8):1962-1963, 2001. |
| verschickt zur 47. Sitzung | M. Schneider, T. Berning, M. Waldendorf, J. Glaser, and U. Gerlach. Immunoabsorbent plasma perfusion in patients with systemic lupus erythematosus. <i>J Rheumatol</i> 17 (7):900-907, 1990. |
| verschickt zur 47. Sitzung | K. Suzuki, M. Hara, M. Harigai, T. Ishizuka, T. Hirose, Y. Matsuki, Y. Kawaguchi, A. Kitani, M. Kawagoe, and H. Nakamura. Continuous removal of anti-DNA antibody, using a new extracorporeal immunoabsorption system, in patients with systemic lupus erythematosus. <i>Arthritis Rheum</i> 34 (12):1546-1552, 1991. |
| verschickt zur 47. Sitzung | K. Suzuki. The role of immunoabsorption using dextran-sulfate cellulose columns in the treatment of systemic lupus erythematosus. <i>Ther.Apher</i> 4 (3):239-243, 2000. |
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| | keine |

c) Gutachten und Stellungnahmen

Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt:

| | |
|----------------------------|--|
| verschickt zur 46. Sitzung | Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Prof. Burmester |
| verschickt zur 46. Sitzung | Lupus Erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e.V. |
| verschickt zur 46. Sitzung | Prof. Vetter, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn |
| verschickt zur 46. Sitzung | Bundesverband Medizintechnologie e.V. Berlin |
| verschickt zur 46. Sitzung | Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie e.V., Prof. Kühn |
| verschickt zur 47. Sitzung | Grundsatzgutachten des MDK Berlin "Immunadsorptions -Therapie beim systemischen Lupus Erythematoses" im Auftrag des AOK Bundesverbandes, November 1999 |

Kommentierte Literaturliste zum systemischen Lupus Erythematoses

1. Adu D, Williams DG, Taube D, Vilches AR, Turner DR, Cameron JS et al. Late onset systemic lupus erythematosus and lupus-like disease in patients with apparent idiopathic glomerulonephritis. *Q J Med* 1983; 52(208):471-487.
Kommentar: Verlaufsbeobachtung Glomerulonephritis
2. Amato M, Salvadori M. Can plasmapheresis improve lupus nephritis without its immunological markers? *Nephron* 1988; 48(3):252-253.
Kommentar: Plasmapherese
3. Aotsuka S, Funahashi T, Tani N, Okawa-Takatsuji M, Kinoshita M, Yokohari R. Adsorption of anti-dsDNA antibodies by immobilized polyanionic compounds. *Clin Exp Immunol* 1990; 79(2):215-220.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie, experimentelle Arbeit
4. Aringer M, Smolen JS, Graninger WB. Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41(3):414-420.
Kommentar: Studie zu Nebenwirkungen (n=21), Plasmapherese
5. Asherson RA, Piette JC. The catastrophic antiphospholipid syndrome 1996: acute multi-organ failure associated with antiphospholipid antibodies: a review of 31 patients. *Lupus* 1996; 5(5):414-417.
Kommentar: Fallserie, Therapieverläufe, u.a. Plasmapherese
6. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77(3):195-207.
Kommentar: Fallserie, Therapieverläufe, u.a. Plasmapherese
7. Balint JP, Cochran SK, Jones FR. Modulation of idiotypic and anti-idiotypic immunoglobulin G responses in an immune thrombocytopenic purpura patient as a consequence of extracorporeal protein A immunoadsorption. *Artif Organs* 1995; 19(6):496-499.
Kommentar: Fallbericht
8. Bambauer R, Reinelt B, Pees H, et al. Therapeutic plasma exchange and cyclosporin A in severe systemic lupus erythematosus. *Transfus Sci* 1989; 10(2):147-154.
Kommentar: Fallserie (n=10), Plasmapherese
9. Bambauer R, Arnold A. Plasmapheresis with a substitution solution of human serum protein (5%) versus plasmapheresis with a substitution solution of human albumin (5%) in patients suffering from autoimmune diseases. *Artif Organs* 1999; 23(12):1079-1087.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Plasmapherese/ Plasmaaustausch, keine selektiven Aphereseverfahren
10. Bambauer R. Second Congress of the International Society for Apheresis, Saarbrücken, Germany, April 15-18, 1999. *Ther Apher* 2000; 4(3):185-186.
Kommentar: Kongressabstrakt
11. Bambauer R, Schwarze U, Schiel R. Cyclosporin und therapeutischer Plasmaaustausch bei schwer verlaufendem systemischen Lupus erythematoses. *Med Welt* 2000; 51(4):113-119.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese
12. Bambauer R, Schwarze U, Schiel R. Cyclosporin A and therapeutic plasma exchange in the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Artif Organs* 2000; 24(11):852-856.
Kommentar: Prospektive Studie (n=28), Plasmapherese
13. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(2):193-199.
Kommentar: Veröffentlichung zu verschiedenen medikamentösen Therapien, keine Apherese
14. Barr WG, Hubbell EA, Robinson JA. Plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1988; 108(1):152-153.
Kommentar: Übersicht
15. Berner B, Scheel AK, Schettler V, Hummel KM, Reuss-Borst MA, Müller GA et al. Rapid improvement of SLE-specific cutaneous lesions by C1q immunoadsorption. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(9):898-899.
Kommentar: Fallbericht
16. Boletis JN, Ioannidis JP, Boki KA, Moutsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis [letter]. *Lancet* 1999; 354(9178):569-570.
Kommentar: Leserbrief, medikamentöse Therapie
17. Bombardieri S, Ferri C, Migliorini P, Puccetti A, Vitali C, Moriconi L et al. Immune complex behaviour during prolonged plasma exchange in essential mixed cryoglobulinemia and systemic lupus erythematosus.

- Int J Artif Organs 1985; 8 Suppl 2:7-10.
Kommentar: Studie zur möglichen Wirkungsweise des Plasmaaustauschs bei SLE
18. Bonomini V, Vangelista A, Frasca GM, Nanni-Costa A, Borgnino LC. Effect of plasmapheresis on cellular immunity abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Nephrol 1984; 22(3):121-126.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie und Plasmapherese bei SLE
19. Bonomini V, Vangelista A, Frasca G. Effects of plasmapheresis on renal lesions in lupus nephritis. Z Klin Med 1986; 41(2):103-105.
Kommentar: (n=6), Plasmapherese
20. Bootsma H, Spronk PE, Ter Borg EJ, Hummel EJ, de Boer G, Limburg PC et al. The predictive value of fluctuations in IgM and IgG class anti-dsDNA antibodies for relapses in systemic lupus erythematosus. A prospective long-term observation. Ann Rheum Dis 1997; 56(11):661-666.
Kommentar: Studie zum Stellenwert von Laborparametern für die Prognose des Krankheitsverlaufs
21. Bosch T. Current status in extracorporeal immunomodulation: immune disorders. Artif Organs 1996; 20(8):902-905.
Kommentar: Übersichtsarbeit extrakorporale Immunmodulation
22. Bosch T. Plasmapheresis in renal disease. Ther Apher 2001; 5(3):153-154.
Kommentar: Übersicht, unklar ob Immunadsorption diskutiert wird
23. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet 1992; 340(8822):741-745.
Kommentar: kein Bezug zur Immunadsorption
24. Braun N. Plasmapherese und verwandte Verfahren zur Behandlung des systemischen Lupus erythematoses. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1995; 24(12):702-706.
Kommentar: Übersichtsarbeit
25. Braun N, Rosenfeld S, Koch S, Klein R, Risler T. Kinetics of immunoglobulins and immune-complexes during immunoabsorption onto protein-A in systemic lupus erythematosus. Japanese Journal of Apheresis 1997; 16:198-199.
Kommentar: Journal nicht über ZBMED zu beschaffen
26. Braun N, Gutenberger S, Erley CM, Risler T. Immunoglobulin and circulating immune complex kinetics during immunoabsorption onto protein A sepharose. Transfus Sci 1998; 19 Suppl:25-31.
Kommentar: Experimentelle Arbeit zur Grundlagenforschung
27. Braun N, Risler T. Immunoabsorption as a tool for the immunomodulation of the humoral and cellular immune system in autoimmune disease. Ther Apher 1999; 3(3):240-245.
Kommentar: keine Untersuchung zur Klinik, sondern zu laborchemischen Parametern
28. Braun N, Faul C, Wernet D, Schnaidt M, Stuhler G, Kanz L et al. Successful transplantation of highly selected CD34+ peripheral blood stem cells in a HLA-sensitized patient treated with immunoabsorption onto protein A. Transplantation 2000; 69(8):1742-1744.
Kommentar: Fallbericht (n=1), Immunadsorption bei Nierentransplantation
29. Braun N, Erley C, Klein R, Kotter I, Saal J, Risler T. Immunoabsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythematosus. Nephrol Dial Transplant 2000; 15(9):1367-1372.
Kommentar: Studie (n=8), siehe Einzelauswertung
30. Braun N, Bosch T. Immunoabsorption, current status and future developments. Expert Opin Investig Drugs 2000; 9(9):2017-2038.
Kommentar: narrative Übersichtsarbeit
31. Brooks EB, Liang MH. Evaluation of recent clinical trials in lupus. Curr Opin Rheumatol 1999; 11(5):341-347.
Kommentar: Übersicht über Besonderheiten klinischer Studien bei SLE
32. BVMed. Die Therapeutische Apherese - der Einsatz innovativer extrakorporaler Therapieverfahren. 2001. Ref Type: Generic
Kommentar: Informationsblatt des BVMed
33. Campion EW. Desperate diseases and plasmapheresis. N Engl J Med 1992; 326(21):1425-1427.
Kommentar: Übersicht
34. Castro O, Farber LR, Clyne LP. Circulating anticoagulants against factors IX and XI in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 1972; 77(4):543-548.
Kommentar: zur Pathophysiologie
35. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group [see comments].

- N Engl J Med 2000; 343(16):1156-1162.
Kommentar: Immunadsorption als mögliches Therapieregime nicht evaluiert
36. Choi MY, Lee JD, Lee SH, Park IS, Woo JY, Choi EJ et al. Metabolic alkalosis induced by plasmapheresis in a patient with systemic lupus erythematosus. J Korean Med Sci 1993; 8(3):207-209.
Kommentar: Nebenwirkung, Fallbericht
37. Christen RD, Keusch G, Gmur J, et al. Evidence for a beneficial effect of plasma exchange in severe active lupus nephritis. Trans Sci 1989; 10(1):69-75.
Kommentar: Übersicht
38. Clark WF, Cattran DC, Balfe JW, Williams W, Lindsay RM, Linton AL. Chronic plasma exchange in systemic lupus erythematosus nephritis. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1983; 20:629-635.
Kommentar: RCT (n=39 mit SLE), Plasmapherese, Kein selektives Verfahren
39. Clark WF, Dau PC, Euler HH, Guillevin L, Hasford J, Heer AH et al. Plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide versus pulse cyclophosphamide alone in severe lupus: design of the LPSG trial. Lupus Plasmapheresis Study Group (LPSG). J Clin Apheresis 1991; 6(1):40-47.
Kommentar: Beschreibung LPSG-Studie, Plasmapherese
40. Clough JD, Lewis EJ, Lachin JM. Treatment protocols of the lupus nephritis collaborative study of plasmapheresis in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Prog Clin Biol Res 1990; 337:301-307.
Kommentar: Studienprotokolle
41. Colburn KK, Gusewitch GA, Stian Pooprasert BS, Weisbart RH. Apheresis enhances the selective removal of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 1990; 9(4):475-482.
Kommentar: Fallserie (n=13 mit SLE), keine Therapieeffekte geprüft
42. Csipo I, Kawai M, Kiss E, Bedo Z, Csongor J, Szegedi G et al. Serum complement activation of SLE patients during plasmapheresis. Autoimmunity 1997; 25(3):139-146.
Kommentar: Studie zum Monitoring der PP bei SLE
43. Csipo I, Kiss E, Soltesz P, Antal-Szalmas P, Szegedi G, Cohen JH et al. Effect of plasmapheresis on ligand binding capacity and expression of erythrocyte complement receptor type 1 (CR1) of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Clin Exp Immunol 1999; 118(3):458-464.
Kommentar: Laborstudie
44. Daimon S, Saga T, Nakayama M, Nomura Y, Chikaki H, Dan K et al. Dextran sulphate cellulose columns for the treatment of nephrotic syndrome due to inactive lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant 2000; 15(2):235-238.
Kommentar: Übersicht
45. Dau PC, Callahan J, Parker R, Golbus J. Immunologic effects of plasmapheresis synchronized with pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1991; 18(2):270-276.
Kommentar: Fallbericht, Plasmapherese
46. De Vita S, Ferraccioli GF, Di Poi E, Bartoli E, Bombardieri S. High dose intravenous immunoglobulin therapy for rheumatic diseases: clinical relevance and personal experience. Clin Exp Rheumatol 1996; 14 Suppl 15:S85-S92.
Kommentar: Immunadsorption nicht genannt
47. Derksen RH, Schuurman HJ, Gmelig Meyling FH, et al. Circulating immune complexes in systemic lupus erythematosus: Relation to disease activity and the effect of plasma exchange. plasma ther transfus technol 1985; 6(2):327-335.
Kommentar: Studie (n=39 mit SLE), Plasmapherese
48. Derksen RH, Hasselaar P, Blokzijl L, de Groot PG. Lack of efficacy of plasma-exchange in removing antiphospholipid antibodies. Lancet 1987; 2(8552):222.
Kommentar: Kommentar, Plasmapherese
49. Derksen RH, Hene RJ, Kallenberg CG, Valentijn RM, Kater L. Prospective multicentre trial on the short-term effects of plasma exchange versus cytotoxic drugs in steroid-resistant lupus nephritis. Neth J Med 1988; 33(3-4):168-177.
Kommentar: Studie, Plasmapherese
50. Dobos GJ, Meske S, Keller E, Riegel W, Vaith P, Peter HH et al. Successful therapy of meningococcal sepsis in acute disseminated lupus erythematosus with plasmapheresis, immunosuppression, and antibiotics. Klin Wochenschr 1990; 68(19):976-980.
Kommentar: Fallbericht, Plasmapherese
51. Dooley MA, Falk RJ. Immunosuppressive therapy of lupus nephritis. Lupus 1998; 7(9):630-634.
Kommentar: Übersicht, keine Immunadsorption genannt

52. Doria A, Piccoli A, Vesco P, Vaccaro E, Marson P, De Silvestro G et al. Therapy of lupus nephritis. A two-year prospective study. *Ann Med Interne (Paris)* 1994; 145(5):307-311.
Kommentar: Randomisierte Studie; Plasmapherese
53. El-Habib R, Laville M, Traeger J. Specific adsorption of circulating antibodies by extracorporeal plasma perfusions over antigen coated collagen flat-membranes: Applications to systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Immunol* 1984; 15(3):111-117.
Kommentar: Methodisches, Plasmapherese
54. Erickson RW, Franklin WA, Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24(2):114-123.
Kommentar: Fallserie (n=3), Plasmapherese
55. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L, MacKenzie T, Li Y, Danoff D. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail [see comments]. *Arthritis Rheum* 1996; 39(3):370-378.
Kommentar: Veröffentlichung zur Wertigkeit von Laborparametern in Bezug zur Krankheitslast
56. Esnault VL, Testa A, Jayne DR, Souillou JP, Guenel J. Influence of immunoabsorption on the removal of immunoglobulin G autoantibodies in crescentic glomerulonephritis. *Nephron* 1993; 65(2):180-184.
Kommentar: Fallserie (n=5, davon 1 mit SLE)
57. Euler HH, Schroeder JO, Harten P, Mass B, Gutschmidt HJ, Löffler H. [Induction of remission in severe lupus erythematosus by intensified therapy]. *Immun Infekt* 1989; 17(2):51-53.
Kommentar: Fallserie, Plasmapherese
58. Euler HH, Gutschmidt HJ, Schmuecking M, Schroeder JO, Löffler H. Induction of remission in severe SLE after plasma exchange synchronized with subsequent pulse cyclophosphamide. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:319-320.
Kommentar: Plasmapherese
59. Euler HH, Schroeder JO, Zeuner RA, Teske E. A randomized trial of plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide in severe lupus: design of the LPSG trial. *Int J Artif Organs* 1991; 14(10):639-646.
Kommentar: Bericht, Studiendesign, Plasmapherese
60. Euler HH, Zeuner RA, Schroeder JO. Plasmapheresen und nachfolgendes Stoss-Cyclophosphamid in der Behandlung des schweren systemischen Lupus erythematoses - Die LPSG-Studie. *Z Klin Med* 1991; 43(13):973-977.
Kommentar: Plasmapherese
61. Euler HH, Schroeder JO, Gutschmidt HJ, Harten P, Stueber F, Zeuner RA et al. [Intensified therapy of severe lupus erythematosus]. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116(28-29):1081-1088.
Kommentar: Fallserie (n=14), Plasmapherese
62. Euler HH, Schroeder JO. Plasmapheresis for lupus nephritis. Lupus Plasmapheresis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327(14):1028-1030.
Kommentar: Studie, Plasmapherese
63. Euler HH, Guillevin L. Plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. An interim report of the Lupus Plasmapheresis Study Group. *Ann Med Interne (Paris)* 1994; 145(5):296-302.
Kommentar: Interimsbericht, Plasmapherese
64. Euler HH, Schroeder JO, Harten P, Zeuner RA, Gutschmidt HJ. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994; 37(12):1784-1794.
Kommentar: Studie (n=14), Plasmapherese
65. Euler HH, Schwab UM, Schroeder JO, Hasford J. The Lupus Plasmapheresis Study Group: rationale and updated interim report. *Artif Organs* 1996; 20(4):356-359.
Kommentar: Interimsbericht, Plasmapherese
66. Euler HH, Zeuner RA, Schroeder JO. Plasma exchange in systemic lupus erythematosus. *Trans Sci* 1996; 17(2):245-265.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese
67. Euler HH, Schroeder JO, Schwab UM, Zeuner RA, Moeller J, Fastenrath S. International trial on the treatment of severe systemic lupus erythematosus with synchronized plasmaphereses and pulsecyclophosphamide "LPSG-Trial". 1-3-1999.
Ref Type: Generic
Kommentar: Plasmapherese
68. Ferro D, Quintarelli C, Russo G, Valesini G, Bonavita MS, Violi F. Successful removal of antiphospholipid antibodies using repeated plasma exchanges and prednisone. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7(1):103-104.
Kommentar: Einzelne Fallberichte, Plasmapherese

69. Francioni C, Galeazzi M, Fioravanti A, Gelli R, Megale F, Marcolongo R. Long-term i.v. Ig treatment in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12(2):163-168.
Kommentar: Veröffentlichung zur Behandlung des SLE mit Immunglobulinen
70. Fuenfstueck R, Oelzner P, Eidner T, Stein G. Epidemiologie und klinische Aspekte der Lupusnephritis. *Nieren Hochdruckkrankh* 1995; 24:678-682.
Kommentar: zur Epidemiologie
71. Funauchi M, Ikoma S, Enomoto H, Ohno M, Kinoshita K, Horiuchi A et al. High-affinity anti-DNA antibody parallels clinical course of immunoabsorption therapy for systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 1996; 35(5):367-372.
Kommentar: Fallserie (n=5), siehe Einzelauswertung
72. Funauchi M, Ikoma S, Imada A, Kanamaru A. Combination of immunoabsorption therapy and high-dose methylprednisolone in patients with lupus nephritis; possible indications in patients with early stage. *J Clin Lab Immunol* 1997; 49(2):47-57.
Kommentar: Fallserie (n=9), Plasmapherese, siehe Einzelauswertung
73. Gao CL, Li BA, Chen CZ, Yu YT, Yuan P, Song JC. Clinical trials of immunoabsorbent in systemic lupus erythematosus therapy. *Artif Organs* 1995; 19(5):468-469.
Kommentar: Fallserie (n=5), siehe Einzelauswertung
74. Garcia-Consuegra J, Merino R, Alonso A, Goded F. Systemic lupus erythematosus: a case report with unusual manifestations and favourable outcome after plasmapheresis. *Eur J Pediatr* 1992; 151(8):581-582.
Kommentar: Fallbericht
75. Gaubitz M, Schmitz-Linneweber B, Hartmann M, Schneider M, Domschke W. Ig-immunoabsorption in a patient with SLE-chyleous ascities and cytopenia. *Japanese Journal of Apheresis* 1996; 15:48.
Kommentar: Fallbericht
76. Gaubitz M, Seidel M, Kummer S, Schotte H, Perniok A, Domschke W et al. Prospective randomized trial of two different immunoabsorbers in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 1998; 11(5):495-501.
Kommentar: RCT, siehe Einzelauswertung
77. Ginzler EM. Clinical trials in lupus nephritis. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3(3):199-204.
Kommentar: Übersicht, Apheresen nicht diskutiert
78. Gladman DD. Indicators of disease activity, prognosis, and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5(5):587-595.
Kommentar: Übersicht zur Messung der Krankheitsaktivität
79. Gladman DD. Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8(5):430-437.
Kommentar: Veröffentlichung zu Prognose und Verlauf des SLE
80. Glavas-Boras S, Thune S, Puretic Z. Sixteen years of plasma exchange therapy. *Periodicom Biologorum* 2000; 102(1):7-11.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese
81. Gluck O, Dorson WJ, Jr. Lymphoplasmapheresis for acute systemic lupus erythematosus (SLE). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30:678.
Kommentar: Übersicht
82. Godfrey T, Khamashta MA, Hughes GR. Therapeutic advances in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10(5):435-441.
Kommentar: Übersicht
83. Godfrey T, Ryan PF. Systemic lupus erythematosus: Current management. *Med J Aust* 2001; 175(3):125-126.
Kommentar: Übersicht
84. Gourley MF, Austin HA, III, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125(7):549-557.
Kommentar: Veröffentlichung zu medikamentöser Behandlung, keine Immunadsorption
85. Graf N, Bambauer R, Jost W, Schafer M. [Status of plasmapheresis and cyclosporin A in the treatment of systemic lupus erythematosus]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1990; 138(7):395-398.
Kommentar: Einzelfallberichte, Plasmapherese
86. Graninger M, Schmaldienst S, Derfler K, Graninger WB. Immunoabsorption therapy (therasorb) in patients with severe lupus erythematosus. *Acta Med Austriaca* 2002; 29(1):26-29.
Kommentar: 5 Fallberichte

87. Graninger W. [Aggressive therapy of highly active systemic lupus erythematosus]. *Acta Med Austriaca* 1996; 23(4):129-133.
Kommentar: Übersicht
88. Großmann R, Wankmüller H, Schwemder S, et al. Diagnose und Therapie eines erworbenen Faktor-VIII-Inhibitors in Kombination mit Lupus -AntikoagulanzenPulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura [see comments]. *DMW* 1996; 121:906-910.
Kommentar: Veröffentlichung zur autoimmunen thrombocytopenen Purpura
89. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GISNEL). Lupus nephritis: prognostic factors and probability of maintaining life-supporting renal function 10 years after the diagnosis. *Am J Kidney Dis* 1992; 19(5):473-479.
Kommentar: Veröffentlichung zu Diagnose und Verlauf des Lupus nephritis
90. Guillevin L. [Immunosuppressive and immunomodulator treatment of severe systemic lupus]. *Ann Med Interne (Paris)* 1996; 147(7):498-505.
Kommentar: Übersicht, keine Immunadsorption benannt
91. Guillevin L. Synchronization of plasma exchange and adjuvant treatments. *Trans Sci* 1998; 19(1):27-33.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese
92. Gulden J. Plasmapheresis and shock therapy in patients with lupus -erythematosus. *Fortschr Med* 1991; 109(6):24.
Kommentar: Übersicht
93. Gunnarsson I, Ronnelid J, Huang YH, Rogberg S, Nilsson B, Lundberg I et al. Association between ongoing anti-C1q antibody production in peripheral blood and proliferative nephritis in patients with active systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1997; 36(1):32-37.
Kommentar: Laborstudie
94. Guthrie JA, Turney JH. Plasma exchange for cerebral lupus erythematosus. *Lancet* 1987; 1(8531):506-507.
Kommentar: Übersichtautoimmune thrombocytopenic purpura
95. Gvozdenovic B, Macanovic K, Macanovic M. Application of therapeutic plasmapheresis in patients with systemic lupus erythematosus. *Periodicom Biologorum* 1990; 92(1):106-108.
Kommentar: Übersicht
96. Habersetzer R, Samtleben W, Blumenstein M, Gurland HJ. Plasma exchange in systemic lupus erythematosus. *Int J Artif Organs* 1983; 6 Suppl 1:39-41.
Kommentar: Fallserie, Plasmapherese
97. Hanly JG, Hong C, Zayed E, Jones JV, Jones E. Immunomodulating effects of synchronised plasmapheresis and intravenous bolus cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4(6):457-463.
Kommentar: Fallserie (n=4), Plasmapherese
98. Harada T, Miyazaki M, Ozono Y, Sasaki O, Shiohita K, Kohno S et al. Therapeutic apheresis for renal diseases. *Ther Apher* 1998; 2(3):193-198.
Kommentar: Review ohne eigene Daten, Plasmapherese
99. Harata N, Sasaki T, Shibata S, Kameoka J, Hirabayashi Y, Osaki H et al. Selective absorption of anti-DNA antibodies and their idiotype-positive cells in vitro using an anti-idiotypic antibody-affinity column: possible application to plasma exchange. *J Clin Apheresis* 1991; 6(1):34-39.
Kommentar: Laborstudie
100. Hashimoto H, Tsuda H, Kanai Y, Kobayashi S, Hirose S, Shinoura H et al. Selective removal of anti-DNA and anticardiolipin antibodies by adsorbent plasmapheresis using dextran sulfate columns in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18(4):545-551.
Kommentar: Fallserie (n=6), siehe Einzelauswertung
101. Hashimoto H, Yano T, Kawanishi T, Tsuda H, Nagasawa T. Outcome of collagen vascular diseases by treatment with plasmapheresis. *Ther Apher* 1998; 2(4):268-272.
Kommentar: Verlaufsbeobachtung (n=20 mit SLE), siehe Einzelauswertung
102. Hebert LA, Dillon JJ, Middendorf DF, Lewis EJ, Peter JB. Relationship between appearance of urinary red blood cell/white blood cell casts and the onset of renal relapse in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(3):432-438.
Kommentar: Veröffentlichung zur Korrelation zwischen klinischem Befund und Schweregrad der Erkrankung (SLE)
103. Hidaka T, Suzuki K, Matsuki Y, et al. Evaluation of adsorption selectivity dextran sulfate bound cellulose beads for the removal of anti-DNA antibodies. *Ther Apher* 1999; 3(1):75-80.
Kommentar: Methodisches

104. Hiepe F, Wolbart K, Schossler W, Speer A, Montag T, Mielke F et al. Development of a DNA-adsorbent for the specific removal of anti-DNA autoantibodies in systemic lupus erythematosus (SLE). *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1990; 18(5):683-688.
Kommentar: Übersicht
105. Hiepe F, Apostoloff E. [Selected aspects of therapy of systemic lupus erythematosus]. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1992; 86(7-8):383-387.
Kommentar: Übersicht
106. Hiepe F, Burmester GR. [The therapy of systemic lupus erythematosus]. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121(37):1129-1133.
Kommentar: Übersicht
107. Hiepe F, Pfuller B, Wolbart K, Bruns A, Leinenbach HP, Hepper M et al. C1q: a multifunctional ligand for a new immunoabsorption treatment. *Ther Apher* 1999; 3(3):246-251.
Kommentar: Übersichtsarbeit
108. Higgins RM, Streather CP, Buhler R, Hendry BM. Relapse of systemic lupus erythematosus after extracorporeal immunoabsorption[letter]. *Nephron* 1995; 69(2):183.
Kommentar: Leserbrief
109. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients [see comments]. *Ann Intern Med* 1992; 116(6):488-498.
Kommentar: Veröffentlichung zur Wegener Granulomatosis
110. Hudson-Peacock MJ, Joseph SA, Cox J, Munro CS, Simpson NB. Systemic lupus erythematosus complicating complement type 2 deficiency: successful treatment with fresh frozen plasma. *Br J Dermatol* 1997; 136(3):388-392.
Kommentar: Fallbericht, Plasmapherese
111. Hunsicker LG. Apheresis is of no value in SLE. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30:697-699.
Kommentar: Kommentar
112. Illei GG, Klippel JH. Apheresis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26(1):63-73, viii.
Kommentar: Übersicht
113. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001; 135(4):248-257.
Kommentar: Arbeit zur medikamentösen Behandlung
114. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, Drosos AA, Skopouli FN, Boletis JN et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000; 57(1):258-264.
Kommentar: Arbeit zur medikamentösen Behandlung der GN, keine Apherese
115. Jansen M, Schmaldienst S, Mayr W, et al. Long-term IgG-immunoapheresis (IA) in highly sensitized renal transplant recipients. *Kidney Blood Pressure Research* 2000; 23 (P 379):214-347.
Kommentar: Poster
116. Jones JV. Plasmapheresis in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Trans Sci* 1996; 17(2):283-288.
Kommentar: Übersicht
117. Jordan SC, Ho W, Ettenger R, Salusky IB, Fine RN. Plasma exchange improves the glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus in selected pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 1987; 1(3):276-280.
Kommentar: Studie (n=6), Plasmapherese/ Plasmaaustausch
118. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange for the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis. *Ther Apher* 1997; 1(3):255-259.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese, Review ohne klinische Daten
119. Kaplan AA. Therapeutic apheresis for renal disorders. *Ther Apher* 1999; 3(1):25-30.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Plasmapherese
120. Karadogan I, Oezdogan M, Uendar L. Immunoabsorption apheresis in patients with immune-mediated diseases: A single center experience. *Turk J Haematol* 2001; 18(1):41-46.
Kommentar: Fallserie (n=11) Immunadsorption, Zeitschrift nicht über ZBMED zu beschaffen
121. Keller E, Beeser H, Peter HH, et al. Comparison of fresh frozen plasma with a standardized serum protein solution following therapeutic plasma exchange in patients with autoimmune disease: A prospective controlled clinical trial. *Ther Apher* 2000; 4(5):332-337.
Kommentar: Methodisches, Plasmapherese

122. Keller F, Wagner K, Faber U, Scholle J, Neumayer HH, Maiga M et al. Elimination kinetics of plasma exchange. *Klin Wochenschr* 1983; 61(22):1115-1122.
Kommentar: Plasmapherese
123. Kerr PG, Chadban SJ, Atkins RC. Is there a role for plasma exchange in rapidly progressive glomerulonephritis? *Nephrol* 2001; 6(3):141-143.
Kommentar: Plasmapherese
124. Kes P. Efficacy of therapeutic plasma exchange in specific renal disease. *Acta Med Croatica* 1998; 52(1):49-63.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese/ Plasmaaustausch
125. Kimberly RP, Lockshin MD, Sherman RL, McDougal JS, Inman RD, Christian CL. High-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981; 70(4):817-824.
Kommentar: Veröffentlichung zur medikamentösen Behandlung
126. Kinoshita M, Aotsuka S, Funahashi T, Tani N, Yokohari R. Selective removal of anti-double-stranded DNA antibodies by immunoabsorption with dextran sulphate in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1989; 48(10):856-860.
Kommentar: Fallbericht (n=1)
127. Klippel JH. Is aggressive therapy effective for lupus? *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19(1):249-261.
Kommentar: Übersicht
128. Knöbel P, Derfler K. Immunologisch bedingte hämatologische und hämostatische Erkrankungen, Vortrag auf der Symposium der MHH Klinische Immunoabsorption. 1-3-1997.
Ref Type: Generic
Kommentar: Fallberichte, siehe Einzelauswertung
129. Kobayashi S, Fujishiro N, Sugiyama K. Systemic lupus erythematosus with sensorineural hearing loss and improvement after plasmapheresis using the double filtration method. *Intern Med* 1992; 31(6):778-781.
Kommentar: Fallbericht n = 1
130. Kobayashi S, Tamura N, Tsuda H, Mokuno C, Hashimoto H, Hirose S. Immunoabsorbent plasmapheresis for a patient with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(3):399-401.
Kommentar: Fallbericht
131. Kodama M. Japanese Society for Apheresis Annual Meeting: Present, past, and future of therapeutic apheresis. *Ther Apher* 1999; 3(4):279.
Kommentar: Übersichtsarbeit
132. Koll RA. Ig-therasorb immunoabsorption for selective removal of human immunoglobulins in diseases associated with pathogenic antibodies of all classes and IgG subclasses, immune complexes, and fragments of immunoglobulins. *Ther Apher* 1998; 2(2):147-152.
Kommentar: Methodisches
133. Kong DL, Chen CZ, Lin EF, Yu YT. Clinical trials of type I and in vitro studies of type II immunoabsorbents for systemic lupus erythematosus therapy. *Artif Organs* 1998; 22(8):644-650.
Kommentar: Bericht über laufende klinische Studien, keine Primärdaten
134. Kong DL, Schuett W, Boeden HF, Kunkel S, Holtz M, Matic G et al. Development of a DNA immunoabsorbent: coupling DNA on sepharose 4FF by an efficient activation method. *Artif Organs* 2000; 24(11):845-851.
Kommentar: Methodisches
135. Koo AP. Therapeutic apheresis in autoimmune and rheumatic diseases. *J Clin Apheresis* 2000; 15(1-2):18-27.
Kommentar: Übersicht
136. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis* 2000; 35(5):904-914.
Kommentar: Follow-up zu Plasmapheresebehandlung
137. Kunkel S, Holtz M, Grossjohann B, Schuett W, Klinkmann H, Kong D et al. Selective removal of circulating immune complexes from patient plasma. *Artif Organs* 2002; 26(2):124-132.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur Immunoabsorption
138. Kutsuki H, Takata S, Yamamoto K, Tani N. Therapeutic selective adsorption of anti-DNA antibody using dextran sulfate cellulose column (Selesorb) for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ther Apher* 1998; 2(1):18-24.
Kommentar: Übersicht
139. Lachin JM, Lan SP. Termination of a clinical trial with no treatment group difference: the Lupus Nephritis Collaborative Study. *Control Clin Trials* 1992; 13(1):62-79.
Kommentar: Plasmapherese

140. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11(5):352-356.
Kommentar: Übersicht
141. Leaker BR, Becker GJ, Dowling JP, Kincaid-Smith PS. Rapid improvement in severe lupus glomerular lesions following intensive plasma exchange associated with immunosuppression. *Clin Nephrol* 1986; 25(5):236-244.
Kommentar: Fallserie (n=12), Plasmapherese
142. LeBlanc BA, Urowitz MB, Gladman OD. Serologically active, clinically quiescent systemic lupus erythematosus --longterm followup [letter]. *J Rheumatol* 1994; 21(1):174-175.
Kommentar: Leserbrief
143. Leehey DJ, Katz AI, Azaran AH, Aronson AJ, Spargo BH. Silent diffuse lupus nephritis: long-term follow-up. *Am J Kidney Dis* 1982; 2(1 Suppl 1):188-196.
Kommentar: Verlaufsbeobachtung zur GN, keine Apherese
144. Levey AS, Lan SP, Corwin HL, Kasinath BS, Lachin J, Neilson EG et al. Progression and remission of renal disease in the Lupus Nephritis Collaborative Study. Results of treatment with prednisone and short-term oral cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1992; 116(2):114-123.
Kommentar: Veröffentlichung zur Korrelation von Laborparametern zum klinischen Krankheitsbild bei medikamentöser Behandlung des Lupus nephritis
145. Lewis EJ. Plasmapheresis therapy is ineffective in SLE. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *J Clin Apheresis* 1992; 7(3):153.
Kommentar: Kommentar
146. Lewis EJ. Plasmapheresis for lupus nephritis [reply]. *N Engl J Med* 1992; 327(14):1029-1030.
Kommentar: Leserbrief, Plasmapherese
147. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326(21):1373-1379.
Kommentar: RCT (n=86), Plasmapherese
148. Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum* 1988; 31(7):817-825.
Kommentar: Veröffentlichung zu Aktivitätsparametern des SLE
149. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32(9):1107-1118.
Kommentar: Veröffentlichung zur Wertigkeit verschiedener Meßinstrumente zum SLE
150. Lloyd W, Schur PH. Immune complexes, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE). *Medicine Baltimore* 1981; 60(3):208-217.
Kommentar: Veröffentlichung zur Wertigkeit der Immunparameter
151. Lombardo R, Cepparrone F, Di Pietro G, Franco C, Graziani G, Avanzi G. Plasma exchange in systemic lupus erythematosus. Experience in thirty-seven patients. *Int J Artif Organs* 1993; 16 Suppl 5:177-179.
Kommentar: Fallserie, Plasmapherese
152. Maeshima E, Yamada Y, Kodama N, Mune M, Yukawa S. Successful pregnancy and delivery in a case of systemic lupus erythematosus treated with immunoadsorption therapy and cyclosporin A. *Scand J Rheumatol* 1999; 28(1):54-57.
Kommentar: Fallbericht (n=1), Schwangerschaft
153. Malberg K, Henning V, Kastner P. Bestimmung C1Q-bindender Immunkomplexe in der Seren von Patienten mit rheumatoide-Arthritis (RA) oder systemischem Lupus erythematoses (SLE). *Allergologie* 1993; 16(6):238-242.
Kommentar: Übersicht, keine klinischen Ergebnisse berichtet, Plasmapherese
154. Martin F, Lauwerys B, Lefebvre C, Devogelaer JP, Houssiau FA. Side-effects of intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus* 1997; 6(3):254-257.
Kommentar: Zu Nebenwirkungen von Cyclophosphamid
155. Martin SG, Kearns GL, Brod M, Austin G, Vaughan BC. Impact of plasmapheresis on disopyramide elimination. *Pediatr Nephrol* 1999; 13(4):323-325.
Kommentar: Fallbericht
156. Matic G, Winkler RE, Tiess M, Ramlow W. Selective apheresis - Time for a change. *Int J Artif Organs* 2001; 24(1):4-7.
Kommentar: Editorial

157. Matic G, Bosch T, Ramlow W. Background and indications for protein A-based extracorporeal immunoadsorption. *Ther Apher* 2001; 5(5):394-403.
Kommentar: Übersichtsarbeit
158. Matsuki Y, Suzuki K, Kawakami M, Ishizuka T, Kawaguchi Y, Hidaka T et al. High-avidity anti-DNA antibody removal from the serum of systemic lupus erythematosus patients by adsorption using dextran sulfate cellulose columns. *J Clin Apheresis* 1996; 11(1):30-35.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
159. Matsuki Y, Suzuki K, Kawakami M, Ishizuka T, Hidaka T, Nakamura H. Adsorption of anaphylatoxins from the plasma of systemic lupus erythematosus patients using dextran sulfate cellulose columns. *J Clin Apheresis* 1998; 13(3):108-113.
Kommentar: Studie, keine klinischen Outcomes
160. Matsuki Y, Hidaka T, Matsumoto M, Fukushima K, Suzuki K. Systemic lupus erythematosus demonstrating serum anti-GM1 antibody, with sudden onset of drop foot as the initial presentation. *Intern Med* 1999; 38(9):729-732.
Kommentar: Fallbericht n=1
161. McLeod B, Lewis E, Schnitzer T, Katz R, et al. Therapeutic immunoadsorption of anti-native DNA antibodies in SLE: Clinical studies with a device utilizing monoclonal anti-idiotypic antibody. *Arthritis Rheum* 1988; 31(15):22.
Kommentar: Konferenzabstrakt
162. MDK Berlin. Gutachten: Immunadsorptions-Therapie bei Systemischen Lupus Erythematoses. 1999.
Ref Type: Generic
Kommentar: MDK-Gutachten
163. Milovanov I, Komiagin I, Nikolaev AI. [Plasmapheresis in the treatment of rapidly progressing glomerulonephritis]. *Ter Arkh* 1993; 65(6):27-30.
Kommentar: Unkontrollierte Studie (n=20, davon n=9 mit SLE), Artikel in Russisch
164. Mistry-Burchardi N, Schonermarck U, Samtleben W. Apheresis in lupus nephritis. *Ther Apher* 2001; 5(3):161-170.
Kommentar: Review ohne eigene Daten, Plasmapherese
165. Miyakata S, Takeuchi K, Yamaji K, Kanai Y, Tsuda H, Takasaki Y. [Therapeutic plasmapheresis for the prevention of congenital complete heart block associated with anti-SS-A/Ro antibody and anti-SS-B/La antibody]. *Ryumachi* 2001; 41(4):726-735.
Kommentar: Plasmapherese
166. Moriconi L, Ferri C, Fanara G, Migliorini P, Vitali C, Cioni L et al. Plasma exchange in the treatment of lupus nephritis. *Int J Artif Organs* 1983; 6 Suppl 1:35-38.
Kommentar: Fallserie (n=7), Plasmapherese
167. Moriconi L, Ferri C, Gremignai G. Plasma exchange alone in the treatment of rapidly progressive lupus nephritis. *plasma ther transfus technol* 1985; 6(3):529-533.
Kommentar: Plasmapherese
168. Moriconi L, Ferri C, Puccini R, et al. Possible role of double filtration plasmapheresis in immune complex nephritis. *Life Support Syst* 1986; 4(S 2):35-337.
Kommentar: Übersichtsartikel, Membran-Doppl-Filtration
169. Moroni G, Quaglini S, Maccario M, Banfi G, Ponticelli C. "Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996; 50(6):2047-2053.
Kommentar: Veröffentlichung zum Krankheitsverlauf
170. Nakamura Y, Yoshida K, Itoh S, Kanai Y, Tsuda H, Hashimoto H et al. Immunoadsorption plasmapheresis as a treatment for pregnancy complicated by systemic lupus erythematosus with positive antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41(5):307-311.
Kommentar: Fallserie (n=7), siehe Einzelauswertung
171. Norda R, Stegmayr BG. Apheresis registry in Sweden: scope, techniques and indications for treatment. A report from the Swedish apheresis study group. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 24(1):49-55.
Kommentar: Übersicht
172. Odaka M, Yamane S, Soeda K, et al. Immunoadsorption apheresis or/and double filtration plasma pheresis for autoimmune diseases being resistant to their medication therapies. *Art Cells Blood Sub Immobilization Biotechnol* 1994; 22(5):A46.
Kommentar: Abstrakt (Immunadsorption)
173. Ohmae M, Nakamura T, Miyamoto K, et al. Development of specific adsorbent for cryogel. *Jap J Art Organ* 1994; 23(3):660-663.
Kommentar: Artikel in Japanisch

174. Okamura M, Kanayama Y, Amastu K, Negoro N, Kohda S, Takeda T et al. Significance of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for antibodies to double stranded and single stranded DNA in patients with lupus nephritis: correlation with severity of renal histology. *Ann Rheum Dis* 1993; 52(1):14-20.
Kommentar: Veröffentlichung zum Stellenwert Immunpathologischer Parameter
175. Ossi E, Fiocco U, Belloni M, Ongaro G, Rubaltelli L, Ruffatti A et al. Therapy of acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus with plasmapheresis and corticosteroids. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1(4):345-347.
Kommentar: Fallbericht
176. OTA - US Congress Office of Technology Assessment. The Safety, Efficacy, and Cost Effectiveness of Therapeutic Apheresis. Banta H, editor. 23-6-1983. Washington. Health Technology Case Study 23. Ref Type: Generic
Kommentar: Plasmapherese
älterer HTA-Bericht zu unselektiven Apheresen
177. Palmer A, Gjørstrup P, Severn A, Welsh K, Taube D. Treatment of systemic lupus erythematosus by extracorporeal immunoadsorption[letter]. *Lancet* 1988; 2(8605):272.
Kommentar: Leserbrief, Fallbericht (n=1)
178. Palmer A, Cairns T, Dische F, Gluck G, Gjørstrup P, Parsons V et al. Treatment of rapidly progressive glomerulonephritis by extracorporeal immunoadsorption, prednisolone and cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6(8):536-542.
Kommentar: n= 10, Fallserie (n=3 mit SLE)
, siehe Einzelauswertung
179. Perniok A, Schneider M. Immunoadsorption in systemic lupus erythematosus. *EDTNA-ECRA J* 2000; 26(3):10-13.
Kommentar: Übersicht
180. Peter HH, Pichler WJ. Systemischer Lupus erythematoses. *Klinische Immunologie*. Urban & Schwarzenberg, 1996: 647-672.
Kommentar: Lehrbuchauszug
181. Petri M, Perez GS, Longenecker JC, Hochberg M. Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socioeconomic status. *Am J Med* 1991; 91(4):345-353.
Kommentar: Epidemiologische Arbeit
182. Pfeiff B, Straube R, Pullmann H, Kingreen H. Erfahrungen mit therapeutischer Apherese. *H+G Z f Hautkr* 1995; 70(1):48-52.
Kommentar: Übersichtsarbeit
183. Pfueller B, Wolbart K, Bruns A, Burmester GR, Hiepe F. Successful treatment of patients with systemic lupus erythematosus by immunoadsorption with a C1q column: A pilot study. *Arthritis Rheum* 2001; 44(8):1962-1963.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
184. Pillemer SR, Austin HA, Tsokos GC, Balow JE. Lupus nephritis: association between serology and renal biopsy measures. *J Rheumatol* 1988; 15(2):284-288.
Kommentar: Veröffentlichung zum Status von Immunparametern
185. Pirner K, Rubbert A, Burmester GR, Kalden JR, Manger B. Intravenös verabreichte Immunglobuline beim systemischen Lupus erythematoses: Literaturübersicht und erste klinische Erfahrungen. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993; 20 Suppl 1:131-135.
Kommentar: keine Immunadsorption benannt
186. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21(1):55-64.
Kommentar: Verlaufsbeobachtung
187. Pohl MA, Lan SP, Berl T. Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Ann Intern Med* 1991; 114(11):924-929.
Kommentar: Studie zu Nebenwirkungen
188. Polenakovic M, Grcevska L, et al. Therapeutic apheresis in nephrology and neurology. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(S 6):99-100.
Kommentar: Abstrakt. Plasmapherese
189. Popov R, Tishkov I, Nikolov D, et al. New therapeutic approach in treatment of active, resistant to conventional treatment lupus nephropathy (Preliminary study). *Nephrol Dial Transplant* 1999; 5(4):32-33.
Kommentar: Artikel in Bulgarisch

190. Poveda R, Fulladosa X, Carreras L, et al. Therapeutic immunoadsorption (TIA) with protein A in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995.
Kommentar: bibliographische Daten nicht nachzuvollziehen
191. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura [see comments]. *Blood* 1995; 85(2):351-358.
Kommentar: Veröffentlichung zur thrombocytopenen Purpura, keine Immunapherese
192. Richter KC. Excorim Immunoadsorption System. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. 1998.
Ref Type: Generic
Kommentar: liegt nicht vor, über FDA Homepage nicht zu identifizieren
193. Rifle G, Mousson C, Tanter Y. Hemapheresis in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8 Suppl 5:51-55.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Plasmapherese/ Plasmaaustausch
194. Robinson JA. Plasmapheresis for lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992; 327(14):1028-1029.
Kommentar: Übersicht
195. Ross EA, Branham ML, Tebbett IR. High mass clearance of autoantibodies from a murine model of lupus nephritis by immunoadsorption using star-configured polyethylene glycols. *J Biomed Mater Res* 2001; 55(1):114-120.
Kommentar: Methodisches
196. Rothfield NF. Clinical features of SLE. In: Kelsey WN, editor. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1981.
Kommentar: Lehrbuchauszug
197. Russo GE, Bonello M, Vitaliano E, Bosco M, Maresca L, De Paola A et al. [Plasmapheresis combined with pharmacology in the treatment of lupus nephritis: a new therapeutic protocol]. *Clin Ter* 2000; 151(1):9-13.
Kommentar: Übersicht
198. Sakarcan A, Stallworth J. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case and review. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(8):672-674.
Kommentar: Fallbericht
199. Samtleben W, Lystash MJ, Gurland HJ. Plasma exchange in lupus nephritis: Rationale and clinical experiences. *Dialysis Transpl* 1985; 14(4):213-217.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese
200. Samtleben W, Schmidt B, Gurland HJ. Ex vivo and in vivo protein A perfusion: background, basic investigations, and first clinical experiences. *Blood Purif* 1987; 5(2-3):179-192.
Kommentar: Plasmapherese
201. Samtleben W, Blumenstein M, Bosch T, Lysaght MJ, Schmidt B. Plasma therapy at Klinikum Grosshadern: a 15-year retrospective. *Artif Organs* 1996; 20(5):408-413.
Kommentar: Übersichtsarbeit
202. Samtleben W, Mistry-Burchardi N, Hartmann B, Lennertz A, Bosch T. Therapeutic plasma exchange in the intensive care setting. *Ther Apher* 2001; 5(5):351-357.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese
203. Samuelsson G. Immunoadsorption using the Excorim(Registered trade mark) treatment system. *Transfus Sci* 1998; 19(s):3-4.
Kommentar: keine Untersuchung zur Wirksamkeit der Immunadsorption
204. Samuelsson G. Extracorporeal immunoadsorption with protein A: Technical aspects and clinical results. *J Clin Apheresis* 2001; 16(1):49-52.
Kommentar: Übersicht, keine Untersuchung zur Wirksamkeit der Immunadsorption
205. Sanaka T, Wakai S, Teraoka S, Takuma T, Sugino N, Agishi T. Effect of therapeutic plasma exchange on immunological and renal pathological findings in patients with lupus nephritis. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:351-353.
Kommentar: Studie ohne klin. Outcomes, Plasmapherese
206. Sanz Guajardo D. Plasmapheresis in the treatment of glomerulonephritis: Indications and complications. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(2):liv-lvi.
Kommentar: Übersicht
207. Schena FP, Manno C, Carabellese S, Dimonte D, Paglionico N, Cazzato L. Plasma exchange in systemic lupus erythematosus. *Int J Artif Organs* 1983; 6 Suppl 1:29-33.
Kommentar: Fallserie (n=8), Plasmapherese
208. Schena FP, Pastore A, Manno C, Varvara B. Effects of plasma-exchange on complement-mediated solubilization of circulating immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Artif Organs*

- 1985; 8 Suppl 2:3-6.
Kommentar: Unkontrollierte Studie (n=4), Plasmapherese
209. Schiel R, Bambauer R, Latza R, Klinkmann J. Cyclosporin and plasmapheresis in treatment of progressive systemic lupus erythematosus (pSLE). *Transfus Sci* 1997; 18(1):91-97.
Kommentar: Fallserie, Plasmapherese
210. Schiel R, Bambauer R, Latza R, Klinkmann J. Cyclosporine and therapeutic plasma exchange in treatment of progressive autoimmune diseases. *Artif Organs* 1997; 21(9):983-988.
Kommentar: Gemischte Fallserie, Plasmapherese
211. Schiel R, Bambauer R. Therapeutic plasma exchange and cyclosporine in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ther Apher* 1999; 3(3):234-239.
Kommentar: Fallserie (n=21), Plasmapherese
212. Schlansky R, DeHoratius RJ, et al. Plasmapheresis in systemic lupus erythematoses: a cautionary note. *Arthritis Rheum* 1981; 24(1):49-53.
Kommentar: Plasmapherese
213. Schmaldienst S, Mullner M, Goldammer A, Spitzauer S, Banyai S, Horl WH et al. Intravenous immunoglobulin application following immunoadsorption: benefit or risk in patients with autoimmune diseases? *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(5):513-521.
Kommentar: Veröffentlichung zu Nebenwirkungen
214. Schmidt KL. Checkliste Rheumatologie. 2 ed. Thieme Verlag, 2000.
Kommentar: Lehrbuch
215. Schneider KM. Plasmapheresis and immunoadsorption: Different techniques and their current role in medical therapy. *Kidney Int* 1998; 53(64):S61-S65.
Kommentar: Übersicht
216. Schneider M, Berning T, Waldendorf M, Glaser J, Gerlach U. Immunoabsorbent plasma perfusion in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990; 17(7):900-907.
Kommentar: Fallserie (n=10), siehe Einzelauswertung
217. Schneider M, Gaubitz M, Pernio A. Immunoadsorption in systemic connective tissue diseases and primary vasculitis. *Ther Apher* 1997; 1(2):117-120.
Kommentar: Übersichtsarbeit
218. Schroeder JO, Euler HH, Löffler H. Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987; 107(3):344-346.
Kommentar: Fallberichte (n=2), Plasmapherese
219. Schroeder JO, Euler HH. Antibody rebound after plasmapheresis: experimental evidence and clinical consequences. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:415-417.
Kommentar: Journal nicht über ZBMED zu beschaffen
220. Schroeder JO, Zeuner RA, Euler HH, Löffler H. High dose intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: clinical and serological results of a pilot study. *J Rheumatol* 1996; 23(1):71-75.
Kommentar: Pilotstudie zu Immunglobulinen
221. Schröder JO, Euler HH. Systemischer Lupus erythematoses. *Internist* 1993; 34:351-361.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese
222. Schwartz MM, Lan SP, Bernstein J, Hill GS, Holley K, Lewis EJ. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis* 1993; 21(4):374-377.
Kommentar: Methodisches
223. Sesso R, Klag M. Plasmapheresis for lupus nephritis [letter]. *N Engl J Med* 1992; 327(14):1029.
Kommentar: Leserbrief
224. Sewell KL. Immunotherapy and other novel therapies, including biologic response modifiers, apheresis, and dietary modifications. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5(3):293-298.
Kommentar: experimentelle Arbeit
225. Siami GA, Siami FS. Current topics on cryofiltration technologies. *Ther Apher* 2001; 5(4):283-286.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese
226. Sinico R, Fornasieri A, Fiorini G, Paracchini ML, Pagella G, Ferrario F et al. Plasma exchange in glomerulonephritis associated with systemic lupus erythematosus and essential mixed cryoglobulinemia. *Int J Artif Organs* 1983; 6 Suppl 1:21-25.
Kommentar: Fallserie (n=13), Plasmaaustausch

227. Smith G, Leyland MJ, Gibberd FB. Plasma exchange for cerebral lupus erythematosus. *Lancet* 1987; 1(8524):103.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese
228. Sobel T. A randomized trial of plasma exchange in severe acute systemic lupus erythematosus: Methodology and interim analysis. *plasma ther transfus technol* 1985; 6(3):535-539.
Kommentar: Studie, Plasmapherese
229. Suzuki K, Hara M, Ishizuka T, Hirose T, Harigai M, Kitani K et al. Continuous anti-dsDNA antibody apheresis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990; 336(8717):753-754.
Kommentar: Übersicht
230. Suzuki K, Hara M, Harigai M, Ishizuka T, Hirose T, Matsuki Y et al. Continuous removal of anti-DNA antibody, using a new extracorporeal immunoadsorption system, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991; 34(12):1546-1552.
Kommentar: Fallserie (n=6), siehe Einzelauswertung
231. Suzuki K, Matsuki Y, Hidaka T, Kawaguchi Y, Kawakami M, Hino K et al. Double filtration plasmapheresis in a patient with autoimmune hepatitis-systemic lupus erythematosus overlap. *Intern Med* 1993; 32(9):725-729.
Kommentar: Fallbericht, n=1 (Membran-Doppelfiltration)
232. Suzuki K, Taman J, Matsuki Y, Hidaka T, Ishizuka T, Kawakami M et al. Anti-dsDNA antibody kinetics during in vivo apheresis in systemic lupus erythematosus patients and in an in vitro apheresis model. *J Clin Apheresis* 1996; 11(4):211-216.
Kommentar: Studie zur In-vivo-Apherese
233. Suzuki K, Matsuki Y, Hidaka T, Ishizuka T, Kawakami M, Takata S et al. Anti-DNA antibody kinetics following selective removal by adsorption using dextran sulphate cellulose columns in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Apheresis* 1996; 11(1):16-22.
Kommentar: Studie zur Immunglobulin-Kinetik bei Apherese, keine klinischen Outcomes
234. Suzuki K. The role of immunoadsorption using dextran-sulfate cellulose columns in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ther Apher* 2000; 4(3):239-243.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
235. Suzuki K, Satoh A, Hidaka T, Takayama E, Kataharada K, Matsumoto M et al. Adsorption of anti-annexin V using dextran sulfate bound cellulose beads. *J Clin Apheresis* 2000; 15(4):262-265.
Kommentar: in-vitro Studie
236. Suzuki N, Otuka I, Harada T, Mizushima Y, Sakane T. Preferential adsorption of cationic anti-DNA antibodies with immobilized polyanionic compounds, dextran sulfate. *Autoimmunity* 1994; 19(2):105-112.
Kommentar: experimentelle Arbeit
237. Swaak AJ. The therapeutic potential of plasmapheresis in systemic lupus erythematosus (SLE). *Neth J Med* 1988; 33(3-4):155-159.
Kommentar: Kommentar, Übersicht
238. Takeshita Y, Turumi Y, Touma S, Takagi N. Successful delivery in a pregnant woman with lupus anticoagulant positive systemic lupus erythematosus treated with double filtration plasmapheresis. *Ther Apher* 2001; 5(1):22-24.
Kommentar: Fallbericht n=1, Antiphospholipid-Syndrom, Membran-Differentialfiltration
239. Talwalkar YB, Nakamura T. Rapid improvement in severe lupus glomerular lesions following intensive plasma exchange associated with immunosuppression. *Clin Nephrol* 1987; 27(2):102.
Kommentar: Fallbericht, Plasmapherese
240. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25(11):1271-1277.
Kommentar: Veröffentlichung zu den ARA Kriterien
241. Tandon M, Reynolds HN, Borg U, Habashi NM, Cottingham C. Life-threatening acute systemic lupus erythematosus: survival after multiple extracorporeal modalities: a place for the multipotential extracorporeal service. *ASAIO J* 2000; 46(1):146-149.
Kommentar: Übersicht
242. Taniguchi Y, Yorioka N, Okushin S, Oda H, Usui K, Yamakido M. Usefulness of immunoadsorption therapy for systemic lupus erythematosus associated with transverse myelitis. A case report. *Int J Artif Organs* 1995; 18(12):799-801.
Kommentar: Fallbericht
243. Terman DS, Buffaloe G, Mattioli C, Cook G, Tillquist R, Sullivan M et al. Extracorporeal immunoadsorption: initial experience in human systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1979; 2(8147):824-827.
Kommentar: Fallbericht (n=1)

244. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment of plasmapheresis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 47(3):840-843.
Kommentar: Übersicht
245. Toepfer M, Sitter T, Burchardi C, et al. Klinische Immunadsorption. *DMW* 1999; 124(15):461-465.
Kommentar: Übersicht
246. Tokuda M, Inoh M, Akashi Y, Seto K, Kurata N, Takahara J. Randomized open trial to elucidate the effect of immunoadsorption of anti-DNA antibodies in SLE patients. *Japanese Journal of Apheresis* 1996; 15:44.
Kommentar: Journal nicht über ZBMED zu beschaffen
247. Toyama M, Oozono S, Uruta Y, Yasumoto Y, Yamashita W, Harada R et al. [Effective treatment with double filtration plasmapheresis (DFPP) and high dose intravenous gammaglobulin therapy in a pregnant patient with systemic lupus erythematosus]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1989; 78(11):1601-1602.
Kommentar: Veröffentlichung in japanisch
248. Traeger J, Laville M, Serres PF, Cronenberger M, Thomas M, Rey MJ et al. A new device for specific extracorporeal immunoadsorption of anti-DNA antibodies. In vitro and in vivo results. *Ann Med Interne (Paris)* 1992; 143 Suppl 1:9-12.
Kommentar: Methodisches
249. Trotta F, Bajocchi G, La Corte R, Moratelli S, Sun LY. Long-lasting remission and successful treatment of acquired factor VIII inhibitors using cyclophosphamide in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(10):1007-1009.
Kommentar: Fallbericht, verschiedene Therapieregimes auch Plasmapherese keine Immunadsorption
250. Tsokos GC, Balow JE, Huston DP, Wei N, Decker JL. Effect of plasmapheresis on T and B lymphocyte functions in patients with systemic lupus erythematosus: a double blind study. *Clin Exp Immunol* 1982; 48(2):449-457.
Kommentar: kein klin. Outcome
251. Tsuruta Y, Maeda K, Shinzato T, et al. Treatment of SLE and RA with new immunoadsorbent. In: Oda T, editor. *Therapeutic plasmapheresis III*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 1989: 241-245.
Kommentar: Lehrbuchauszug
252. Unterweger B, Klein G, Fleischhacker WW. Plasma exchange for cerebral lupus erythematosus. *Biol Psychiatry* 1988; 24(8):946-947.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese
253. Uramoto KM, Michet-CJ J, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42(1):46-50.
Kommentar: Verlaufsbeobachtung
254. Urowitz MB, Gladman DD, Abu SM, Farewell VT. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. III. Improved survival over 24 years. *J Rheumatol* 1997; 24(6):1061-1065.
Kommentar: Verlaufsbeobachtung
255. Valbonesi M, Bruni R, Carlier P, De Luigi MC, Sanfilippo B, Zagnoni M. A new simple way to carry out cascade filtration (CF) without any need for adjunctive peristaltic pumps: a technical note. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 24(3):287-290.
Kommentar: Methodisches, Kaskadenfiltration, kein spezieller Bezug zu Indikationen
256. Valeri A, Radhakrishnan J, Estes D, D'Agati V, Kopelman R, Pernis A et al. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prospective five-year study. *Clin Nephrol* 1994; 42(2):71-78.
Kommentar: Veröffentlichung zur medikamentösen Behandlung
257. Vangelista A, Frasca G, Orsi C, Sermasi G, Zucchelli P, Bonomini V. Short-term plasmapheresis in acute lupus nephritis. *Int J Artif Organs* 1983; 6 Suppl 1:43-46.
Kommentar: Fallserie (n=11), Plasmapherese
258. Vangelista A, Frasca GM, Nanni-Costa A, Bonomini V. Plasmapheresis in systemic lupus erythematosus: effects on cellular immunity. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 29:749-753.
Kommentar: Pathophysiologie
259. Viertel A, Weidmann E, Wigand R, Geiger H, Mondorf UF. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with immunoadsorption and intravenous immunoglobulins. *Intensive Care Med* 2000; 26(6):823-824.
Kommentar: Fallbericht (n=1)
260. von Bonsdorff M, Friman C, Honkanen E, Pettersson T, Kontinen Y. Plasma exchange in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987; 67:44-46.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese

261. von Muhlen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24(5):323-358.
Kommentar: Artikel zur Wertigkeit von Laborparametern
262. Wallace DJ, Goldfinger D, Savage G, Nichols S, Goodman D, Fichman M et al. Predictive value of clinical, laboratory, pathologic, and treatment variables in steroid/immunosuppressive resistant lupus nephritis. *J Clin Apheresis* 1988; 4(1):30-34.
Kommentar: Arbeit zur prädiktiven Aussage von Laborparametern auf den klinischen Befund
263. Wallace DJ. Plasmapheresis for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18(2):304-305.
Kommentar: Übersicht
264. Wallace DJ. Plasmapheresis for lupus nephritis [letter]. *N Engl J Med* 1992; 327(14):1029.
Kommentar: Leserbrief, Plasmapherese
265. Wallace DJ. Plasmapheresis in lupus. *Lupus* 1993; 2(3):141-143.
Kommentar: Übersicht
266. Wallace DJ, Goldfinger D, Pepkowitz SH, Fichman M, Metzger AL, Schroeder JO et al. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apheresis* 1998; 13(4):163-166.
Kommentar: Klin. Studie, Plasmapherese
267. Wallace DJ. Apheresis for lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8(3):174-180.
Kommentar: Übersichtsarbeit
268. Wallace DJ. Apheresis for lupus erythematosus: state of the art. *Lupus* 2001; 10(3):193-196.
Kommentar: Übersicht
269. Ward MM, Studenski S. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Identification of racial and socioeconomic influences. *Arch Intern Med* 1990; 150(4):849-853.
Kommentar: Veröffentlichung zu ethnischen Unterschieden beim SLE
270. Wei N, Klippel JH, Huston DP, Hall RP, Lawley TJ, Balow JE et al. Randomised trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 1(8314-5):17-22.
Kommentar: RCT (n=20), Plasmapherese
271. Wei S, Yu F, Du Y. Plasmapheresis in the treatment of lupus nephritis with renal failure. *plasma ther technol* 1984; 5(3):371-374.
Kommentar: Übersicht
272. Welcker M, Helmke K. Therapie immunologisch bedingter Glomerulonephritiden mittels kombinierter Immunadsorption und ivlg-Therapie. *Immun Infekt* 1995; 23(4):140-141.
Kommentar: Fallbeschreibungen Immunadsorption bei Glomerulonephritis, siehe Einzelauswertung
273. Wernick RM, Smith DL, Houghton DC, Phillips DS, Booth JL, Runckel DN et al. Reliability of histologic scoring for lupus nephritis: a community-based evaluation. *Ann Intern Med* 1993; 119(8):805-811.
Kommentar: Vergleich von Meßgrößen, Befunderabhängigkeit
274. West CD. Relative value of serum C3 and C4 levels in predicting relapse in systemic lupus erythematosus [editorial; comment]. *Am J Kidney Dis* 1991; 18(6):686-688.
Kommentar: Veröffentlichung zur Bedeutung von C3, C4 als prädiktive Voraussagewerte
275. Westman.K.W.A., Bxgren P. Immunadsorption with protein A in combination with high dose intravenous immunoglobulin in severe S.L.E. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:290.
Kommentar: Konferenzabstrakt
276. Yamazaki Z, Iizuka I, Kanai F, Wada T, Fujimori Y, Takahama T et al. Immunoabsorbent (IM-P) plasma perfusion in patients with rheumatoid arthritis or SLE. *Life Support Syst* 1983; 1 Suppl 1:98-101.
Kommentar: Übersicht
277. Yamazaki Z, Fujimori Y, Iizuka I, et al. Immunoabsorbent plasma perfusion in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Prog Artif Org* 1983;708-712.
Kommentar: Übersichtsarbeit
278. Yamazaki Z, Fujimori Y, Iizuka I, et al. Effect of immunoabsorption on patient with rheumatoid arthritis or SLE. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30:211-216.
Kommentar: Fallbericht
279. Yamazaki Z, Idezuki Y, Inoue N, Yoshizawa H, Yamawaki N, Inagaki K et al. Extracorporeal immunoabsorption with IM-PH or IM-TR column. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1989; 17(2):117-124.
Kommentar: Methodisches
280. Yonekawa M, Tanaka M, Kukita K, et al. Selective adsorbent of EDA (+) fibronectin. *Jap J Art Organ* 1999; 28(1):118-122.
Kommentar: Artikel in Japanisch

281. Zeuner RA, Schroeder JO, Gutschmidt HJ, Euler HH. Comparison of three antibody elimination techniques: Plasmapheresis, anti-immunoglobulin adsorption, and protein A adsorption. Japanese Journal of Apheresis 1996; 15:45.
Kommentar: Journal nicht über ZBMED zu beschaffen
282. Zielinski C, Muller C, Smolen J. [Use of plasmapheresis in therapy of systemic lupus erythematosus: a controlled study]. Acta Med Austriaca 1988; 15(5):155-158.
Kommentar: Kontrollierte Studie, Plasmapherese
283. Zimmerman R, Radhakrishnan J, Valeri A, Appel G. Advances in the treatment of lupus nephritis. Annu Rev Med 2001; 52:63-78.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Plasmapherese
284. Zonana NA, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. Arthritis Rheum 2000; 43(8):1801-1808.
Kommentar: Veröffentlichung zur Krankheitslast

Einzelauswertungen zum Systemischen Lupus Erythematoses

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Schneider M, Berning T, Waldendorf M, Glaser J, Gerlach U. Immuno-adsorbent Plasma Perfusion in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol 1990;17:900-7 |
| St.typ n. Durchsicht | Fallberichte von 12 Patienten |
| Fragestellung/Indikation | Welchen Nutzen hat die Immunadsorptionsbehandlung mit IMPH (Phenylalanin) im Hinblick auf die Krankheitsaktivität? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 12 Patienten (11 Frauen/1 Mann), die 4 oder mehr der ARA-Kriterien erfüllten. Krankheitsdauer 0,2-20 Jahre, Alter 18-64 Jahre. Einschlusskriterium: ? Therapieresistenz unter Immunsuppressiva und/oder hoher Steroidtherapie über 3 Monate. Ausschlusskriterium: ? Verschlechterung der Erkrankung. |
| Intervention | Immunadsorption mit dem Phenylalanin-Liganden (IMPH, Asahi Medical Co., Tokyo). Durchflussgeschwindigkeit 20 ml/min, Perfusion von 2 l Plasma/Behandlungssitzung. Pro Patient erfolgten 3 Behandlungen an 7 Tagen. Bei 10 der 12 Patienten wurden 3 Zyklen durchgeführt. Die Steroid- und immunsuppressive Therapie wurde während der Studie ohne Dosisänderung weitergeführt. |
| Vergleichsintervent. | Keine |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | CIC (ELISA-Methode, MEDAC, Hamburg), Anti-ds-AK (RIA, Biermann, Bad Nauheim), Messung der Krankheitsaktivität mit dem SLAM-Score und der Aktivitätsgradmessung von 0-III (III: lebensbedrohende Komplikation oder Risiko des Verlustes einer Organfunktion, Stadium I und II wurde nicht weiter erläutert). Weitere Untersuchungsparameter IgG, IgM, C3c, C4 und CRP mit Standardtest (Behring Werke, Marburg). |
| Follow up | Vor der ersten Behandlung, 3 Wochen und 24 Wochen nach Behandlungsbeginn. |
| Drop Outs | Nein |
| ITT-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Nein |
| Evidenzbewertung nach form. Kriterien | III |
| Ergebnisse | 3 Wochen nach Behandlungsbeginn generelle Besserung der klinischen Symptomatik im Hinblick auf die klinische Aktivität um mindestens einen Aktivitätsgrad bei 8 der 10 Patienten mit 3 Zyklen. Bei 2 Patienten keine Besserung, sondern generalisierte Symptomatik. Anhalten der Befundbesserung über 21 Wochen trotz Absenkung der Steroidmedikation. Die wesentlichen Laborbefunde korrelierten in ihrem Verlauf mit der klinischen Besserung. |
| Fazit der Verfasser | Ergebnisse der Immunadsorption sind mit denen der Plasmapherese vergleichbar ohne deren Nebenwirkungen. Wegen der kleinen Fallzahl sind prädiktive Faktoren für den Einsatz der Immunadsorption nicht sicher zu definieren. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Es handelt sich um Fallberichte an 12 Patienten. Unklar bleibt insbesondere, welches Austauschvolumen und wie viel Zyklen erforderlich sind. Eine Kontrollgruppe fehlt und die Therapiedauer ist äußerst variabel, so dass von einem deutlichen Beobachtereffekt mit Überschätzung der klinischen Wirksamkeit ausgegangen werden muss. Diese Studie reicht zum generellen Wirksamkeitsnachweis der Immunadsorption nicht aus. Weiterführende randomisierte Studien sind notwendig. |

| | |
|---|--|
| Autoren und Titel der Studie | Suzuki K, Hara M, Ishizuka T, Hirose T, Harigai M, Kitani K, Kawagoe M, Nakamura H. Continuous anti-dsDNA antibody apheresis in systemic lupus erythematosus. Lancet 1990;336:753-54 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallberichte an 6 Patienten |
| Fragestellung/Indikation | Wird durch eine Immunadsorptionsbehandlung mit der Dextransulfat-Säule der Anti-dsDNA-Spiegel sowohl im intra- als auch im extravaskulären Raum beeinflusst? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | In die Untersuchung einbezogen wurden 1 Mann und 5 Frauen mit aktivem SLE. Während der Immunadsorptionsbehandlung erhielten alle Patienten Prednisolon > 0,5 mg/kg/die und ein Immunsuppressivum, um ein Rebound-Phänomen zu vermeiden. |
| Intervention | Als Adsorber wurde ein Dextran-Säulenpaar (SL-01, Kanegafuchi) verwendet. Es wurden 15 Immunapheresen (2,3 oder 4 pro Patient) durchgeführt. 4.000 ml Plasma pro Sitzung wurden behandelt. |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Anti-dsDNA-Spiegel, Eiweißausscheidung im Urin. Keine näheren Angaben. |
| Follow ups | Vor und nach der Behandlung |
| Drop Outs | Nein |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Minderung der Eiweißausscheidung bei 4 Patienten. Bei allen Patienten rapide Absenkung des Anti-dsDNA-Spiegels nach 2, 3 oder 4 Behandlungen. Wenige Nebenwirkungen wurden bei 1 Patienten beobachtet (keine näheren Angaben). |
| Fazit der Verfasser | Die Autoren schließen aus dem Behandlungsergebnis, dass es neben dem intravaskulären einen extravaskulären Pool an Anti-dsDNA gibt, der mit der Immunapherese erfolgreich behandelt werden kann. Damit könnte das Risiko einer Organschädigung reduziert werden. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Es handelt sich um eine Kurzmitteilung einer Serie mit geringer Fallzahl. Weiterführende Daten zum Krankheitsverlauf, Organmanifestationen und zur Durchführung der Behandlung fehlen. Die Studie ist eine Doppelveröffentlichung zu Suzuki et al. 1991. Schlussfolgerungen zum grundsätzlichen Wert der Immunadsorption beim SLE sind aus dieser Veröffentlichung nicht möglich. |

| | |
|---|--|
| Autoren und Titel der Studie | Suzuki K, Hara M, Harigai M, Ishizuka T, Hirose T, Matsuki Y, Kawaguchi Y, Kitani A, Kawagoe M, Nakamura H. Continuous removal of anti-DNA antibody, using a new extracorporeal immunoabsorption system, in patients with systemic lupus erythematosus. <i>Arthritis Rheum</i> 1991;34(12):1546-1552 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallbeschreibungen von 6 Patienten |
| Fragestellung/Indikation | Wie ist der Effekt einer kontinuierlichen Immunadsorption von Anti-DNA-Antikörpern aus dem Blut von SLE-Patienten mit Doppel-Dextransulfat-Zellulose-Säulen? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | Die Untersuchung erfolgte an 6 Patienten (5 Frauen/1 Mann). Alle Patienten hatten einen Anti-dsDNA-Spiegel über 20 IU/ml, gemessen mit dem Farr-Assay eine Lupusnephritis und erfüllten die ARA-Kriterien. |
| Intervention | Behandlung mit der regenerierbaren Doppel-Dextransulfat-Zellulose-Säule, Durchflussrate des separierten Plasmas über die Säule 20-25 mg/min. Gesamtmenge des behandelten Plasmas pro Sitzung 4.000 ml. Die Behandlung erfolgte wöchentlich. Ein Behandlungszyklus umfasste 2-4 Sitzungen. Während der Immunapherese wurden alle Patienten mit Prednison in einer Dosierung > 0,5 mg/kg/die behandelt. 2 Patienten erhielten darüber hinaus eine immunsuppressive Behandlung. |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Anti-dsDNA im Plasma. Einweißausscheidung im Urin, IgG CH 50, C1q-bindende Immunkomplexe. Lymphozyten, Thrombozyten. |
| Follow ups | vor und nach der Behandlung |
| Drop Outs | Keine |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Gepaarter t-Test |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Nach 2-4 Immunadsorptionsbehandlungen deutliches Absinken des Anti-dsDNA-Spiegels. Bei 3 Patienten mit Proteinurie und 4 Patienten mit Lymphozytopenie (4 von 6) besserten sich die Befunde, die Thrombozyten wurden nicht beeinflusst. |
| Fazit der Verfasser | Die Analyse der Kinetik und die absorbierte Gesamtmenge von Anti-DNA (große Differenz zwischen Eluat und Serum) während der Immunapherese lassen nach Auffassung der Verfasser auf eine Reduktion von Anti-DNA im intra- und extrazellulären Raum schließen. Da die Gewebsschädigung (z.B. Lupusnephritis) mit der Ablagerung von Anti-DNA-Antikörpern und ihren Immunkomplexen einhergeht (Glomerula), könnte die Reduktion der extravasalen Anti-DNA-Antikörper die Entwicklung dieser Schädigung vermeiden. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Untersucht wurde nur eine sehr kleine Patientenzahl. Die Studie ist eine Doppelveröffentlichung der Studie von Suzuki et al. 1990. Outcome – Parameter sind lediglich Surrogatparameter, deren Verlauf nach Immunadsorption keine Rückschlüsse auf die klinische Bedeutung der Immunadsorption bei SLE zulässt. Aus dieser Studie ist keine valide Aussage zur klinischen Bedeutung der Immunadsorption beim systemischen LE möglich. |

| | |
|---|--|
| Autoren und Titel der Studie | Hashimoto H, Tsuda H, Kanai Y, Kobayashi S, Hirose S, Shinoura H, Yokohari R, Kinoshita M, Aortsuka S, Yamada H, Takahashi K, Yoshinoya S, Miyamoto T. Selective Removal of Anti-DNA and Anticardiolipin Antibodies by Adsorbent Plasmapheresis Using Dextran Sulfate Columns in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol 1991;18:545-51 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallbeschreibungen – 6 Patienten |
| Fragestellung/Indikation | Welchen Effekt hat die Immunadsorption mit Dextransulfatadsorbent auf Anti-DNA- und/oder Anticardiolipin-Antikörper bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 6 Patienten mit SLE mit Anti-DNA und/oder Anticardiolipin-Antikörpern wurden untersucht. Die Diagnosestellung erfolgte nach den ARA-Kriterien. Über den gesamten Zeitraum der Immunadsorption erhielt jeder Patient Prednisolon in einer unveränderten Dosierung zwischen 5 und 30 mg/die. |
| Intervention | Verwendet wurde ein an Zellulose gebundenes Dextransulfat als Adsorber. Das separierte Plasma wurde mit einer Durchflussrate von 25 ml/min. über den Adsorber geleitet. Das extrakorporale Zirkulationsvolumen betrug 400 ml. In jeder Prozedur wurden 2.500 ml behandelt. In einem Zeitraum von 2-4 Wochen wurde die Immunadsorption bei jedem Patienten 4-mal durchgeführt. |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Anti-DNA und Anticardiolipin-Antikörper-Bestimmung mit dem Farr-Radio-Immun-Assay, Immunglobuline (ELISA-Methode). Klinische Kriterien wie Arthralgie, Fieber, Hautausschlag, Pneumonitis, Pleuritis, Proteinämie, Komplementämie |
| Follow ups | Vor und nach der Behandlung |
| Drop Outs | Nein |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Ja, gepaarter t-Test zum Vergleich der Laborparameter vor und nach Therapie |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Signifikanter Abfall der Anti-DNA-Antikörper und der Titer der IgG-Klassen gegen Anti-dsDNA sowie der Titer von IgG und IgM gegen Anti-ssDNA. Dennoch normalisierte sich bei keinem der Patienten mit stark erhöhtem Anti-DNA-Antikörperwert der Befund nach der Durchführung der Immunadsorption. Die Besserung der klinischen Befunde wird nur cursorisch mitgeteilt, so bildeten sich die Arthralgien, die Hautrötung und das Fieber völlig zurück, während die pulmonalen Befunde bei 3 der 6 Patienten unverändert fortbestanden. Diese Befunde hielten über einen Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monaten an. Bei 2 Patienten mit Pleuritis blieben die Anti-DNA-Titer nach der Immunadsorption unverändert hoch oder waren sogar leicht erhöht im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung. |
| Fazit der Verfasser | Die Verfasser glauben, dass die Immunadsorption mit Dextransulfat eine wirksame Behandlung sowohl beim SLE als auch beim Anticardiolipin-Syndrom ist. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Es handelt sich um eine Fallbeschreibung an 6 Patienten, wobei der Vergleich der immunologischen Parameter vor und nach der Behandlung im Vordergrund stand. Auf die Besserung der klinischen Befunde wird nur am Rande eingegangen. Die Untersuchungsergebnisse können ein Hinweis dafür sein, dass die Immunadsorption bei einem ausgewählten Patientengut von therapeuti- |

| | |
|--|--|
| | <p>schem Nutzen sein kann. Aussagen dazu, welche Patienten letztlich von der Behandlung profitieren können, sind anhand dieser Untersuchung nicht möglich. Die Autoren selbst haben in der Arbeit darauf hingewiesen, dass weiterführende Studien erforderlich sind, auch im Hinblick darauf, welche Begleitmedikation sinnvoll und notwendig ist.</p> |
|--|--|

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Gao CL, Li BA, Chen CZ, Yu YT, Yuan P, Song JC. Clinical Trials of Immunoabsorbent in Systemic Lupus Erythematosus Therapy. Artificial Organs 1995;19(5):468-469 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallbeschreibung an 5 Patienten |
| Fragestellung/Indikation | Geprüft werden sollte die Entfernung von Anti-DNA-Antikörpern durch die Immunadsorption bei Verwendung von DNA als Liganden. |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 5 Patienten mit schwerem SLE und hohen Konzentrationen von Anti-DNA-Antikörpern wurden in die Studie aufgenommen. Weitere klinische Symptomatik: therapieresistente Arthralgien, Ödeme, Perikarderguss, Dermatitis. Detaillierte Ein- und Ausschlusskriterien waren nicht angegeben. |
| Intervention | Immunadsorption wurde mit DNA (Kalbsthymus), die an Polystyrene-Copolymer-Harz-Kügelchen gebunden waren, durchgeführt. Die Behandlung erfolgte über 2 Stunden. Das System enthielt 250 ml DNA-Immunadsorber. |
| Vergleichsintervention | Nein |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Anti-DNA-Antikörperspiegel vor und nach der Behandlung. Besserung der klinischen Symptomatik. |
| Follow up | Vor und nach der Immunadsorption Langzeitbeobachtung von 4 Patienten nach 3 Monaten, 1 Jahr und 2 Jahren. |
| Drop Outs | Nein |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Abfall des Anti-DNA-Antikörperspiegels bei allen Patienten in unterschiedlichem Maße. Das prozentuale Absinken war um so größer, je niedriger der Ausgangswert war. Besserung der klinischen Symptomatik. Bei 1 Patienten allergische Reaktion während der Perfusion. Bei 3 Patienten nach 3 Monaten, 1 und 2 Jahren Wiederanstieg der Anti-DNA-Antikörper. Bei 1 Patienten Stabilisation des Befundes über 1 Jahr unter oraler Medikation (?). |
| Fazit der Verfasser | Die Immunadsorption mit DNA-Immunadsorbern ist eine effektive Behandlung bei Patienten mit schwerem SLE (Arthritis, Nephritis usw.). Die Behandlung ist insbesondere vielversprechend für schwere Fälle von SLE-Patienten. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Untersucht wurde nur eine kleine Patientenzahl ohne nähere Angaben zum Krankheitsverlauf, der Krankheitsdauer und der Therapie. Der Arbeit sind keine Kriterien zur Messung der Krankheitsaktivität zu entnehmen. Keine Angaben zu Komedikation. Wegen der kleinen Fallzahl und der methodischen Mängel lässt die Arbeit keine Rückschlüsse auf den therapeutischen Nutzen der Immunadsorption beim SLE zu. |

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Gaubitz M, Seidel M, Kummer S, Schotte H, Perniok A, Domschke W, Schneider M. Prospective Randomized Trial of Two Different Immunoadsorbents in Severe Systemic Lupus Erythematosus. J Autoimmun 1998;11:495-501 |
| Studientyp nach Durchsicht | Prospektive 2-armige randomisierte Studie. |
| Fragestellung/Indikation | Vergleich zweier unterschiedlicher Adsorptionssäulen beim SLE |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | In die Studie wurden 20 Patienten mit SLE aufgenommen. Nach der Randomisierung befanden sich in jedem Studienarm 10 Patienten. Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ? Diagnose des SLE muss anhand der ARA-Kriterien gesichert sein. ? Die Krankheitsaktivität muss mehr als 15 Punkte nach dem SLAM-Score betragen oder ein Ansteigen des SLAM-Scores von mehr als 5 Punkten in den letzten 3 Monaten zeigen, oder es muss eine Eingruppierung in einen organbezogenen SLAM als „mittel“ oder „schwer“ (Nephritis, ZNS-Beteiligung, Leuko- oder Thrombopenie, kardiopulmonale Manifestation) gegeben sein. ? Notwendigkeit der Applikation von hohen Dosen von nicht-steroidalen, antientzündlichen Arzneimitteln, Kortikosteroiden und Immunsuppressiva mindestens 1 Monat vor Behandlungsbeginn bis zum Ende der Beobachtungszeit. ? Alter zwischen 16 und 65 Jahren. Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ? Aktive oder unbehandelte chronisch infektiöse Prozesse, Schwangerschaft, hämorrhagische Diathese, Knochenmarkaplasie, Dialysepflicht. |
| Intervention | Verglichen wurden in einer prospektiven randomisierten Studie die Immunadsorber IMPH-350 und Ig-Therasorb. Zielkriterium war der Abfall des SLAM-Scores um mindestens 30%. Immunadsorption 3-mal an 3-5 aufeinander folgenden Tagen. 2.500 ml Plasmaperfusion/Sitzung. Die IA wurde 3-mal/Monat in allen Fällen mit Nephritis und ZNS-Beteiligung und bei allen Indikationen, bei denen 1 Monat nach der ersten Behandlung kein Response (Reduktion des SLAM-Scores um 30%) erreicht werden konnte. Verwendung des nicht regenerierbaren Immunadsorbers IMPH-350, Diamed/Köln, mit dem Liganden Phenylalanin. |
| Vergleichsintervention | Einsatz der regenerierbaren Ig-TheraSorb-Säule (PlasmaSelect GmbH, Teterow) bei sonst gleichen Bedingungen. |
| Verblindung | Nicht beschrieben |
| Randomisation | Ja, keine weiterführenden Angaben |
| Outcomes | SLAM-Score, ISG, CRP, Leukozyten, Kreatinin i.S., Gesamt-Eiweiß, Elektrophorese, Gerinnungsfaktoren, IgG, IgA, IgM, Komplementfraktionen C3c, C4, dsDNA-Antikörper, SS-A, SS-B, Sm, RNP, Anticardiolipin-Antikörper. Bei Nephritis Bestimmung der Eiweißausscheidung. Bei spezifischem Organbefall weiterführende Untersuchungen, z.B. EEG, CT oder MRT. |
| Follow up | 6 Monate nach der letzten Behandlung. |
| Drop Outs | Zwei: 1-mal Lungentuberkulose, 1-mal Thrombose der V. iliaca 17 Tage nach der ersten Immunadsorption. Beide Ausschlüsse wurden durch 2 zusätzliche Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, aufgefüllt. |
| Intention-To-Treat-Analyse | Keine Angaben |
| Statistische Auswertung | Im Text Angaben wie „statistisch nicht signifikant“, aber keine weiteren Angaben. |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | I |
| Ergebnisse | In beiden Gruppen Ansprechen (Minderung des SLA-Scores um 30%) bei 8/10 Patienten 1 Monat nach der IA. 6 Monate nach der Behandlung Response-Kriterium bei 5/10 in der IMPH- |

| | |
|--|---|
| | Gruppe und 8/10 in der Ig-Therasorb-Gruppe erfüllt. Alle Non-Responder in der Ig-TheraSorb-Gruppe bezogen sich auf die „allgemeine Krankheitsaktivität“, in der IMPH-Gruppe auf die Organbeteiligung. |
| Fazit der Verfasser | Beide Immunadsorptionssäulen waren hinsichtlich der Minderung pathogener Antikörper und der Krankheitsaktivität effektiv unter unverändert weitergeführter immunsuppressiver Behandlung. Hinsichtlich der klinischen Effizienz (Verringerung des SLA -Score) wird die Immunadsorption als der Plasmapherese vergleichbar, eher geringfügig besser bezeichnet. Es zeigte sich keine signifikante Differenz im Out-come von Patienten aus der Gruppe „allgemeine Krankheitsaktivität“ (z.B. Arthralgien, Serositis, Fieberschübe), verglichen mit Patienten mit Organbefall. Aus den Untersuchungsergebnissen leiten die Autoren darüber hinaus ab, dass im Hinblick auf die Lupusnephritis von der Behandlung vor allem die Patienten profitieren könnten, deren Krankheit nicht länger als 6 Monate vor der ersten Immunadsorptionsbehandlung bestand. Diskutiert werden die möglichen Ursachen für die Unterschiede des Out-comes nach 6 Monaten zugunsten der Ig-TheraSorb. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Es handelt sich um kleine Fallzahlen bei der 2 IA-Verfahren miteinander verglichen werden. Eine Kontrollgruppe ohne IA-Behandlung existierte nicht. Die Fallzahlen sind zu klein, um grundsätzliche Aussagen zur Wirksamkeit und zum Nutzen der Methode zu erlauben, insbesondere zum Volumen der Plasmapherese, der Häufigkeit der Behandlung, der Subpopulation von Patienten, die letztlich von der Behandlung profitieren könnten. Weiterführende Studien mit höherer Patientenzahl sind erforderlich. Die Studie ist nicht geeignet, die Wirksamkeit der Immunadsorption im Vergleich zu anderen Behandlungsverfahren zu beurteilen. |

| | |
|---|--|
| Autoren und Titel der Studie | Matsuki Y, Suzuki K, Kawakami M, Ishizuka T, Kawaguchi Y, Hidaka T, Nakamura H. High-Avidity Anti-DNA Antibody Removal From the Serum of Systemic Lupus Erythematosus Patients by Adsorption Using Dextran Sulfate Cellulose Columns. J Clin Apheresis 1996;11:30-35 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie (n=18, davon 11 mit Immunadsorption) |
| Fragestellung/Indikation | Ausgehend von Untersuchungsergebnissen, dass besonders Anti-dsDNA Antikörper mit hoher Avidität bei SLE-Patienten mit einem Nierenbefall einhergehen, war es das Anliegen der Verfasser dieser Studie zu prüfen, ob durch eine Immunadsorption mit Dextransulfat als Liganden Anti-DNA-Antikörper mit hoher Avidität aus dem Serum von Patienten mit aktivem SLE entfernt werden können. |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | In der Immunadsorptionsgruppe wurden 11 Patienten mit einem SLEDAI-Score ≥ 8 und einem Anti-DNA-Titer nach dem Farr-Assay ≥ 25 U/ml aufgenommen. Sie wurden als aktive SLE deklariert. Der Gruppe 2, die keine Immunadsorption erhielt, wurden die restlichen Patienten mit einem SLEDAI-Score ≤ 7 und einem Anti-DNA-Antikörper ≤ 25 U/ml (7 Patienten) zugeordnet. Diese Gruppe diente dem Vergleich der Laborparameterverläufe mit der Immunadsorptionsgruppe |
| Intervention | Die Untersuchung bestand aus zwei Teilen, einer klinischen Untersuchung mit Durchführung der Immunadsorption und einer Laborstudie. Alle Patienten erhielten während der Immunadsorptionsbehandlung Prednisolon, 8 der Immunadsorptionspatienten darüber hinaus eine immunsuppressive Behandlung. Als Liganden wurden 2 Dextransulfatsäulen, die an Zellulose gebunden waren, verwendet. Das separierte Plasma wurde mit einer Durchflussrate von 20 – 25 ml/min. über die Dextransulfatsäulen geleitet. In jeder Therapiesitzung wurden 4 Liter Plasma behandelt. Die Gesamtzahl der Sitzungen ist in der Arbeit nicht benannt. |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Anti-DNA-Titer, SLEDAI-Score |
| Follow up | Vor und nach der Behandlung, kein weiterer Follow up |
| Drop Outs | Nein |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Mann-Whitney U-Test oder Wilcoxon-Reihen-Test zum Vergleich der Unterschiede in den Labor- und klinischen Parametern vor und nach Immunadsorption in den jeweiligen Gruppen |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Signifikanter Abfall des Anti-dsDNA -Titers von 95 IU/ml im Mittel auf 50 IU/ml im Mittel (P < 0,5). Abfall des Anti-dsDNA -Titers mit hoher Avidität von 23% im Mittel auf 10% im Mittel (P < 0,05). Signifikanter Abfall des SLEDAI-Scores 1 Woche nach der Behandlung (P < 0,01). Die CH 50-Werte waren nicht signifikant verändert in der gesamten Untersuchungszeit. |
| Fazit der Verfasser | Die Reduktion der Anti-DNA-Spiegel mit hoher Avidität könnte der Bildung von Immunkomplexen vorbeugen und damit zu einer Remission der Krankheitsaktivität führen. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Es handelt sich um eine kleine Patientengruppe von 11 Patienten. Der wesentliche Teil der Arbeit ist eine Laborstudie. In der Studie existiert keine Kontrollgruppe mit Strukturgleichheit. Aus der Entwicklung der Laborparameter allein und der Entwicklung des SLEDAI-Scores unter Fortführung der immunsuppressiven Therapie sind keine allgemeinen Rückschlüsse auf den therapeutischen Nutzen der Immunadsorption beim SLE möglich. |

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Funauchi M, Ikoma S, Enomoto H, Ohno M, Kinoshita K, Horiuchi A, Kurata N. High-Affinity Anti-DNA Antibody Parallels Clinical Course of Immunoadsorption Therapy for Systemic Lupus Erythematosus Internal Medicine 1996;35(5):367-372 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallbeschreibungen von 5 Patienten |
| Fragestellung/Indikation | Ist die Messung von Antikörpern mit hoher Affinität für dsDNA sinnvoll als Follow-up bei Patienten, die mit der Immunadsorption behandelt wurden? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | In die Untersuchung eingeschlossen waren 5 Frauen, die die ARA-Kriterien erfüllten, Alter zwischen 23 und 43 Jahren, Krankheitsverlauf von 2-14 Jahren im Mittel von 6-8 Jahren. Einschlusskriterien: Therapieresistenz gegen konventionelle Therapien (Prednisolon und Cyclophosphamid-Behandlung). Der ANA-Wert war bei allen Patienten > 100 U/ml, die klinische Symptomatik war sehr unterschiedlich. 3 Patienten erhielten während der Immunadsorptionsbehandlung Prednisolon 10-25 mg/die. Zur Unterdrückung eines Rebound-Phänomens erhielten 2 Patienten 500 mg Prednisolon und 1 Patient 600 mg Cyclophosphamid iv. nach der Immunadsorptionsbehandlung. 1 Patient erhielt 4 mg Cyclosporin A pro kg Körpergewicht nach der ersten Immunadsorptionsbehandlung. |
| Intervention | Verwendet wurde als Adsorber die Dextransulfatsäule. 60 ml Plasma pro kg Körpergewicht wurden pro Sitzung behandelt. Die Behandlung wurde wöchentlich durchgeführt, insgesamt 4- bis 6-mal. |
| Vergleichsintervent. | Keine |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Klinische Aktivität entsprechend einer Einteilung des japanischen Gesundheitsministeriums mit den Kriterien Fieber (> 37°), Arthralgien, Erythem, Stomatitis, Haarausfall, Leukopenie (unter 4.000/μl), Hypokomplementämie (< 20 CH50 U), BSR (> 30 mm/h), LE-Zellen-Phänomen, Hypalbuminämie (< 3,5 g/dl). Außerdem Proteinurie. Fälle, bei denen 4 oder mehr Items verschwanden oder 3 Items und die Proteinurie verschwanden, wurden als gebessert angesehen. Fälle, bei denen 2 Items verschwanden, wurden als leicht gebessert eingestuft, Fälle, bei denen 1 oder kein Item verschwand, als nicht verändert, und wenn neue Items anstiegen, galt die Erkrankung als verschlechtert. |
| Follow up | Vor und nach der Immunadsorption, kein weiteres Follow-up |
| Drop Outs | Keine |
| ITT-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | F-Test zum Vergleich zweier Methoden der ANA-Messung, sonst keine statistische Auswertung. |
| Evidenzbewertung nach form. Kriterien | III |
| Ergebnisse | Als Ergebnis zeigte sich bei 2 Patienten eine Besserung, bei 1 Patienten eine leichte Besserung, bei 1 Patienten keine Veränderung, bei 1 Patienten eine Verschlechterung. Die ANA-Titer korrelierten mit den klinischen Befunden. |
| Fazit der Verfasser | Die Autoren vermuten, dass die Messung der ANA mit hoher Affinität ein Screeninginstrument sein könnte für die Beurteilung, welche Patienten von einer Immunadsorption profitieren könnten. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Untersuchung an einer kleinen Fallzahl. Eine deutliche Besserung zeigte sich nur bei 2 Patienten. Die Korrelation der ANA-Titer mit dem klinischen Verlauf kann nicht nachvollzogen werden, ein vor der Therapie hoher oder niedriger ANA-Titer erscheint nicht prädiktiv für einen schlechteren oder besseren Verlauf bzw. mögliches Ansprechen auf eine IA-Therapie. Eine Aussage zum Nutzen der Immunadsorption beim akuten SLE kann aufgrund der abweichenden Fragestellung, des Studiendesigns und auch der kleinen Fallzahl nicht getroffen werden. |

| | |
|---|--|
| Autoren und Titel der Studie | Suzuki K. The Role of Immunoabsorption Using Dextran-Sulfate Cellulose Columns in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. Therapeutic Apheresis 2000;4(3):239-243. |
| Studientyp nach Durchsicht | Offene klinische Studie an 19 Patienten mit SLE. |
| Fragestellung/Indikation | Klinische Bedeutung der Immunoabsorption für die Behandlung beim SLE. |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 19 Patienten (3 Männer, 13 Frauen, mittleres Alter 35). Keine weiteren Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien. Die Arbeit nimmt wahrscheinlich Bezug auf bereits früher publizierte Daten. |
| Intervention | Immunoabsorption mit der wiederverwendbaren Dextransulfatsäule (Sele-sorb®, Kaneka). Behandlung von 4.000 ml Plasma/Sitzung bei im Durchschnitt 3,7 Behandlungen im Abstand von 1 Woche. Zusätzlich eine mittlere Prednison-Dosis von 38 mg/Tag. |
| Vergleichsintervention | Nein |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | SLEDAI-Score |
| Follow up | Follow up bis 1 Woche nach der Behandlung |
| Drop Outs | Keine Angaben |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Ja, ohne nähere Angaben |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Statistisch signifikantes Absinken des SLEDAI-Scores von 10,2 auf 4,5 nach der Behandlung und 1 Woche nach Beendigung der Behandlung. |
| Fazit der Verfasser | Die Autoren vermuten, dass in der entzündlichen Phase sowohl Steroide als die Apherese wirksam sind. Bei der Zellproliferation (typisch für die diffuse proliferative Glomerulonephritis) ist die Immunapherese nicht wirksam. Bei der Thrombose (z.B. das katastrophale Antiphospholipid-Syndrom) erscheint die Immunoabsorption möglicherweise wirksam. Die Autoren vermuten, dass in der aktiven Phase des SLE ein Einspareffekt an Steroiden durch eine adjuvante Immunoabsorption erreicht werden könnte. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | In die Publikation sind vermutlich Daten von anderen Veröffentlichungen eingegangen. Die Studie ist daher eine Fallserie, ein prospektives Design ist nicht erkennbar. Eine genaue Methodenbeschreibung sowie Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien liegen nicht vor. Die Follow up-Zeit von 1 Woche ist äußerst kurz. Mit dieser Studie sind keine validen Aussagen zur Wirksamkeit der Immunoabsorption beim systemischen Lupus möglich. |

| | |
|---|--|
| Autoren und Titel der Studie | Braun N, Erley C, Klein R, Kötter I, Saal J, Risler T. Immunoabsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythematosus. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2000;15:1367-1372 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallberichte von 8 Patienten |
| Fragestellung/Indikation | Ist die Immunadsorption (IA) eine effiziente Therapie bei Patienten mit SLE? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | Untersucht wurden 8 Patienten (5 Frauen/3 Männer), die die ARA-Kriterien erfüllten. Einschlusskriterien: Resistenz gegen konventionelle Behandlung (Prednisolon, Cyclophosphamid) oder Kontraindikation gegen Cyclophosphamid. Alle Patienten hatten eine Proteinurie, 2 litten an einem Nierenversagen, bei 6 von 8 Patienten lag eine Thrombozytopenie vor. Die Krankheitsaktivität wurde mit dem SLAM-Score gemessen. Ausschlusskriterien nicht angegeben. |
| Intervention | Verwendet wurde die regenerierbare Protein A-Säule. Bindung des Liganden an Sepharose (Immunosorba, Excorim, Lund, Schweden). 6 Patienten wurden umtägig, 2 Patienten jeden Tag behandelt. Während der Induktionsphase (3 Wochen vom Beginn der IA an) keine zusätzliche immunsuppressive Behandlung, später war eine immunsuppressive Therapie bzw. die Gabe von Steroiden erlaubt (ohne Standardisierung). Bei Ansprechern der IA orale Gabe von Cyclophosphamid über 3–6 Monate bei 6 Patienten, bei 2 intravenös. Zwischen 4 und 17 einzelne Immunadsorptionssitzungen wurden durchgeführt. Das total behandelte Plasmavolumen bewegte sich zwischen 26,5 und 113,7 Liter (im Mittel $69 \pm 3,4$ Liter). |
| Vergleichsintervention | Nein |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | SLAM-Score zur Beurteilung der Lupus-Aktivität Blutgerinnungsparameter, Komplementfraktionen C3 und C4, Immunglobuline, IgG, IgM und IgA, IgG-Subklassen (ELISA, RIA), C1q- und C3-bindende CIC (ELISA), ANA (Standard-Immunfluoreszenz-Test), <i>Critithidia lucilia</i> Antigen-Titer, Anti-dsDNA (ELISA). |
| Follow up | Durchschnittliche Follow up-Zeit nach Beginn der Immunadsorption: 54 ± 10 Monate |
| Drop Outs | Keine |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Ja (p-Werte), keine näheren Angaben. |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Statistisch signifikantes Absinken des SLAM-Scores von durchschnittlich $23,8 \pm 4,2$ auf $7,9 \pm 4,3$ direkt nach der letzten IA ($P < 0.0001$). Statistisch nicht signifikantes Absinken der notwendigen Prednison-Dosis vor und nach der Immunadsorptionsbehandlung ($P = 0,26$). Komplette Rückbildung der Polyserositis und der Arthritis während der Dauer der IA, aber Rezidiv bei 1 Patienten. 2 dialysepflichtige Patienten waren während der IA und kurz danach nicht behandlungsbedürftig. Rückbildung der Proteinurie bei allen Patienten ohne Rezidiv nach der Behandlung. Absinken des Serum-Kreatinins. Alle Patienten zeigten vor der Behandlung ein positives <i>Critithidia</i> -Antigen und war nach der Behandlung negativ. Die Antikörper-Titer sanken unter der Behandlung bis unter die Nachweisgrenze, stiegen aber unter der Cyclophosphamid-Behandlung wieder an. Besserung auch der anderen immunologischen Parameter. Alle Patienten wurden in halbjährlichen Intervallen nachuntersucht. 3 Patienten wurden nach Abschluss der IA-Therapie erneut wegen eines Schubs des SLE stationär aufgenommen. Die Behandlung wurde von allen Patienten |

| | |
|---|---|
| | <p>ten gut toleriert, ohne dass dies näher ausgeführt wird. Bei 1 Patienten wurde die Behandlung wegen der verschlechterten Nierenbefunde abgebrochen.</p> |
| <p>Fazit der Verfasser</p> | <p>Es ist möglich, eine schwere Verlaufsform des SLE mit Protein A-Immunadsorption zu bessern, wenn andere Behandlungen erfolglos sind. Die Wirkung der IA auf die Immunparameter wird diskutiert. Abschließendes Resümee der Verfasser: Die Überlegenheit der Immunadsorption mit der Protein A-Säule gegenüber der klassischen Cyclophosphamid-Behandlung müsste durch eine kontrollierte klinische Studie geprüft werden.</p> |
| <p>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</p> | <p>Kleine Patientenzahl, keine Kontrollgruppe. Therapieresistenz auf immun-suppressive Medikamente wurde nicht operationalisiert. Der SLAM-Score wurde dann gemessen, wenn individuell eine Besserung des klinischen Zustands auftrat und nicht nach einer prospektiv festgelegten Zeitspanne. Die Besserung des klinischen Zustands wurde dann auf die Immunadsorption zurückgeführt. Aus dem Studiendesign kann daher eine ursächliche Wirkung der Immunadsorption nicht abgeleitet werden. Eine Überschätzung der Wirksamkeit der Immunadsorption erscheint wahrscheinlich. Außerdem erfolgte keine strukturierte oder standardisierte Komedikation.</p> <p>Eine Wirksamkeit der IA mit der Protein A-Säule erscheint möglich, müsste aber in Übereinstimmung mit den Autoren in einer kontrollierten klinischen Studie geprüft werden. Eine valide Aussage zur Wirksamkeit ist mit dieser Studie nicht möglich.</p> |

| | |
|---|--|
| Autoren und Titel der Studie | Pfueller B, Wolbart K, Bruns A, Burmester GR, Hiepe F. Successful treatment of patients with systemic lupus erythematosus by immunoadsorption with a C1q column: a pilot study. <i>Arthritis Rheumat</i> 2001;44(8):1962-1963 |
| Studientyp nach Durchsicht | Pilotstudie an 8 Patienten |
| Fragestellung/Indikation | Ist die Entfernung bzw. Reduktion von zirkulierenden Immunkomplexen und Anti-C1q-Antikörpern mit der Immunadsorption unter Verwendung von C1q als Liganden eine klinisch effiziente Therapie? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 8 Patienten, die die ARA-Kriterien erfüllten und ein Aufflammen der Erkrankung zeigten, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Aktivität wurde klinisch bestimmt (Arthritis, Hautmanifestation, Nephritis, Serositis, neuropsychiatrische Symptome sowie Zytopenie) durch das Ansteigen der Anti-dsDNA-Antikörper gegen zirkulierende Immunkomplexe und den Komplementabfall (C3 oder C4). Ausschlusskriterien waren lebensbedrohliche Exazerbationen, die hohe Dosen von Steroiden und/oder Cyclophosphamid erforderten, sowie Veränderungen der therapeutischen Optionen in den letzten 4 Wochen vor Beginn der Studie. Änderung der Dosierung von Steroiden und Immunsuppressiva waren kein Ausschlusskriterium. |
| Intervention | Verwendet wurde der Adsorber C1q-MIRO (Fresenius). Bei dem Liganden handelt es sich um ein tierisches Protein aus Schweineplasma. Der Adsorber besteht aus einem Metacrylatpolymer. Das maximale Volumen der Säule betrug 300 ml, mittlere Durchflussrate 30 ml/min. Durchgeführt wurden 6 Immunadsorptionsbehandlungen pro Patient an jedem 2. Tag. |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Globales Assessment (patient global assessment, PGA, visuelle Analog-Skala von 0-100 ml), ECLAM, Laborparameter: ESR, CRP, Fibrinogen, IgG, IgA, IgM, C3, C4, Protein, Eiweiß i.U., Anti-C1q-IgM, Anti-C1q-IgG |
| Follow up | Vor der Behandlung sowie 1, 2, 4 und 8 Wochen nach Beendigung der Therapie |
| Drop Outs | Nein |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Wilcoxon-Test |
| Evidenzbewertung nach form. Kriterien | III |
| Ergebnisse | Statistisch signifikantes Absinken des ECLAM-Scores, des PGA/VAS, 0-100 mm, der Laborparameter ESR, CRP, Fibrinogen, IgE, IgA, IgM, Eiweiß i.U. Nicht signifikante Besserung der Komplementfraktionen C3 und C4. Deutlicher Abfall der Anti-C1q-IgM und Anti-C1q-IgG (keine statistische Auswertung). Insgesamt konnte bei 3 Patienten eine eindrucksvolle klinische Besserung erzielt werden. 3 Patienten zeigten eine partielle Remission. Diese Besserung hielt bis zur letzten Kontrolluntersuchung nach 8 Wochen an. Bei 2 Patienten keine Besserung der klinischen Symptomatik und der extrem hohen Anti-dsDNA-Antikörper. |
| Fazit der Verfasser | Die C1q-Immunadsorption ist für die Behandlung des SLE eine sichere und gut tolerierte Methode. Einige Patienten zeigen eine deutliche lang anhaltende Besserung. Die Laborbefunde demonstrieren die erwartete Bindung der Immunkomplexe und Autoimmunantikörper an die Säule. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Es handelt sich um die Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung bei 8 Patienten. Die Studie ist als Phase I/II-Studie deklariert. Bei äußerst geringer Fallzahl und fehlender Kontrollgruppe unter Fortführung der Steroid- und Immunsuppressionstherapie kann keine grundsätzliche Aussage zum Stellenwert der Immunadsorption mit der C1q-Säule getroffen werden. Die Studie bildet allenfalls die Basis für eine randomisierte kontrollierte Studie mit einer größeren Fallzahl. |

32.16. Antiphospholipidsyndrom

Übersicht

| | |
|---|---|
| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
| verschickt zur 47. Sitzung | Übersichtsarbeiten: J. S. Levine, W. Branch, and J. Rauch. The Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med 346 (10):752-763, 2002 |
| verschickt zur 47. Sitzung | Primärstudien R. A. Asherson and J. C. Piette. The catastrophic antiphospholipid syndrome 1996: acute multi-organ failure associated with antiphospholipid antibodies: a review of 31 patients. Lupus 5 (5):414-417, 1996. |
| verschickt zur 47. Sitzung | R. A. Asherson, R. Cervera, J. C. Piette, J. Font, J. T. Lie, A. Burcoglu, K. Lim, F. J. Munoz-Rodriguez, R. A. Levy, F. Boue, J. Rossert, and M. Ingelmo. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. Medicine (Baltimore) 77 (3):195-207, 1998. |
| verschickt zur 47. Sitzung | R. A. Asherson. The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. Lupus 7 Suppl 2:S55-S62, 1998. |
| verschickt zur 47. Sitzung | R. A. Asherson, R. Cervera, J. C. Piette, and et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients . Medicine (Baltimore) 80 (6):355-377, 2001. |
| verschickt zur 47. Sitzung | H. Hashimoto, H. Tsuda, Y. Kanai, S. Kobayashi, S. Hirose, H. Shinoura, R. Yokohari, M. Kinoshita, S. Aotsuka, H. Yamada, and . Selective removal of anti-DNA and anticardiolipin antibodies by adsorbent plasmapheresis using dextran sulfate columns in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 18 (4):545-551, 1991. |
| verschickt zur 47. Sitzung | H. Hashimoto, T. Yano, T. Kawanishi, H. Tsuda, and T. Nagasawa. Outcome of collagen vascular diseases by treatment with plasmapheresis. Ther Apher 2 (4):268-272, 1998. |
| verschickt zur 47. Sitzung | Y. Kanai, Y. Yamauaki, K. Kimura, and et al. Therapeutic plasmapheresis for the treatment of pregnant systemic lupus erythematoses patients with antiphospholipid antibodies. Lupus 7 (Suppl 1):114, 1998. |
| verschickt zur 47. Sitzung | Y. Nakamura, K. Yoshida, S. Itoh, Y. Kanai, H. Tsuda, H. Hashimoto, N. Mitsuhashi, and Y. Kuwabara. Immunoabsorption plasmapheresis as a treatment for pregnancy complicated by systemic lupus erythematosus with positive antiphospholipid antibodies. Am J Reprod.Immunol. 41 (5):307-311, 1999. |
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| | keine |
| c) Gutachten und Stellungnahmen | |
| Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt: | |
| verschickt zur 46. Sitzung | Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Prof. Burmester |
| verschickt zur 46. Sitzung | Prof. Vetter, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn |
| verschickt zur 47. Sitzung | Grundsatzgutachten des MDK Baden-Württemberg "Immunoabsorptions / Hä-mapherese beim Antiphospholipid Syndrom" im Auftrag des AOK Bundesverbandes , November 2000 |

Kommentierte Literaturliste zum Antiphospholipidsyndrom

1. Akizawa T. Adsorbent: A determinant for the future development of therapeutic apheresis. *Ther Apher* 1998; 2(1):1-2.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese
2. Alving BM. Diagnosis and management of patients with the antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2001; 12(1):89-93.
Kommentar: Übersichtsarbeit
3. Asherson RA, Piette JC. The catastrophic antiphospholipid syndrome 1996: acute multi-organ failure associated with antiphospholipid antibodies: a review of 31 patients. *Lupus* 1996; 5(5):414-417.
Kommentar: Fallserie, Therapieverläufe, u.a. Plasmapherese
4. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77(3):195-207.
Kommentar: Fallserie, Therapieverläufe, u.a. Plasmapherese
5. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. *Lupus* 1998; 7 Suppl 2:S55-S62.
Kommentar: Fallserie, Therapieverläufe, u.a. Plasmapherese
6. Asherson RA. The pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol* 1999; 5(5):249-252.
Kommentar: Übersichtsarbeit
7. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(6):355-377.
Kommentar: Fallserie, Therapieverläufe, u.a. Plasmapherese
8. Bambauer R, Schwarze U, Schiel R. Ciclosporin und therapeutischer Plasmaaustausch bei schwer verlaufendem systemischen Lupus erythematodes. *Med Welt* 2000; 51(4):113-119.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese
9. Bosch T. Plasmapheresis in renal disease. *Ther Apher* 2001; 5(3):153-154.
Kommentar: Übersicht, unklar ob Immunadsorption diskutiert wird
10. Briley DP, Coull BM, Goodnight SH, Jr. Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 1989; 25(3):221-227.
Kommentar: Übersicht
11. Bussel A, Boulechfar H, Naim R. [Immunoglobulins or plasma exchange? Synchronization of plasma exchange and intravenous polyvalent immunoglobulins. A consecutive study of 11 patients]. *Ann Med Interne (Paris)* 1993; 144(8):532-538.
Kommentar: Gemischte Fallserie, Rheopherese
12. BVMed. Die Therapeutische Apherese - der Einsatz innovativer extrakorporaler Therapieverfahren. 2001.
Kommentar: Informationsblatt des BVMed
13. Cuadrado MJ, Khamashta MA. The anti-phospholipid antibody syndrome (Hughes syndrome): Therapeutic aspects. *Baillieres Clin Rheumatol* 2000; 14(1):151-163.
Kommentar: Übersichtsarbeit
14. Danao T, Camara EG. The anticardiolipin syndrome. *Am Fam Physician* 1989; 39(1):107-110.
Kommentar: Übersichtsarbeit
15. Darnige L, Legallais C, Arvieux J, Pitiot O, Vijayalakshmi MA. Functionalized hollow fiber membrane cartridge for adsorption of Anticofactor/Antiphospholipid antibodies: a potential tool for treatment. *Artif Organs* 1999; 23(9):834-839.
Kommentar: Methodisches
16. Derksen RH, Hasselaar P, Blokzijl L, de Groot PG. Lack of efficacy of plasma-exchange in removing antiphospholipid antibodies. *Lancet* 1987; 2(8552):222.
Kommentar: Kommentar, Plasmapherese
17. do Sameiro FM, Mota C, Barbot J, Alvares S, Jardim H, Vilarinho A et al. Haemolytic uraemic syndrome, cardiomyopathy, cutaneous vasculopathy and anti-phospholipid activity. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(11):1891-1892.
Kommentar: Übersichtsarbeit
18. Ferro D, Quintarelli C, Russo G, Valesini G, Bonavita MS, Violi F. Successful removal of antiphospholipid antibodies using repeated plasma exchanges and prednisone. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7(1):103-104.
Kommentar: Fallbericht (serie?), Plasmapherese

19. Flamholz R, Tran T, Grad GI, Mauer AM, Olopade OI, Ellman MH et al. Therapeutic plasma exchange for the acute management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: beta(2)-glycoprotein I antibodies as a marker of response to therapy. *J Clin Apheresis* 1999; 14(4):171-176.
Kommentar: Fallberichte, Rheopherese
20. Frampton G, Cameron JS, Thom M, Jones S, Raftery M. Successful removal of anti-phospholipid antibody during pregnancy using plasma exchange and low-dose prednisolone. *Lancet* 1987; 2(8566):1023-1024.
Kommentar: Rheopherese
21. Fulcher D, Stewart G, Exner T, Trudinger B, Jeremy R. Plasma exchange and the anticardiolipin syndrome in pregnancy. *Lancet* 1989; 2(8655):171.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Rheopherese
22. Giles AR, Verbruggen B, Rivard GE, Teitel J, Walker I. A detailed comparison of the performance of the standard versus the Nijmegen modification of the Bethesda assay in detecting factor VIII:C inhibitors in the haemophilia A population of Canada. Association of Hemophilia Centre Directors of Canada. Factor VIII/IX Subcommittee of Scientific and Standardization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1998; 79(4):872-875.
Kommentar: Methodisches
23. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45(3):200-203.
Kommentar: Übersichtsarbeit
24. Hashimoto H, Tsuda H, Kanai Y, Kobayashi S, Hirose S, Shinoura H et al. Selective removal of anti-DNA and anticardiolipin antibodies by adsorbent plasmapheresis using dextran sulfate columns in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18(4):545-551.
Kommentar: Fallserie (n=6), siehe Einzelauswertung
25. Hashimoto H, Yano T, Kawanishi T, Tsuda H, Nagasawa T. Outcome of collagen vascular diseases by treatment with plasmapheresis. *Ther Apher* 1998; 2(4):268-272.
Kommentar: Verlaufsbeobachtung (n=20 mit SLE), siehe Einzelauswertung
26. Hess DC, Sethi K, Awad E. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: effective treatment with plasma exchange and immunosuppression. *J Rheumatol* 1992; 19(9):1474-1478.
Kommentar: Fallberichte, Rheopherese
27. Hughes G. Hughes syndrome. In: Khamashta MA, editor. *Antiphospholipid Syndrome*. London: Springer, 2000.
Kommentar: Lehrbuchauszug
28. Jung F, Scharrer I. Cardiac and cerebral manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Hämostaseologie* 2001; 2:60-27-65/34.
Kommentar: Übersichtsarbeit
29. Kanai Y, Yamauaki Y, Kimura K, et al. Therapeutic plasmapheresis for the treatment of pregnant systemic lupus erythematoses patients with antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1998; 7(Suppl 1):114.
Kommentar: Fallserie, siehe Einzelauswertung
30. Knöbel P, Derfler K. Immunologisch bedingte hämatologische und hämostatische Erkrankungen, Vortrag auf der Symposium der MHH Klinische Immunoabsorption. 1-3-1997.
Kommentar: Fallberichte, siehe Einzelauswertung
31. Kobayashi S, Tamura N, Tsuda H, Mokuno C, Hashimoto H, Hirose S. Immunoabsorbent plasmapheresis for a patient with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(3):399-401.
Kommentar: Fallbericht
32. Kobayashi S, Fujishiro N, Sugiyama K. Systemic lupus erythematosus with sensorineural hearing loss and improvement after plasmapheresis using the double filtration method. *Intern Med* 1992; 31(6):778-781.
Kommentar: Fallbericht, Plasmapherese
33. Kutsuki H, Takata S, Yamamoto K, Tani N. Therapeutic selective adsorption of anti-DNA antibody using dextran sulfate cellulose column (Selesorb) for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ther Apher* 1998; 2(1):18-24.
Kommentar: Übersicht
34. Levine JS, Branch W, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346(10):752-763.
Kommentar: Übersichtsarbeit
35. MDK Baden-Württemberg. Gutachten: Immunadsorptionstherapie / Hämapherese beim Antiphospholipid-Syndrom. 2000.
Kommentar: MDK-Gutachten

36. Miyamae T, Imagawa T, Ito S, Katakura S, Mori M, Ibe M et al. [Effective combination therapy of plasma exchange and subsequent cyclophosphamide pulses for catastrophic antiphospholipid antibody syndrome: a case report]. *Ryumachi* 1999; 39(3):591-597.
Kommentar: Fallbericht, Rheopherese
37. Moccia F, Greco G. [Antiphospholipid antibody syndrome]. *Clin Ter* 1994; 145(7):65-69.
Kommentar: Übersicht, allg. zu Therapieoptionen
38. Nahass GT. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid antibody syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(2):149-168.
Kommentar: Übersichtsarbeit
39. Nakamura Y, Yoshida K, Itoh S, Kanai Y, Tsuda H, Hashimoto H et al. Immunoabsorption plasmapheresis as a treatment for pregnancy complicated by systemic lupus erythematosus with positive antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41(5):307-311.
Kommentar: Fallserie (n=7), siehe Einzelauswertung
40. Neuwalt CM. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Response to repeated plasmapheresis over three years. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1534-1539.
Kommentar: Plasmapherese
41. Pengo V, Biasiolo A, Marson P, De Silvestro G, Agostini C, Livi U. Immunosuppressive treatment in a heart transplantation candidate with antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol* 1996; 15(5):504-507.
Kommentar: Fallbericht (n=1), Plasmapherese
42. Sammaritano LR. Update: Antiphospholipid antibodies. *J Clin Rheumatol* 1997; 3(5):270-278.
Kommentar: Übersichtsarbeit
43. Scharrer I, Grossmann R. Erworbene Hemmkörperphämophilie. *Anaesthesist* 2000; 49(1):34-42.
Kommentar: Übersicht
44. Scharrer I. Das Antiphospholipid Syndrom Vortrag auf dem 44. Hamburger Symposium über Blutgerinnung und klinische Hämostaseologie (in Druck nach Angaben der Verfasserin). 2001.
Kommentar: Übersicht
45. Takeshita Y, Turumi Y, Touma S, Takagi N. Successful delivery in a pregnant woman with lupus anticoagulant positive systemic lupus erythematosus treated with double filtration plasmapheresis. *Ther Apher* 2001; 5(1):22-24.
Kommentar: Fallbericht, Plasmapherese
46. van der Leij JN, Vissner GH, Bink-Boelkers MT, et al. Successful outcome of pregnancy after treatment of maternal anti-Ro (SSA) antibodies with immunosuppressive therapy and plasmapheresis. *Prenat Diagn* 1994; 14:1003.
Kommentar: Plasmapherese, Immunsuppression

Einzelauswertungen zum Antiphospholipid-Syndrom

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Hashimoto H, Tsuda H, Kanai Y et al.: Selective removal of anti-DNA and anticardiolipin antibodies by adsorbent plasmapheresis using dextran sulfate columns in patients with systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol 1991; 18: 545-551 |
| Studientyp nach Durchsicht | Retrospektive Auswertung einer Fallserie, eine Kasuistik mit Schwangerschaftsverlauf |
| Fragestellung/ Indikation | Einfluss einer Immunadsorption (IA) mittels Dextransulfat (Kanegafuchi Chemical Industries) auf die Konzentration von anti-DNA und/oder Anticardiolipin bei Pat. mit syst. Lupus erythematosus (SLE). |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 7 Patienten (5 Frauen, Alter 30-67 J.) mit SLE, davon eine Pat. in 18. SSW |
| Intervention | 4 x IA mittels Dextransulfat in 2 Wochen (n=4) bzw. 4 Wochen (n=2). Plasmavolumen 2.500 ml, Fluss 80 ml/Min., peripherer Venenzugang, Antikoagulation mit Heparin. Zusätzlich Prednison (5-30 mg/Tag) |
| Vergleichsintervention | Keine Kontrollen |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Beeinflussung der Antikörper-Konzentrationen und Symptomatik (unmittelbar) nach sowie 1 und 3 Monate nach IA |
| Follow up | 3 Monate nach Behandlungsende |
| Drop Outs | entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | entfällt |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III Beurteilt werden Laborparameter, sowie unstrukturierte klinische Daten |
| Ergebnisse | Senkung der Antikörper in allen 6 Fällen ("i.a. parallel zu klin. Besserung"), anti-DNA-AK aber nicht "normalisiert". Kein Rebound-Phänomen (unter Steroiden) während der Nachbeobachtung. Exanthem (3/6), Gelenkschmerzen (4/6), Fieber (1/6) ab Behandlungsende (a.B.) nicht nachweisbar. Proteinurie/Zylindrurie (1/6) a.B. verschwunden/gebessert. Pleuritis (2/6) und Hypokomplementämie (1/6) erst nach Erhöhung der Steroiddosis 1 und 3 Monate a.B. verschwunden/gebessert. Pneumonitis (1/6) unverändert. <u>Kasuistik:</u> 34-j. Pat. in 18.SSW der 4. Schwangerschaft, zuvor - unter Prednison 5-10 mg/Tag - 3 Fehlgeburten (16.-24. SSW). 25 x IA ein- oder zweimal/Woche zw. 18. und 34. SSW, zusätzl. Aspirin 80 mg/Tag, PDN 5 mg/Tag. AK-Anstieg während 23. SSW? PDN 30 mg/Tag--AK-"Normalisierung". 34. SSW Sektio wg. IUGR und Asphyxie, 1600 g, Apgar 8. |
| Fazit der Verfasser | IA könnte Behandlungsstrategie bei Pat. mit Antiphospholipid-AK und mit rez. Thrombosen und rez. Aborten und bei Pat. mit SLE und Anti-DNA- und/oder Antiphospholipid-AK werden. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Ob die Immunadsorption zusätzlich zur etablierten Therapie mit Aspirin und Steroiden die Symptomatik bei Pat. mit SLE und anti-DNA-AK und/oder Antiphospholipid-AK verbessern und Fehl-/Totgeburten bei betroffenen Frauen zu verhindern imstande ist, kann mit dieser Studie nicht valide beurteilt werden. |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Hashimoto H, Yano T, Kawanishi T et al.: Outcome of collagen vascular diseases by treatment with plasmapheresis. Therapeutic Apheresis 1998; 2: 268-272 |
| Studientyp nach Durchsicht | Retrospektive Auswertung einer Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Einfluss einer Immunadsorption (IA) mittels Dextransulfat (Kanegafuchi Chemical Industries) oder einer Doppelfiltrations-Plasmapherese (DF-PP) auf die Symptomatik und auf die Konzentration von anti-DNA-AK und Antiphospholipid-AK bei Pat. mit syst. Lupus erythematodes (SLE). |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | U.a.: 18 (lt. Abstract und Tabellen im Text: n=20) Frauen mit SLE und Antiphospholipid-AK, darunter 6 Schwangere. 14 nicht schwangere Frauen: Thrombozytopenie (n=8), Exanthem (n=8), ZNS-Beteiligung (n=5), rez. Aborte (n=6), Nierenfunktionsstörung (n=3), Fingerulcera (n=2), Lungeninfarkt und "Thrombophlebitis" (n=1). |
| Intervention | IA mittels Dextransulfat (n=11 einschl. aller Schwangeren) oder Doppelfiltrations-Plasmapherese (n=7). Nicht-Schwangere (n=14): 1-2x alle 1-2 Wochen, für die Dauer von 1 Monat bis 10 Jahren. Zahl der IA/DF-PP: 3 - 198. Zusätzlich Prednison (10-100 mg/Tag). Schwangere (n=6): IA-Beginn zw. 8. und 18. SSW, 8-26 x IA, 1-2x pro Woche, zusätzlich Steroide 10 mg/Tag bei 5 Pat., 5-30-7,5 mg/Tag bei einer Pat. |
| Vergleichsintervention | Keine Kontrollen |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Beeinflussung der Symptomatik und der Antikörper-Konzentrationen |
| Follow up | ? 1 Monat bis 10 Jahren |
| Drop Outs | entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Vergleich vor/nach PP mittels gepaarten t-Tests |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | <u>Nicht-Schwangere (n=14):</u> Klinische Besserung ("improved") betr. Thrombozytopenie (7/8 "signifikant höherer Anstieg" der Thrombozytenzahl), Exanthem (6/8), ZNS-Beteiligung (5/5), Nierenfunktionsstörung (2/3), Lungeninfarkt und "Thrombophlebitis" (1/1). <u>Schwangere (n=6):</u> Sektio bei 5/6, Zangengeburt bei 1/6. Geburtsgewichte zw. 656 g und 3.590 g. Senkung der bei 3/6 erhöhten Lupus-AK und Antikardiolipin-AK. |
| Fazit der Verfasser | IA wird als Behandlungstrategie bei Pat. mit SLE und Antiphospholipid-AK erachtet. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Ob die Immunadsorption zusätzlich zur etablierten Therapie mit Aspirin und Steroiden die Symptomatik bei Pat. mit SLE und anti-DNA-AK und/oder Antiphospholipid-AK verbessern und Fehl-/Totgeburten bei betroffenen Frauen zu verhindern imstande ist, kann mit dieser Studie nicht valide beurteilt werden. |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Kanai Y, Yamazaki,Y, Kimura K et al: Therapeutic plasmapheresis for the treatment of pregnant systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid antibodies. Lupus 1998; 7 (Suppl. 1): 114 (Abstract) |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallbeschreibungen (offene prospektive „Studie“ ?) |
| Fragestellung/ Indikation | Kann die Immunadsorptionsbehandlung mittels Dextranulfat (Selesorb, Kaneka) Fehl-/Totgeburten bei Schwangeren mit systemischem Lupus erythematosus (SLE) und Antiphospholipid-Antikörpern (APA) verhindern, die bereits Fehl-/Totgeburt(en) erlitten hatten. |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 10 Schwangere mit SLE und APA (Antikardiolipin-Antikörper und/oder Lupusantikoagulanz), bei denen die Kriterien der American Rheumatism Association erfüllt waren. Bei 8/10 war es bereits zu Fehl-/Totgeburt(en) gekommen. |
| Intervention | IA wöchentlich oder alle 2 Wochen für die Dauer der Schwangerschaft. Behandlung von jeweils 1.000 –1.500 ml Plasma. |
| Vergleichsintervention | Keine Kontrollgruppe |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | „Erfolgreiche Entbindung“ / Lebendgeburten |
| Follow up | Keine Angaben |
| Drop Outs | Keine Angaben |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Keine Angaben |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III (II c) |
| Ergebnisse | Lebendgeburten bei 8/10 Patientinnen, bei einer der 8 Patientinnen zweimal „erfolgreiche Entbindung“. Keine Verschlimmerung des SLE während der Schwangerschaft, keine Verschlimmerung bei 6/10 „nach Entbindung“. Keine sonstigen ernsthaften Nebenwirkungen. |
| Fazit der Verfasser | Die Immunadsorptionsbehandlung mittels Selesorb war sicher. Durch die Behandlung konnten Fehl- /Totgeburten vermieden werden bei Patientinnen, die bereits rezidivierende Fehlgeburten erlitten hatten. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Im Abstract finden sich keine näheren Angaben zur Aktivität des SLE und keine Angaben zu Vorbehandlungen während der früheren mit Fehl-/Totgeburten beendeten Schwangerschaften oder zur eventuellen Begleitmedikation während der Immunadsorptionsbehandlung. Immunadsorption mit Selesorb kann möglicherweise die Rate von Fehl-/Totgeburten bei Frauen mit SLE und Antiphospholipid-AK senken, bei denen es bereits zu Fehl-/Totgeburten gekommen ist. Eine grundsätzliche/zuverlässige Aussage ist nicht möglich. |

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Nakamura Y, Yoshida K, Itoh S et al.: Immunoabsorption plasmapheresis as a treatment for pregnancy complicated by systemic lupus erythematoses with positive antiphospholipid antibodies. Am J Reproduct Immunol 1999; 41: 307-311 |
| Studientyp nach Durchsicht | Retrospektive Auswertung einer unkontrollierten Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Einfluss einer Immunadsorption (IA) mittels Dextransulfat (Selesorb; Kane-gafuchi Chemical Industries) auf den Schwangerschaftsverlauf (bzw.. die Rate von Fehl-/Totgeburten) und die Antiphospholipid-AK-Konzentration bei Frauen mit syst. Lupus erythematoses (SLE) und Antiphospholipid-Antikörpern |
| Beschreibung des Untersuchungs-kollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 7 Patientinnen (bzw. 8 Schwangerschaften) mit SLE und Antiphospholipid-Antikörpern (Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-AK): 5/7 zuvor Fehlgeburt oder Totgeburt, 3/5 rez. Fehlgeburten, nur 1/7 Lebendgeburt (vorzeitige Sektio wg. IUGR und drohender Asphyxie, Kindstod am 1. Tag). |
| Intervention | IA mittels Dextransulfat wöchentlich 8. - 18. SSW Beh. Plasmavolumen 1.500 ml, Fluss 80 ml/Min., peripherer Venenzugang, Antikoagulation mit Nafamostat. Zusätzlich: Aspirin (81 mg/Tag) und Prednison (5-15 mg/Tag) |
| Vergleichsintervention | Keine Kontrollen |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Schwangerschaftskomplikationen (Fehlgeburt, Totgeburt) |
| Follow up | entfällt |
| Drop Outs | entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | entfällt |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | <III (Fallsammlung) |
| Ergebnisse | 7/8 Schwangerschaften: Lebendgeburten (650 - 3590 g), in allen Fällen Sektio (26.-36. SSW) wg. IUGR, Oligohydramnion, Asphyxie oder Proteinurie d.M. 1/8 Schwangerschaften: Fehlgeburt 24. SSW LE-AK in allen Fällen reduziert, in 2/8 unzureichend (1 Totgeburt, 1 Zunahme der SLE-Akt.). Anticardiolipin-IgG-AK keine signif. Änderung, an β 2-Glycoprotein bindende aCL bei 3/5 (?) gesenkt. |
| Fazit der Verfasser | IA verbessert Schwangerschafts-Outcome bei Frauen mit SLE und Antiphospholipid-AK, ohne dass die Steroiddosis erhöht werden muss. Aspirin sollte zur Verhütung von Frühaborten verordnet werden, IA sollte vor 12. SSW eingeleitet werden. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | In dieser Studie ist die strenge Definition des primären oder sekundären Antiphospholipid-Syndroms nicht nachvollziehbar erfüllt, insbesondere fehlt der Hinweis auf Thrombosen bei den Patientinnen. Die Immunadsorption wurde zusätzlich zu etablierten Therapie mit Aspirin und Steroiden angewendet. Eine valide Beurteilung der Wirksamkeit der Immunadsorption auf den Schwangerschaftsverlauf ist mit dieser Studie nicht möglich. |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Speiser P, Pabinger I, Derfler K: Successful treatment of a patient with severe antiphospholipid antibody syndrome with Ig-immunoadsorption during pregnancy. Zitiert in: Knöbl P, Derfler K: Immunologisch bedingte hämatologische und hämostaseologische Erkrankungen. Indikationen für die Immunadsorption? In: Brunkhorst R, Koch K-M, Koll R (Hrsg.): Klinische Immunadsorption. Eine aktuelle Standortbestimmung. Wissenschaftl. Verlagsanstalt mbH, Stuttgart 2000, 53-67 |
| Studientyp nach Durchsicht | Kasuistik |
| Fragestellung/ Indikation | Kann durch Immunadsorption mittels Ig-Therasorb eine bei Antiphospholipid-Syndrom während der Gravidität aufgetretene autoimmunhämolytische Anämie beherrscht werden und ist hierunter Austragen der Schwangerschaft möglich? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 1 Pat. mit Antiphospholipid-Syndrom, die aufgrund einer massiven Exazerbation des Autoimmungeschehens bereits 2 Fehlgeburten erlitten hatte und bei der während der aktuellen Schwangerschaft trotz Steroidtherapie eine ausgeprägte autoimmunhämolytische Anämie aufgetreten war. |
| Intervention | IA mittels Ig-Therasorb |
| Vergleichsintervention | entfällt |
| Verblindung | entfällt |
| Randomisation | entfällt |
| Outcomes | Beherrschen der autoimmunhämolytischen Anämie, Austragen der Schwangerschaft |
| Follow up | Keine Angaben |
| Drop Outs | entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | entfällt |
| Statistische Auswertung | entfällt |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | Kasuistik |
| Ergebnisse | Unter regelmäßiger IgG-Immunadsorption konnte die autoimmunhämolytische Anämie "kontrolliert" werden. Die Schwangerschaft wurde mittels Sektio in der 33. SSW beendet, Mutter und Kind waren wohlauf. |
| Fazit der Verfasser | Durch (zusätzliche) IA mittels Ig-Thersorb konnte Exazerbation eines Autoimmungeschehens bei AP-Syndrom beherrscht werden, auch war nach 2 Fehlgeburten Austragen einer Schwangerschaft bis zur 33. SSW möglich, Mutter und Kind sind wohlauf. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Eine valide Beurteilung der Immunadsorption ist mit diesem Fallbericht nicht möglich. |

32.17. Rheumatoide Arthritis

Übersicht

| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
|---|---|
| verschickt zur 50. Sitzung | Balint JP, Jr. Immune modulation associated with extracorporeal immunoadsorption treatments utilizing protein A/silica columns. <i>Artif Organs</i> 1996; 20(8):906-913 |
| verschickt zur 50. Sitzung | Caldwell J, Gendreau RM, Furst D, Wiesenhutter C, Quagliata F, Spindler J et al. A pilot study using a staph protein A column (Prosorba) to treat refractory rheumatoid arthritis. <i>J Rheumatol</i> 1999; 26(8):1657-1662 |
| verschickt zur 50. Sitzung | Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis [see comments]. <i>Arthritis Rheum</i> 1995; 38(6):727-735 |
| verschickt zur 50. Sitzung | Furst D, Felson D, Thoren G, Gendreau RM. Immunoabsorption for the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a randomized trial. <i>Prosorba Trial Investigators. Ther Apher</i> 2000; 4(5):363-373 |
| verschickt zur 50. Sitzung | Matic G, Bosch T, Ramlow W. Background and indications for protein A-based extracorporeal immunoadsorption. <i>Ther Apher</i> 2001; 5(5):394-403 |
| verschickt zur 50. Sitzung | Ramlow W, Keysser M, Winkler RE, et al. Successful Ig-Apheresis in refractory rheumatoid arthritis. <i>Bol Soc Bras Hematol Hemot</i> 1998; 20:163 |
| verschickt zur 50. Sitzung | Wiesenhutter CW, Irish BL, Bertram JH. Treatment of patients with refractory rheumatoid arthritis with extracorporeal protein A immunoadsorption columns: a pilot trial. <i>J Rheumatol</i> 1994; 21(5):804-812 |
| verschickt zur 51. Sitzung | E. H. Sasso, Y. He, C. Merrill, and D. T. Furst. Prosorba Treatment of Rheumatoid Arthritis (RA) Induces Plasma Antistaphylococcal Protein A (SPA) Activity Earlier in Responders than Nonresponders. <i>Arthritis Rheum</i> 43 (Suppl):290-1344, 2000 |
| verschickt zur 51. Sitzung | E. H. Sasso, C. Merrill, and D. T. Furst. Is Release of Staphylococcal Protein A (SPA) during Immunoadsorption Therapy of Rheumatoid Arthritis Related to Clinical Response? <i>Arthritis Rheum</i> 43 (Suppl):290-1343, 2000 |
| verschickt zur 51. Sitzung | E. H. Sasso, C. Merrill, and T. E. Furst. Immunoglobulin binding properties of the Prosorba immunoadsorption column in treatment of rheumatoid arthritis. <i>Ther Apher</i> 5 (2):84-91, 2001 |
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| verschickt zur 51. Sitzung | CCOHTA (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment): Extracorporeal Immunoadsorption Treatment for Rheumatoid Arthritis Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie „Symptom Gelenkschwellung - Primärärztliches Problemmanagement und Überweisungsindikationen“ (Immunoadsorption nicht erwähnt) Leitlinie der Dt. Ges. f. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, (A. Kübler, J. Mühling: Leitlinien für die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Springer Verlag Berlin Heidelberg 1998), (Immunoadsorption nicht erwähnt) keine weiteren deutschen Leitlinien zur Therapie der Rheumatoiden Arthritis American College of Rheumatology: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. <i>Arthritis Rheum</i> 2002; 46(2):328-346. (nicht Evidenz-basiert) - begrenzte Empfehlung |
| c) Gutachten und Stellungnahmen | |
| Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt: | |
| verschickt zur 46. Sitzung | Bundesverband Deutscher Rheumatologen e.V., Dr. Edelmann |
| verschickt zur 46. Sitzung | Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Prof. Burmester: Deutsche Rheuma-Liga Saar e.V. |

| | |
|----------------------------|---|
| verschickt zur 46. Sitzung | Prof. Vetter, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn |
| verschickt zur 46. Sitzung | Bundesverband Medizintechnologie e.V. Berlin |
| verschickt zur 47. Sitzung | Grundsatzstellungnahme des MDK in Hessen "Extrakorporale Immunadsorption bei rheumatoider Arthritis" im Auftrag des AOK Bundesverbandes, Februar 2000 |
| verschickt zur 55. Sitzung | Fresenius HemoCare, Hr. Hepper, Fr. Nesphital, Oberursel |
| verschickt zur 55. Sitzung | Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Herr Prof. Burmester, Berlin |

Kommentierte Literaturliste zur rheumatoiden Arthritis

1. ProSORBA column for rheumatoid arthritis. *Med Lett Drugs Ther* 1999; 41(1058):69-70.
Kommentar: Übersichtsarbeit
2. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2):328-346.
Kommentar: Leitlinie des ACR (American College of Rheumatology)
3. Akizawa T. Adsorbent: A determinant for the future development of therapeutic apheresis. *Ther Apher* 1998; 2(1):1-2.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese
4. Albers JM, Kuper HH, van Riel PL, Prevoo ML, 't-Hof MA, van Gestel AM et al. Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease. *Rheumatology Oxford* 1999; 38(5):423-430.
Kommentar: Sozioökonomie
5. Antoni CE, Kavanaugh A, Manger B, et al. Responses to infliximab therapy in the Attract trial assess with the Disease Activity Score (DAS): clinical response measure by DAS at 102 weeks correlates with arrest of radiologic progression and shows higher response rate than ACR 20 criteria. *Ann Rheum Dis* 2001.
Kommentar: Medikamentöse Therapie (Infliximab) bei Rheumatoider Arthritis
6. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3):315-324.
Kommentar: ACR-Kriterien
7. Balint JP, Jones FR. Evidence for Proteolytic Cleavage of Covalently Bound Protein A from a Silica Based Extracorporeal Immunoabsorbent and Lack of Relationship to Treatment Effects. *Transfus Sci* 1995; 16(1):85-94.
Kommentar: Kommentar zur Wirkungsweise der ProSORBA-Säule
8. Balint JP, Jr. Immune modulation associated with extracorporeal immunoabsorption treatments utilizing protein A/silica columns. *Artif Organs* 1996; 20(8):906-913.
Kommentar: Methode, Pathophysiologie und Fallserie, siehe Einzelauswertung
9. Bambauer R, Jutzler GA. [Use of large-bore catheters in the internal jugular vein as an access for acute hemodialysis (author's transl)] Erfahrungen mit grossvolumigen Verweilkathetern in der V. jugularis interna als Zugang für akute Hämodialysen. *Klin Wochenschr* 1982; 60(6):285-292.
Kommentar: Verfahrenstechnisches
10. Bambauer R, Inniger R, Pirrung KJ, Schiel R, Dahlem R. Complications and side effects associated with large-bore catheters in the subclavian and internal jugular veins. *Artif Organs* 1994; 18(4):318-321.
Kommentar: Verfahrenstechnisches, Nebenwirkungen
11. Bazhenov AN. [Hemosorption combined with plasmapheresis in rheumatoid arthritis patients]. *Vrach Delo* 1990;(2):32-34.
Kommentar: Fallserie (n=36), Plasmapherese
12. Bertram JH, Jones FR, Balint-JP J. Protein A immunoabsorption. *Immunother* 1990; 6:211-227.
Kommentar: Übersicht
13. Blanchette VS, McCombie NE, Rock G. Factors that influence lymphocyte yields in lymphocytapheresis. *Transfusion* 1985; 25(3):242-245.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie und möglichen Rolle der Apherese
14. Bohan A, Stracner J. Long-term maintenance apheresis in rheumatoid arthritis. *plasma ther transfus technol* 1984; 5(3):349-351.
Kommentar: Plasmapherese
15. Bonagura VR, Pernis B, Agostino N, Ilowite NT, Hatam L, Wedgwood JF. The major rheumatoid factor cross-reactive idiotype in rheumatic disease. *Int Rev Immunol* 1989; 5(2):139-151.
Kommentar: Übersicht zur Pathophysiologie
16. Braun N, Bosch T. Immunoabsorption, current status and future developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9(9):2017-2038.
Kommentar: narrative Übersichtsarbeit
17. BVMed. Die Therapeutische Apherese - der Einsatz innovativer extrakorporaler Therapieverfahren. 2001.
Kommentar: Informationsblatt des BVMed
18. Calabrese LH. Therapy of systemic vasculitis. *Neurol Clin* 1997; 15(4):973-991.
Kommentar: Übersichtsarbeit

19. Caldwell J, Gendreau RM, Furst D, Wiesenhutter C, Quagliata F, Spindler J et al. A pilot study using a staph protein A column (Prosorba) to treat refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26(8):1657-1662.
Kommentar: Einarmige Pilotstudie, siehe Einzelauswertung
20. CCOHTA Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Extracorporeal Immunoadsorption Treatment for Rheumatoid Arthritis. *Issues in Emerging Health Technologies* 28, 2002.
Kommentar: Kurz-HTA, siehe ausführliche Kommentierung
21. Clark WF, Rock GA, Buskard N, Shumak KH, LeBlond P, Anderson D et al. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 1999; 131(6):453-462.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Plasmapherese
22. Crockard AD, Thompson JM, Malhotra R, McNeill TA. Increased expression of C1q receptors on neutrophils from inflammatory joint fluids. *Immunol Lett* 1993; 36(2):195-201.
Kommentar: Pathophysiologie
23. Cypress Bioscience Inc. Innovative Treatment for Rheumatoid Arthritis - Prosorba. 2000.
Kommentar: Hersteller-Informationsschrift
24. Cypress Bioscience Inc. Innovative Treatment for Rheumatoid Arthritis - Prosorba - Herstellerinfo. 2001.
Kommentar: Hersteller-Informationsschrift
25. Dall'Amico R, Zulian F, Montini G, Andretta B, Murer L, Rossetti F et al. Applications of extracorporeal photochemotherapy in "non-oncological" diseases. *Int J Artif Organs* 1993; 16 Suppl 5:168-172.
Kommentar: Übersichtsarbeit
26. Decker JL. Apheresis and rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1983; 98(5 Pt 1):666-667.
Kommentar: Übersicht
27. Deisenhofer J, Epp O, Sinning I, Michel H. Crystallographic refinement at 2.3 Å resolution and refined model of the photosynthetic reaction centre from *Rhodospseudomonas viridis*. *J Mol Biol* 1995; 246(3):429-457.
Kommentar: Grundlagenforschung Proteine
28. DG Rheumatologie. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit der extrakorporalen Immunadsorption. *Z Rheumatol* 2002; 61(3):344-348.
Kommentar: Empfehlungen
29. Dwosh IL, Giles AR, Ford PM, Pater JL, Anastassiades TP. Plasmapheresis therapy in rheumatoid arthritis. A controlled, double-blind, crossover trial. *N Engl J Med* 1983; 308(19):1124-1129.
Kommentar: Wichtige sham-Apherese-kontrollierte Studie (Plasmapherese)
30. Eberhardt KB, Fex E. Functional impairment and disability in early rheumatoid arthritis --development over 5 years. *J Rheumatol* 1995; 22(6):1037-1042.
Kommentar: Zum Krankheitsbild
31. Edwards JC, Cambridge G, Abrahams VM. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? *Immunology* 1999; 97(2):188-196.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
32. Eshleman JR, Silberstein LE. The development of selective plasmapheresis as a means for specific therapeutic intervention. *Transfusion* 1991; 31(2):96-98.
Kommentar: Übersicht, Methodisches
33. Federal drug administration center for devices and radiologic health, Section E. Guidance for industry on the clinical development of drugs, devices, and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis. 1999.
Kommentar: FDA-Richtlinien
34. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis [see comments]. *Arthritis Rheum* 1995; 38(6):727-735.
Kommentar: ACR-Kriterien
35. Felson DT, LaValley MP, Baldassare AR, Block JA, Caldwell JR, Cannon GW et al. The Prosorba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42(10):2153-2159.
Kommentar: RCT, siehe Einzelauswertung
36. Fex E, Larsson BM, Nived K, Eberhardt K. Effect of rheumatoid arthritis on work status and social and leisure time activities in patients followed 8 years from onset. *J Rheumatol* 1998; 25(1):44-50.
Kommentar: Sozioökonomie
37. Fresenius HemoCare. Therapie der refraktären Rheumatoiden Arthritis Folienvortrag. 2001.
Kommentar: Hersteller-Information

38. Fresenius HemoCare. ProSORba; Patienten-Information. 2001.
Kommentar: Hersteller-Information
39. Fu C, Yu Y, Chen C. A novel immunoabsorbent for rheumatoid arthritis therapy--preparation and efficacy evaluation. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2000; 28(5):409-414.
Kommentar: Übersichtsarbeit
40. Fu CX, Chen CZ, Yu YT, Shao XH. Heat-aggregated human IgG as immunosorbent for rheumatoid arthritis. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1998; 26(4):367-375.
Kommentar: Übersichtsarbeit
41. Furst DE, Felson D, Gendreau RM. Patients with Severe Rheumatoid Arthritis Responding to Treatment Respond again on Retreatment (ACR Poster Session F). 11-11-1998.
Ref Type: Generic
Kommentar: Poster
42. Furst D, Felson D, Thoren G, Gendreau RM. Immunoabsorption for the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a randomized trial. ProSORba Trial Investigators. *Ther Apher* 2000; 4(5):363-373.
Kommentar: RCT, zusätzliche Auswertung der Studie von Felson 1999, siehe Einzelauswertung
43. Gabriel SE, Coyle D, Moreland LW. A clinical and economic review of disease-modifying antirheumatic drugs. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(7):715-728.
Kommentar: Gesundheitsökonomie
44. Gendreau RM. A randomized double-blind sham -controlled trial of the ProSORba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Ther Apher* 2001; 5(2):79-83.
Kommentar: zusätzliche Auswertung und Darstellung der RCT von Felson 1999
45. Giles AR, Dwosh IL, Ford PM, Pater JL, Anastassiades TP. A controlled trial of plasma exchange in rheumatoid arthritis. *J Clin Apheresis* 1984; 2(1):119-126.
Kommentar: Studie, Plasmaaustausch
46. Goodyear CS, et al. Evidence of a Novel Immunomodulatory Mechanism of Action of ProSORba Therapy: Release of Staphylococcal Protein a Induces Vh Region Targeted Apoptotic Death of B Lymphocytes (ACR Abstract 1462). 2001.
Ref Type: Generic
Kommentar: Kongressabstract
47. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998; 27 Suppl 1:S18-S24.
Kommentar: Übersicht zum Krankheitsbild
48. Griffiths RI, Slurzberg JE. Cost-effectiveness of ProSORba column therapy for rheumatoid arthritis: a framework for analysis. *Ther Apher* 2001; 5(2):105-110.
Kommentar: Gesundheitsökonomie: Entwurf eines Schemas für eine Kosten-Effektivitäts-Analyse der ProSORba-Säule-Immunoabsorption bei Rheumatoider Arthritis
49. Grivet V, Carli M, MacDonald F, Cancelli M, Pristera G. Plasmapheresis. An additional treatment of psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 146:130-131.
Kommentar: Übersicht: PP bei Psoriasis -Arthritis
50. Guillevin L. Therapeutic plasma exchange: Definite indications and rescue therapy in rheumatic diseases. *plasma ther transfus technol* 1986; 7(4):533-539.
Kommentar: Kommentar (Plasmaaustausch)
51. Gurland HJ, Samtleben W. [Clinical application and the technical procedure of plasmapheresis]. *Internist (Berl)* 1983; 24(1):14-26.
Kommentar: Methodisches, Plasmapherese
52. Hamblin TJ. Apheresis in rheumatoid arthritis. *Int J Artif Organs* 1984; 7(4):229-230.
Kommentar: Übersicht
53. Hansen RM, Csuka ME, McCarty DJ, Saryan LA. Gold induced aplastic anemia. Complete response to corticosteroids, plasmapheresis, and N-acetylcysteine infusion. *J Rheumatol* 1985; 12(4):794-797.
Kommentar: Fallbericht
54. Harper L, Cockwell P, Howie AJ, Michael J, Richards NT, Savage CO et al. Focal segmental necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis. *QJM* 1997; 90(2):125-132.
Kommentar: Einzelfallberichte (n=10)
55. Hehmke B, Salzsieder E, Matic GB, Winkler RE, Tiess M, Ramlow W. Immunoabsorption of immunoglobulins alters intracytoplasmic type 1 and type 2 T cell cytokine production in patients with refractory autoimmune diseases. *Ther Apher* 2000; 4(4):296-302.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie

56. Hidaka T, Suzuki K. Efficacy of filtration leukocytapheresis on rheumatoid arthritis with vasculitis. *Ther Apher* 1997; 1(3):212-214.
Kommentar: Leukapherese
57. Hidaka T, Suzuki K. The mechanism of the efficiency of leukocytapheresis on rheumatoid arthritis. *Ther Apher* 1997; 1(3):215-218.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie
58. Hidaka T, Suzuki K, Matsuki Y, Takamizawa-Matsumoto M, Kataharada K, Ishizuka T et al. Filtration leukocytapheresis therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42(3):431-437.
Kommentar: RCT (Leukapherese)
59. Hidaka T, Suzuki K, Matsuki Y, Takamizawa-Matsumoto M, Okada M, Ishizuka T et al. Changes in CD4+ T lymphocyte subsets in circulating blood and synovial fluid following filtration leukocytapheresis therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ther Apher* 1999; 3(2):178-185.
Kommentar: Experimentelle Arbeit
60. Hidaka T, Suzuki K, Kawakami M, et al. Dynamic changes in cytokine levels in serum and synovial fluid following filtration leukocytapheresis therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Apheresis* 2001; 16(2):74-81.
Kommentar: Pathophysiologie
61. Hughes LB, Moreland LW. New therapeutic approaches to the management of rheumatoid arthritis. *Bi-Drugs* 2001; 15(6):379-393.
Kommentar: Übersichtsarbeit zu therapeutischen Optionen
62. Illei GG, Klippel JH. Apheresis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26(1):63-73, viii.
Kommentar: Übersicht
63. Ingnas M. Comparison of mechanisms of interaction between protein A from *Staphylococcus aureus* and human monoclonal IgG, IgA and IgM in relation to the classical FC gamma and the alternative F(ab)₂ epsilon protein A interactions. *Scand J Immunol* 1981; 13(4):343-352.
Kommentar: Zur Methode (Protein A-Immunsorption)
64. Jiang Y, Genant HK, Watt I, Cobby M, Bresnihan B, Aitchison R et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum* 2000; 43(5):1001-1009.
Kommentar: RCT (Interleukin-Antagonisten)
65. Johnson PM, Smalley HB. Idiotypic interactions between rheumatoid factors and other antibodies. *Scand J Rheumatol Suppl* 1988; 75:93-96.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
66. Jones JV. Apheresis in rheumatic diseases. *Dialysis Transpl* 1985; 14(4):204-212.
Kommentar: Übersichtsarbeit
67. Kalinin NN, Petrov MM, Petrova VJ. [Therapeutic plasmapheresis using a cell separator]. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1989; 116(2):177-182.
Kommentar: Methodisches
68. Kalinin NN. [Methods of plasmapheresis using blood fractionation devices]. *Sov Med* 1989;(8):40-45.
Kommentar: Methodisches
69. Karras JG, Wang Z, Huo L, Howard RG, Frank DA, Rothstein TL. Signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) is constitutively activated in normal, self-renewing B-1 cells but only inducibly expressed in conventional B lymphocytes [see comments]. *J Exp Med* 1997; 185(6):1035-1042.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
70. Kashiwagi N, Hirata I, Kasukawa R. A role for granulocyte and monocyte apheresis in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Apher* 1998; 2(2):134-141.
Kommentar: Übersichtsarbeit
71. Katsume C, Abe Y, Horiuchi T, Matsubara S, Ueno M, Matsugane T et al. Cryogel studies for the optimization of cryofiltration (CF) therapy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 29:463-467.
Kommentar: Übersicht
72. Kawamura A, Yonekawa M, Takahashi M, Meguro J, Yanagida N, Kurauchi N et al. Reduction of EDA(+) fibronectin and its clinical importance on cryofiltration. *Int J Artif Organs* 1994; 17(10):559-564.
Kommentar: Kryofiltration
73. Kfoury Baz EM, Mahfouz RA, Masri AF. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with rheumatoid arthritis treated by plasmapheresis. *Ther Apher* 1999; 3(4):314-316.
Kommentar: Fallbericht, Nebenwirkungen und Krankheitsassoziation zu TTP

74. Klein HG, Balow JE, Dau PC, Hamburger MI, Leitman SF, Pineda AA et al. Clinical applications of therapeutic apheresis. Report of the Clinical Applications Committee, American Society for Apheresis. *J Clin Apheresis* 1986; 3(1):i-92.
Kommentar: Konsensusbericht ASFA
75. Klinkmann H. The prospects of apheresis in the 21st century by new adsorption technologies. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(S 6):97-98.
Kommentar: Kommentar
76. Klippel JH. Apheresis. Biotechnology and the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1984; 27(10):1081-1085.
Kommentar: Methodisches
77. Kobelt G, Eberhardt K, Jonsson L, Jonsson B. Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis Rheum* 1999; 42(2):347-356.
Kommentar: Ökonomische Analyse
78. Koo AP. Therapeutic apheresis in autoimmune and rheumatic diseases. *J Clin Apheresis* 2000; 15(1-2):18-27.
Kommentar: Übersicht
79. Kruger K, Schattenkirchner M. [Pathogenetically oriented therapy approaches in the treatment of chronic polyarthritis]. *Internist (Berl)* 1989; 30(10):656-663.
Kommentar: Übersicht
80. Kunkel JF, Sarode R, Verba M, Yomtovian R. Heparin-induced coagulopathy associated with staphylococcal protein A immunoadsorption treatment columns: an in vitro and in vivo analysis. *Transfusion* 2000; 40(6):697-701.
Kommentar: Nebenwirkungen
81. Kyogoku M, Kasukawa R. Clinical and basic studies on the G-1 column, a new extracorporeal therapeutic device effective in controlling rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 1998; 47 Suppl 3:S166-S176.
Kommentar: Übersichtsarbeit
82. Lacki JK. Management of the patient with severe refractory rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2000; 13:425-435.
Kommentar: Übersichtsarbeit zu therapeutischen Optionen bei RA
83. Lacki L. [Management in bleedings in children with hemophilia] Postepowanie w krwawieniach u dzieci z hemofilia. *Pol Tyg Lek* 1967; 22(45):1725-1727.
Kommentar: Artikel in Polnisch
84. Lazarus HM, Cohen SB, Clegg DO, Menitove JE, Sorin SB, Hinkle S et al. Selective in vivo removal of rheumatoid factor by an extracorporeal treatment device in rheumatoid arthritis patients. *Transfusion* 1991; 31(2):122-128.
Kommentar: Phase-II-Studie (n=61) zur Immunadsorption, einarmig, Wirksamkeitsbeurteilung nicht Ziel der Studie
85. Lewis EJ. Plasmapheresis in collagen vascular diseases. *Ther Apher* 1999; 3(2):172-177.
Kommentar: Übersichtsarbeit
86. Liebert A, Quietzsch D, Zimmermann S. [Immunomodulation with apheresis technics]. *Allerg Immunol (Leipz)* 1986; 32(1):5-18.
Kommentar: Übersicht
87. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1594-1602.
Kommentar: Übersichtsarbeit zu TNF-alpha-Inhibitoren
88. Liu JD, Zhang C, Li WS, Lun LD. Double filtration plasmapheresis for the treatment of rheumatoid arthritis: a study of 21 cases. *Artif Organs* 1997; 21(2):96-98.
Kommentar: Fallserie
89. Luqmani R, Gordon C, Bacon P. Clinical pharmacology and modification of autoimmunity and inflammation in rheumatoid disease. *Drugs* 1994; 47(2):259-285.
Kommentar: Übersichtsarbeit
90. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354(9194):1932-1939.
Kommentar: Studie zu TNF-alpha

91. Malawista SE, Trock D, Edelson RL. Photopheresis for rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 636:217-226.
Kommentar: Studie zur Photopherese (n=7)
92. Malawista SE, Trock DH, Edelson RL. Treatment of rheumatoid arthritis by extracorporeal photochemotherapy. A pilot study. *Arthritis Rheum* 1991; 34(6):646-654.
Kommentar: Studie zur Photopherese (n=7)
93. Malberg K, Henning V, Kastner P. Bestimmung C1Q-bindender Immunkomplexe in der Serum von Patienten mit rheumatoid-Arthritis (RA) oder systemischem Lupus erythematodes (SLE). *Allergologie* 1993; 16(6):238-242.
Kommentar: Übersicht, keine klinischen Ergebnisse berichtet, Plasmapherese
94. Malchesky PS, Smith JW, Kayashima K, Asanuma Y, Nose Y. Membrane plasmapheresis with cryofiltration in rheumatoid arthritis. *Cleve Clin Q* 1983; 50(1):11-18.
Kommentar: Übersicht
95. Malchesky PS, Smith JW, Koo A, Clough J, Skibinski C, Beck GJ et al. Uncontrolled trial of cryofiltration in rheumatoid arthritis. *J Clin Apheresis* 1988; 4(4):158-165.
Kommentar: Unkontrollierte Studie (n=19)
96. Mangalam AK, Aggarwal A, Naik S. Mechanism of action of disease modifying anti-rheumatic agent, gold sodium thiomalate (GSTM). *Int Immunopharmacol* 2001; 1(6):1165-1172.
Kommentar: Übersicht
97. Matic G, Bosch T, Ramlow W. Background and indications for protein A-based extracorporeal immunoadsorption. *Ther Apher* 2001; 5(5):394-403.
Kommentar: Übersicht
98. Matic G, Winkler RE, Tiess M, Ramlow W. Selective apheresis - Time for a change. *Int J Artif Organs* 2001; 24(1):4-7.
Kommentar: Editorial
99. Matic G, Prophet H, Winkler RE, et al. Extracorporeal elimination of the rheumatoid factor (RF) by immunoadsorption (IA): Rebound and the immunological memory. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 24(2):173.
Kommentar: Experimentelle Studie zum Rebound nach Immunadsorption
100. Mau W, Bornmann M, Weber H, Weidemann HF, Hecker H, Raspe HH. Prediction of permanent work disability in a follow-up study of early rheumatoid arthritis: results of a tree structured analysis using RECPAM. *Br J Rheumatol* 1996; 35(7):652-659.
Kommentar: 0263-7103
101. Mazurov VI, Tiurin VP, Seriakov AP, Novozhilova AP. [The use of plasmapheresis in the combined treatment of rheumatoid arthritis]. *Voen Med Zh* 2000; 321(9):33-7, 96.
Kommentar: Artikel in Russisch
102. McLeod BC. Introduction to the third special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apheresis* 2000; 15(1-2):1-5.
Kommentar: Übersichtsarbeit zu klinischen Indikationen der Apherese
103. MDK in Hessen. Gutachten: Extrakorporale Immunadsorption bei rheumatoider Arthritis. 2000.
Kommentar: MDK-Grundsatz-Gutachten
104. Merkesdahl S, Ruof J, Mittendorf T, Mau W, Zeidler H. Gesundheitsökonomische Forschung im Bereich der chronischen Polyarthritis. *Z Rheumatol* 2002; 61:21-29.
Kommentar: Gesundheitsökonomie, Übersicht
105. Mikhailova NA, Mazneva LM, Konovalov GA, Demidova TV, Kulakov GP. [Comparative evaluation of the effectiveness of plasmapheresis and lymphocytoplasmaferesis in the combined treatment of rheumatoid arthritis]. *Ter Arkh* 1986; 58(8):105-111.
Kommentar: Methodenvergleich, Artikel in Russisch
106. Mikhailova NA, Konovalov GA, Mazneva LM, Denisov AI, Demidova TV. [Cascade use of plasmapheresis and plasma filtration in the treatment of rheumatoid arthritis]. *Ter Arkh* 1987; 59(6):67-70.
Kommentar: Einzelfallberichte, Artikel in Russisch
107. Moreland LW, Schiff MH, Scott W. Etanercept in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):478-486.
Kommentar: RCT zu Etanercept
108. Nagashima M, Yoshino S, Tanaka H, Yoshida N, Kashiwagi N, Saniabadi AR. Granulocyte and monocyte apheresis suppresses symptoms of rheumatoid arthritis: a pilot study. *Rheumatol Int* 1998; 18(3):113-118.
Kommentar: Leukapherese

109. Niwa T, Nomura T, Ozawa Y, Maeda K, Shibata M, Yamada K et al. Therapeutic application of phenylalanine immunoadsorbent with on-line regeneration. *Artif Organs* 1987; 11(6):486-490.
Kommentar: Studie zum Verfahren der Phenylalanin-Säulen-Apherese, keine Wirksamkeitsbeurteilung
110. Noskov SM, Kozlov GS. [Practical aspects of the use of plasmapheresis in rheumatoid arthritis]. *Revmatologija (Mosk)* 1990;(4):59-61.
Kommentar: Methodisches
111. Ogawa H, Matsumoto Y. The efficacy of plasmapheresis or leukocytapheresis for articular and extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ther Apher* 1997; 1(4):330-335.
Kommentar: Übersichtsarbeit
112. Ohara M, Saniabadi AR, Kokuma S, Hirata I, Adachi M, Agishi T et al. Granulocytapheresis in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Artif Organs* 1997; 21(9):989-994.
Kommentar: Fallserie
113. Orlandini GC, Margaria R. Evaluation of the efficiency of a new hollow fiber plasmapheresis filter. *Int J Artif Organs* 1983; 6 Suppl 1:103-106.
Kommentar: Methodisches
114. OTA - US Congress Office of Technology Assessment. The Safety, Efficacy, and Cost Effectiveness of Therapeutic Apheresis. Banta H, editor. 23-6-1983. Washington. Health Technology Case Study 23.
Kommentar: Plasmapherese
115. Paulus HE, Egger MJ, Ward JR, Williams HJ. Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on the findings in patients treated with placebo. The Cooperative Systematic Studies of Rheumatic Diseases Group [see comments]. *Arthritis Rheum* 1990; 33(4):477-484.
Kommentar: Outcome-Parameter bei Rheumatoider Arthritis (Paulus-Kriterien)
116. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24(10):1308-1315.
Kommentar: Studie zu Kriterien für Remission bei RA
117. Pincus T, Callahan LF. Rheumatology function tests: grip strength, walking time, button test and questionnaires document and predict longterm morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19(7):1051-1057.
Kommentar: Studie zu Funktionstest bei RA
118. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994; 120(1):26-34.
Kommentar: Kohortenstudie zur Mortalität bei Rheumatoider Arthritis
119. Pincus T. The underestimated long term medical and economic consequences of rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995; 50 Suppl 1:1-14.
Kommentar: Ökonomie
120. Pisetsky DS, St Clair EW. Progress in the treatment of rheumatoid arthritis. *JAMA* 2001; 286(22):2787-2790.
Kommentar: Übersicht zu neuen Therapien bei Rheumatoider Arthritis
121. Polozhentsev SD, Tulupov AN, Gurevich KI, Krovzubov EF. [Effect of therapeutic plasmapheresis on rheological properties of blood in patients with rheumatoid arthritis]. *Klin Med (Mosk)* 1991; 69(6):77-80.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie und möglichen Rolle der Plasmapherese
122. Prashker MJ, Meenan RF. The total costs of drug therapy for rheumatoid arthritis. A model based on costs of drug, monitoring, and toxicity [see comments]. *Arthritis Rheum* 1995; 38(3):318-325.
Kommentar: Ökonomische Studie
123. Prevoo ML, 't-Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis [see comments]. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1):44-48.
Kommentar: Studie zu Krankheits-Aktivitäts-Scores bei Rheumatoider Arthritis. Comment in: *Arthritis Rheum* 1998 May;41(5):942-5
124. Ramlow W, Keysser M, Winkler RE, et al. Successful Ig-Apherese in refractory rheumatoid arthritis. *Bol Soc Bras Hematol Hemot* 1998; 20:163.
Kommentar: Fallbericht, siehe Einzelauswertung
125. Raspe H. [Rheumatism epidemiology in Europe] Rheumaepidemiologie in Europa. *Soz Praventivmed* 1992; 37(4):168-178.
Kommentar: Übersicht zur Epidemiologie

126. Roben PW, Salem AN, Silverman GJ. VH3 family antibodies bind domain D of staphylococcal protein A. *J Immunol* 1995; 154(12):6437-6445.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
127. Saito A, Takagi T. [Precipitation plasmapheresis and its automated system]. *Nippon Rinsho* 1991; 49 Suppl:612-617.
Kommentar: Methodisches
128. Salaffi F, Peroni M, Ferraccioli GF. Discriminating ability of composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a comparison of the Chronic Arthritis Systemic Index, Disease Activity Score and Thompson's articular index. *Rheumatology Oxford* 2000; 39(1):90-96.
Kommentar: Zu Krankheits-Aktivitäts-Scores bei RA
129. Sany J. Immunological treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8 Suppl 5:81-88.
Kommentar: Übersicht zur RA-Therapie
130. Sasso EH, Merrill C, Furst TE. Immunoglobulin binding properties of the ProSORBA immunoadsorption column in treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Apher* 2001; 5(2):84-91.
Kommentar: Methodencharakteristika
131. Sato H, Yamagata Y, Kidaka T. Studies on Quantitative Levels of Complement Activation Induced by Immobilized and Soluble Forms of Protein A: Relevance to Extracorporeal Immunoadsorption. *Transfus Sci* 1991; 12:299-305.
Kommentar: Zur Pathophysiologie und Technik
132. Sawa N, Ubara Y, Hara S, Hideyuki K, Tagami T, Yokoyama K et al. [A case of rheumatoid arthritis with bucillamine-induced myasthenia gravis treated by immunoadsorption therapy]. *Ryumachi* 1999; 39(1):33-38.
Kommentar: Einzelfallbericht
133. Schmitt E, Klinkmann H. [Review. The status of plasmapheresis and apheresis]. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1986; 113(3):291-309.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese
134. Schneider M. [Plasma- and lymphapheresis in autoimmune diseases]. *Z Rheumatol* 1996; 55(2):90-104.
Kommentar: Übersichtsarbeit
135. Schneider M, Gaubitz M, Perniok A. Immunoadsorption in systemic connective tissue diseases and primary vasculitis. *Ther Apher* 1997; 1(2):117-120.
Kommentar: Übersichtsarbeit
136. Sewell KL. Immunotherapy and other novel therapies, including biologic response modifiers, apheresis, and dietary modifications. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5(3):293-298.
Kommentar: experimentelle Arbeit
137. Shimizu M, Tsuda H, Sanaka T, Ide K. Present status of therapeutic apheresis in Japan: survey report. (Survey Subcommittee, Scientific Committee, Japanese Society for Apheresis). *Ther Apher* 1998; 2(3):172-181.
Kommentar: Übersichtsarbeit
138. Shiozawa K, Shiokawa Y. [Blood cleaning therapy in the treatment of rheumatoid arthritis]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1986; 75(3):322-326.
Kommentar: Übersicht
139. Shoenfeld Y, Ferrone S, Bombardieri S. New aspects in the treatment of immunomediated diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9(6):663-673.
Kommentar: Übersichtsarbeit
140. Silverman GJ, Nayak JV, Warnatz K, Hajjar FF, Cary S, Tighe H et al. The dual phases of the response to neonatal exposure to a VH family-restricted staphylococcal B cell superantigen. *J Immunol* 1998; 161(10):5720-5732.
Kommentar: Experimentelle Studie
141. Siuniakova EV, Borisova AM, Martynov AI, Pinegin BV, Podobin NP, Tverskoi KA. [The immunomodulating action of extracorporeal treatment methods and the late effect from their use in patients with rheumatoid arthritis]. *Ter Arkh* 1992; 64(5):51-53.
Kommentar: Übersichtsarbeit
142. Snyder-HW J, Ernst NR, Grosmaire LS, Balint JP, Yoshida LH, Jones FR. Selective removal of antigen-complexed IgG from cat plasma by adsorption onto a protein A-silica matrix. *J Immunol Methods* 1987; 101(2):209-217.
Kommentar: Zur Technik
143. Snyder-HW J, Balint-JP J, Jones FR. Modulation of immunity in patients with autoimmune disease and cancer treated by extracorporeal immunoadsorption with PROSORBA columns. *Semin Hematol* 1989; 26(2)

- Suppl 1):31-41.
Kommentar: Übersichtsarbeit
144. Snyder-HW J, Seawell BW, Cochran SK, Balint-JP J, Jones FR. Specificity of antibody responses affected by extracorporeal immunoabsorption of plasma over columns of protein A silica. *J Clin Apheresis* 1992; 7(3):110-118.
Kommentar: Experimentelle Arbeit, keine klinischen Outcomes
145. Sokka T, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *J Rheumatol* 1999; 26(8):1681-1685.
Kommentar: Sozioökonomie bei RA
146. Srivastava R, Vishwakarma GK, Tyagi S, Shukla RP, Das S, Bhandari RS. Plasmapheresis therapy in rheumatoid arthritis in Indian patients. *J Assoc Physicians India* 1987; 35(2):133-135.
Kommentar: Übersicht, Länderbericht
147. Strand V. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Cornerstone* 1999; 2(2):38-50.
Kommentar: Übersichtsarbeit
148. Suzuki S, Sakamoto S, Koide M, Kobayashi H, Matsuo M, Shimano C et al. Effective anticoagulation by argatroban during immunoabsorption therapy for malignant rheumatoid arthritis with a high polymorphonuclear leukocyte elastase level. *Thromb Res* 1995; 80(1):93-98.
Kommentar: Methodisches
149. Symmons DP. Mortality in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27 Suppl 1:44-54.
Kommentar: Zur Epidemiologie
150. Takahashi K, Yoshinoya S, Yoshizawa H, Miyamoto T. Extracorporeal hydrophobic amino acid adsorbent therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1987; 6(4):553-563.
Kommentar: Methodisches
151. Talybov FI, Dubrovina NA, Kalinin NN, Petrova VI, Movshev BE. [Comparative assessment of various programs of plasmapheresis in the combined treatment of patients with rheumatoid arthritis]. *Klin Med (Mosk)* 1992; 70(2):51-54.
Kommentar: Studie zur Plasmapherese (n=92)
152. Talybov FI, Kubantseva IV, Zherebtsov LA, Dubrovina NA, Kalinin NN, Petrova VI. [Plasmapheresis in the combined treatment of rheumatoid arthritis, complicated with anemia and blood coagulation disorders]. *Klin Med (Mosk)* 1993; 71(5):48-50.
Kommentar: Übersichtsarbeit
153. Tani T, Hanasawa K, Endo Y, Abe H, Numa K, Kodama M. Theoretical background of effect mechanism by extracorporeal immunomodulation. *Ther Apher* 1997; 1(3):219-223.
Kommentar: Pathophysiologie
154. Thiele B. Biologische Wirksamkeit von Protein A. Literaturübersicht und Stellungnahme. 23-2-1999.
Ref Type: Generic
Kommentar: Zur Technik, Übersicht
155. Trotta F, Padovan M. [Trends in the treatment of rheumatic diseases]. *Recenti Prog Med* 1999; 90(10):510-514.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Artikel in Italienisch
156. Trusov VV, Bazhenov VN, Odnopozov II. [The effect of plasmapheresis on the function of the calcium-regulating systems in patients with rheumatoid arthritis]. *Ter Arkh* 1991; 63(5):90-93.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie und möglichen Rolle der Plasmapherese
157. Trusov VV, Bazhenov AN, Stoliarov DD, Odnopozov II. [The joint use of hemosorption and plasmapheresis in the combined treatment of rheumatoid arthritis patients]. *Ter Arkh* 1999; 71(5):22-25.
Kommentar: Artikel in Russisch
158. Tsuda H, Yokoyama M, Hashimoto H, Hirose S. [Plasmapheresis for patients with RA]. *Nippon Rinsho* 1992; 50(3):543-546.
Kommentar: Übersichtsarbeit
159. Tsuda H, Hirose S. [Blood purification therapy of rheumatoid arthritis]. *Nippon Rinsho* 1992; 50 Suppl:323-324.
Kommentar: Übersichtsarbeit
160. Ueki Y, Yamasaki S, Kanamoto Y, Kawazu T, Yano M, Matsumoto K et al. Evaluation of filtration leucocytapheresis for use in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(2):165-171.
Kommentar: Leukapherese, 25 Pat., keine Kontrollgruppe
161. Uhlen M, Guss B, Nilsson B, Gatenbeck S, Philipson L, Lindberg M. Complete sequence of the staphylococcal gene encoding protein A. A gene evolved through multiple duplications. *J Biol Chem* 1984;

- 259(3):1695-1702.
Kommentar: Experimentelle Studie
162. van der Heijde DM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996; 10(3):435-453.
Kommentar: Zur Röntgendiagnostik bei Rheumatoider Arthritis
163. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41(10):1845-1850.
Kommentar: Zur Validierung eines Messinstruments bei RA
164. van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL, Boers M, Haagsma CJ, Rich B et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol* 1999; 26(3):705-711.
Kommentar: Zur Validität verschiedener Messinstrumente bei RA
165. van Jaarsveld CH, Jacobs JW, Schrijvers AJ, Albada-Kuipers GA, Hofman DM, Bijlsma JW. Effects of rheumatoid arthritis on employment and social participation during the first years of disease in The Netherlands. *Br J Rheumatol* 1998; 37(8):848-853.
Kommentar: Sozioökonomie
166. van Riel PL. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:128-131.
Kommentar: Zu Messinstrumenten bei Rheumatoider Arthritis
167. Vandenbroucke JP, Hazevoet HM, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective followup. *J Rheumatol* 1984; 11(2):158-161.
Kommentar: Zur Epidemiologie der RA
168. Villaverde V, Balsa A, Cantalejo M, et al. Activity incidences in rheumatoid arthritis. 1900.
Kommentar: Zu Messinstrumenten bei RA
169. Vischer TL. [Immunomodulation in the treatment of rheumatoid arthritis]. *Ther Umsch* 1986; 43(2):144-147.
Kommentar: Übersicht
170. Vitali C, Sciuto M, Bombardieri S. Immunotherapy in rheumatoid arthritis: a review. *Int J Artif Organs* 1993; 16 Suppl 5:196-200.
Kommentar: Übersichtsarbeit
171. Wallace DJ, Klinenberg JR, Goldfinger D. Plasmapheresis for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1983; 309(16):986-987.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese
172. Wallace DJ, Medici MA, Nichols S, Klinenberg JR, Bick M, Gatti R et al. Plasmapheresis versus lymphoplasmapheresis in rheumatoid arthritis: immunologic comparisons and literature review. *J Clin Apheresis* 1984; 2(2):184-189.
Kommentar: klin. Studie (Plasmapherese und Laukapherese)
173. Wallace DJ. How Proserba apheresis came to be used for rheumatoid arthritis: a personal historical perspective. *Ther Apher* 2001; 5(2):76-78.
Kommentar: Übersichtsarbeit
174. Wehr A. Therapierefraktäre Rheumatoide Arthritis. *Z Rheumatologie - Beilage* 2000; 59(7).
Kommentar: Übersichtsarbeit
175. Welcker M, Helmke K. Therapie immunologisch bedingter Glomerulonephritiden mittels kombinierter Immunadsorption und ivlg-Therapie. *Immun Infekt* 1995; 23(4):140-141.
Kommentar: Fallbeschreibung (7 SLE, 3 andere)
176. Wiesenhutter CW, Irish BL, Bertram JH. Treatment of patients with refractory rheumatoid arthritis with extracorporeal protein A immunoabsorption columns: a pilot trial. *J Rheumatol* 1994; 21(5):804-812.
Kommentar: Pilotstudie, siehe Einzelauswertung
177. Wilder RL. Treatment of the patient with rheumatoid arthritis refractory to standard therapy. *JAMA* 1988; 259(16):2446-2449.
Kommentar: Übersichtsarbeit
178. Winkelstein A, Starz TW, Agarwal A. Efficacy of combined therapy with plasmapheresis and immunosuppressants in rheumatoid vasculitis. *J Rheumatol* 1984; 11(2):162-166.
Kommentar: Klin.. Studie, Plasmapherese (n=8)
179. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J Rheumatol* 1990; 17(8):994-1002.
Kommentar: Prospektive Fallserie

180. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(4):481-494.
Kommentar: Epidemiologie
181. Wolfe F. The epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; 9(4):619-632.
Kommentar: Zur Versorgungsepidemiologie
182. Wolfe F, Sharp J. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(9):1571-1582.
Kommentar: Zum radiologischen Krankheitsverlauf bei RA
183. Wolfe F, Pincus T, O'Dell J. Evaluation and documentation of rheumatoid arthritis disease status in the clinic: which variables best predict change in therapy. *J Rheumatol* 2001; 28(7):1712-1717.
Kommentar: Zu Messinstrumenten bei RA
184. Wright V. Treatment of severe rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292(6518):431-432.
Kommentar: Übersichtsarbeit
185. Yamaji K, Tsuda H, Hashimoto H. Current topics on cytopheresis technologies. *Ther Apher* 2001; 5(4):287-292.
Kommentar: Übersicht
186. Yarboro C. Apheresis in rheumatoid arthritis. *plasma ther transfus technol* 1986; 7(3):265-269.
Kommentar: Plasmapherese
187. Yelin E, Wanke LA. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum* 1999; 42(6):1209-1218.
Kommentar: Ökonomische Analyse
188. Yonekawa M, Tanaka M, Kukita K, et al. Selective adsorbent of EDA (+) fibronectin. *Jap J Art Organ* 1999; 28(1):118-122.
Kommentar: Artikel in Japanisch
189. Yunus MB. Investigational therapy in rheumatoid arthritis: a critical review. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 17(3):163-184.
Kommentar: Übersichtsarbeit
190. Zink A, Listing J. Der Beitrag zur Kerndokumentation zur Beurteilung der Versorgungsqualität in der ambulanten Versorgung. *Akt Rheumatol* 1997; 22(S):27-32.
Kommentar: zur Versorgungsepidemiologie
191. Zink A, Mau W, Schneider M. Epidemiologische und sozialmedizinische Aspekte entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. *Internist* 2001; 42(2):211-221.
Kommentar: Zur Epidemiologie

Einzelauswertungen zur Rheumatoiden Arthritis

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Balint LP: Immune modulation associated with extracorporeal immunoadsorption treatments utilizing protein A/silica columns. <i>Artificial Organs</i> 1996; 20: 906-913 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Frage des Wirkmechanismus und der Wirksamkeit der Immunadsorption (IA) mittels Protein A (Prosorba®) bei Patienten mit aktiver und therapieresistenter rheumatoider Arthritis |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 6 Patienten mit aktiver RA, die auf mindestens 2 Basistherapeutika (DMARD) nicht angesprochen haben. |
| Intervention | IA 15 mal innerhalb von 3 Monaten (behandeltes Plasmavolumen 1-2 Liter) |
| Vergleichsintervention | Keine Kontrollen |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Verbesserung um 20% bzw. 50% im Vergleich zum Ausgangswert in 4 der 6 folgenden ACR-Kriterien (preliminary definition of response): 1.) Zahl der schmerzhaften Gelenke und 2.) Zahl der geschwollenen Gelenke 3.) Morgensteifigkeit 4.) BSG 5.) Patienteneinschätzung der Schmerzintensität 6.) Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Patienten oder behandelnden Arzt |
| Follow up | Keine Angaben |
| Drop Outs | Nein |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Keine Angaben |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | 4/6 Patienten „schienen“ auf die IA anzusprechen: ACR-50: 1 Patient nach der 15. IA, 1 Patient nach der 9. IA, 1 Patient nach 5 Monaten nach der 15. IA ACR-20: 1 Pat. nach der 15. IA |
| Fazit der Verfasser | Wirkmechanismus noch nicht geklärt (Hypothese: CIC aus IgG AG/AK und aus antiidiotypischen IgG/IgG- antiidiotypischen Antikörpern) |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Kasuistiken ohne strukturierte Auswertung. Eine valide Bewertung der Wirksamkeit ist mit dieser Studie nicht möglich. |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Caldwell J, Gendreau RM, Furst D: A pilot study using a Staph protein A column (Prosorba®) to treat refractory rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1999; 26: 1657-1662 |
| Studientyp nach Durchsicht | Offene prospektive Pilotstudie |
| Fragestellung/ Indikation | Frage der Sicherheit und Wirksamkeit der Immunadsorption mittels Protein A (Prosorba®) bei Patienten mit schwerer, therapierefraktärer rheumatoider Arthritis |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 15 Patienten (aus 3 Zentren) mit RA (seit 3,6 - 26 J.) gemäß ACR-Kriterien im Funktionsstadium II oder III, die auf mindestens 2 Basistherapeutika (DMARD) nicht angesprochen hatten. 11 Frauen, 4 Männer; Alter 29-63 Jahre (50,4±9,93). <i>Einschlusskriterien:</i> ≥6 schmerzhafte und ≥3 geschwollene Gelenke, Dauer der Morgensteifigkeit mindestens 60 Min., BSG >28 mm/Stunde, positiver Rheumafaktor. <i>Ausschlusskriterien:</i> Keine adäquate Antikoagulation möglich, ACE-Hemmer, Alter <8 J., Funktionsstadium I oder IV. |
| Intervention | IA (beh. Plasmavolumen 1250±250 ml, Fluss 10-20 ml/Min.) einmal pro Woche über 12 Wochen, jeweils Vorbehandlung mit Diphenhydramin 25 mg und Paracetamol 650 mg. "Erlaubt" waren NSAR und ggf. Gabe einer während der letzten 30 Tage vor Studienbeginn unveränderten Prednison dosis (max. 7,5 mg/Tag). |
| Vergleichsintervention | Keine Kontrollgruppe |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Kontrolle vor Behandlungsbeginn, binnen einer Woche nach 4., 8., und 12. Behandlung sowie 2, 4, 8 und 12 Wochen nach Behandlungsende: <u>Endpunkte:</u> Verbesserung um 20% oder 50% <u>4 (prim. EP)</u> , 8 und 12 Wochen nach Behandlungsende in 4/6 Variablen (Kriterien n. Paulus): Gelenkschmerzen (Score von 60 Gelenken), Gelenkschwellungen (58 Gelenke), Dauer der Morgensteifigkeit, BSG, Einschätzung der KH-Aktivität durch Pat. oder Arzt (Skala 1-5: >2 Stufen oder Stufe 1 → Stufe 0). Laborparameter (u.a. Blutbild, BSG, CRP, IgA, IgM, IgG, TPZ, aPTT, RF quant., C1q-Immunkomplexe, C3, C4, CH100, F'gen. |
| Follow up | 2, 4, 8 und 12 Wochen nach letzter Behandlung (s. Outcomes) |
| Drop Outs | Keine; 1 Pat. nur 10 x IA (Lingulapneumonie, nicht IA-bedingt) |
| Intention-To-Treat-Analyse | ITT (LOCF) zum Vergleich der Mittelwerte der Kontrollen nach 4, 5 und 6 Monaten (= 4,8 und 12 Wochen nach Behandlungsende) vs. Mittelwerte der Ausgangswerte |
| Statistische Auswertung | t-Test (Ausgangswert vs. folgende Kontrollen) |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | Formal: IIa |
| Ergebnisse | Veränderung der Kriterien nach Paulus (n.P.) <u>4 Wo. n. Behandlungsende:</u> Verbesserung bei 9/15 (50% n.P. bei 7/15, 20% bei 2/15) 8 Wo. n. Beh.: Verbesserung bei 10/15 (50% n.P. bei 9/15) 12 Wo. n. Beh.: Verbesserung bei 7/15 (50% n.P. bei 5/15) Nach 4, 8 und 12 Wo signif. Rückgang (ITT) der Zahl der schmerzhaften und der geschwollenen Gelenke, der durch Pat. und Arzt eingeschätzten KH-Aktivität und der BSG; Dauer der Morgensteifigkeit nicht signif. rückläufig. Nebenwirkungen: Jeweils nach IA Zunahme von Gelenkschmerzen (n=154) und Abgeschlagenheit (n=10) über 12-72 Std., Übelkeit/Erbrechen (n=11), Schmerzen (n=9), Fieber (n=7), Frösteln/Schüttelfrost (n=6), RR-Abfall (n=7), Kopfschmerzen (n=5), Durchfälle (n=4) u.a. |

| | |
|--|---|
| Fazit der Verfasser | Die Prosorba®-IA könnte hinsichtl. Sicherheit und Wirksamkeit eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit bei Pat. mit therapierefraktärer RA darstellen. Doppelblindstudie mit größerem Patientenkollektiv ist notwendig. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Es handelt sich um eine Pilotstudie mit geringer Patientenzahl und kurzer Nachbeobachtungsdauer. Die Ergebnisse dieser unkontrollierten Pilotstudie lassen bei vertretbaren unerwünschten Wirkungen nur bedingt Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Prosorba® -IA bei Pat. mit therapierefraktärer RA zu. Zur Wirksamkeitsbewertung ist in jedem Fall die Durchführung einer prospektiven, kontrollierten Studie mit einer längeren Nachbeobachtungszeit und größerer Patientenzahl notwendig. |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Felson DT, LaValley MP, Baldassare AR et al.: The Prosorba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, sham-controlled trial. <i>Arthritis & Rheumatism</i> 1999; 42: 2153-2159 |
| Studientyp nach Durchsicht | Randomisierte, doppelblinde, Scheinapherese-kontrollierte multizentrische Studie |
| Fragestellung/ Indikation | Frage der Sicherheit und Wirksamkeit der Immunadsorption (IA) mittels Protein A (Prosorba®) bei Patienten mit aktiver und therapierefraktärer rheumatoider Arthritis (RA) |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 91 Patienten (78% Frauen; Alter 53,0 ± 10,6 J.) mit RA gemäß ACR-Kriterien (seit im Mittel 15,5 ± 9,4 Jahren (1,7-50,6 J.), die auf eine Methotrexat-(MTX-) Therapie oder auf 2 der Second-line-Behandlungen mit Gold, Penicillamin, Azathioprin, Hydroxychloroquin oder Sulfasalazin nicht ausreichend angesprochen hatten (Zunahme der Symptomatik oder der Krankheitsaktivität oder gesicherte Unverträglichkeit). <i>Einschlusskriterien:</i> RA seit ≥12 Monaten. Funktionsstadium II oder III; ≥20/68 schmerzhafte und ≥10/66 geschwollene Gelenke; mindestens Grad 5 einer Skala (0-10) der durch Pat. und Arzt global eingeschätzten Krankheitsaktivität und der durch Pat. eingeschätzte Schmerzintensität; CRP ≥1,25fach erhöht. <i>Ausschlusskriterien:</i> Alter <18 J. Schlechter peripherer Venenzugang, Unvermögen der Einverständniserklärung, Schwangerschaft oder gebärfähiges Alter ohne Kontrazeption, IA kontraindiziert (frühere IA-Unverträglichkeit, Überempfindlichkeit auf Staphylokokkenprodukte), Gerinnungsstörung mit Möglichkeit einer Thrombosierung, ACE-Hemmer-Einnahme, schwere Begleiterkrankungen (Herzinsuffizienz, lebensbedrohliche Lungenerkrankung, HBV-Antigen positiv, Erhöhung von GOT oder AP auf ≥Zweifache als spez. Hinweis auf aktive Lebererkrankung, kurz zurückliegend Myokardinfarkt, größere Operation oder Malignom, Kreatinin auf 130% erhöht, Hämatokrit <27%, Hämoglobin <9g/dl, andere exp. Therapie während 30 Tagen vor Studienbeginn, Antikoagulation, HIV-Positivität, Alkohol- oder Medikamentenabusus. |
| Intervention | Auswaschperiode der Vormedikation (MTX und Sulfasalazin 30 Tage, andere 3 Monate). Ermittlung der Ausgangswerte als Mittelwerte von 3 in wöchentlichen Abständen erhobenen Befunden. IA wöchentlich über 12 Wochen. "Erlaubt" waren zusätzlich Prednison max. 10 mg/Tag und die bereits vor Studienbeginn eingenommenen NSAR; nicht erlaubt waren Dosisänderungen der NSAR oder "neue" NSAR. |
| Vergleichsintervention | Auswaschperiode der Vormedikation. Ausgangswerte als Mittelwerte von 3 in wöchentlichen Abständen erhobenen Befunden. Scheinapherese wöchentlich über 12 Wochen (Plasmaseparation, Plasma-Rückhalt für die Zeit der IA in Beutel) "Erlaubt" waren zusätzlich Prednison max. 10 mg/Tag und die bereits vor Studienbeginn eingenommenen NSAR; nicht erlaubt waren Dosisänderungen der NSAR oder "neue" NSAR. |
| Verblindung | Ja |
| Randomisation | Ja. Randomisierung in den meisten Zentren 1:1, in 2 Zentren im Verhältnis 2:1 Apherese/Scheinapherese . Insgesamt Randomisierungsverhältnis 1,11:1. |
| Outcomes | Primärer Outcome: Verbesserung (um mindestens 20%) im Vergleich zum Ausgangswert nach 19 und/oder 20 Wochen (ggf. Mittelwerte der 19. und 20. Woche) anhand der ACR Kriterien (preliminary definition of response): 1) Zahl der schmerzhaften Gelenke und 2) der geschwollenen Gelenke, Patienteneinschätzung 3) der Schmerzintensität, 4) der Krankheitsaktivität und 5) der Behinderung bei Aktivitäten des täglichen Lebens (mod. Health Assessment Questionnaire - HAQ), 6) Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den beh. Arzt, 7), CRP-Konzentration. |

| | |
|---|--|
| | Befragung hinsichtlich Nebenwirkungen bei jeder Vorstellung RR-Messungen während der Behandlungen, Blutentnahmen zu Beginn, nach 5 Wochen und anschließend alle 4 Wochen (Blutbild, Gerinnungsparameter, Nieren- und Leberfunktionswerte). |
| Follow up | 7-8 Wochen ab Behandlungsende (Gesamtbeobachtungszeit 19-20 Wochen) |
| Drop Outs | 14/47 in der Prosorba-Gruppe, 13/44 in der Scheinapherese-Gruppe. Drop Outs gewertet als Non-Responder. |
| Intention-To-Treat-Analyse | Ja |
| Statistische Auswertung | Aufgrund früherer (Pilot-)Studien war eine Zahl von 178 Patienten für den im 2-seitigen Test (Signifikanzniveau 0,05) mit einer Power von 90% zu führenden Nachweis eines 20%igen Unterschiedes zwischen Prosorba®-IA (Ansprechrate 35%) und Scheinapherese (Ansprechrate 15%) als ausreichend kalkuliert worden. Interimanalysen, deren jeweilige Bewertung durch einen unabhängigen Data Safety Monitoring Board (DSMB) und jeweilige Entscheidung des DSMB über die Fortführung der Studie waren vorgesehen. Bei Annahme eines (wahrscheinlich) frühen Studien-Stopps ergab die Kalkulation mittels des Triangulartests eine mittlere Probandenzahl von 130. Analyse der Interimsergebnisse erfolgte mittels Triangulartests. Vergleich der Ausgangswerte der beiden Gruppen mittels χ^2 - oder t-Test. Multiple logistische Regressionsanalyse (Klinische Verbesserung als abhängige Variable, Behandlung und Kofaktoren als unabhängige Variable) und Berechnung der p-Werte |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | I |
| Ergebnisse | Prosorba-Gruppe n=47 (85,4% Frauen; 38,3% im Funktionsstadium III, RF positiv bei 89,6%); Scheinapherese-Gruppe n=44 (60,5% Frauen, 50% im Funktionsstadium III, RF positiv bei 93%). Krankheitsdauer in der Scheinapherese-Gruppe (17,4 \pm 9,9 J.) höher als in der Prosorba-Gruppe (13,2 \pm 8,4 J.); p=0,02. 14/47 Drop Outs in der Prosorba-Gruppe (NW n=3, kein ausreichender Venenzugang n=2, keine Wirksamkeit n=7, vor 19./20. Woche "verloren" n=2). 13/44 Drop Outs in der Scheinapherese-Gruppe (NW n=4, davon 1 kateterbedingte Infektion, kein ausreichender Venenzugang n=2, keine Wirksamkeit n=4, vor 19./20. Woche "verloren" n=2, Schwangerschaft n=1). Die 2. Interimanalyse wurde vorgenommen, nachdem 91 Patienten die Studie beendet hatten. Aufgrund der folgenden ITT-Ergebnisse wurde die Studie durch Entscheidung des DSMB wegen erwiesener Wirksamkeit beendet: 16/47 (33,3%) der Prosorba-Gruppe vs. 4/44 (9,3%) der Scheinapherese-Gruppe erfuhren eine klinische Verbesserung gem. ACR-20-Kriterien (p=0,006). Eine spätere Überprüfung ergab, dass ein Patient irrtümlich trotz Zuordnung zur Verum-Gruppe mit Scheinapherese "behandelt" worden war. Nach "Umwidmung" zur Placebogruppe ergab die As-Treated-Analyse eine klinische Besserung bei 15/47 (31,9%) der Prosorba-Gruppe vs. 5/44 (11,4% der Placebo-Gruppe; p=0,019). Signifikant war die Verbesserung der Gelenkscores (mittlere Verbesserung der Zahl schmerzhafter Gelenke um 10,8 vs. 3,4, der Zahl geschwollener Gelenke um 5,17 vs. 2,45). |

| | |
|-----------------------------------|---|
| | <p>Die Parameter der Selbst- und der Fremdeinschätzung zeigten lediglich einen "Trend" zu Verbesserung. Die CRP-Konzentration fiel in der Verum-Gruppe um im Mittel 0,34 mg/dl, in der Placebo-Gruppe fand sich ein mittlerer Anstieg von 0,27 mg/dl.</p> <p>Das Ergebnis änderte sich nicht, wenn die für die Prosorba-Gruppe bessere Ausgangslage berücksichtigt wurde ($p=0,02$).</p> <p>Die Zahl der Responder nahm in der Verumgruppe von 5 (5. Wo.) auf 15 (19./20. Wo.) stetig zu, in der Placebogruppe lag sie zwischen 4 und 6.</p> <p>Bei Entscheidung des DSMB hatten 5 Pat. der Prosorba-Gruppe und 3 Pat. der Placebo-Gruppe die Behandlungsphase abgeschlossen, die Studie wurde verblindet beendet. Keiner dieser Patienten erfuhr eine Verbesserung. Auch die Einbeziehung dieser Ergebnisse in die Auswertung bezogen auf die Interimanalyse ($n=99$) hatte keinen Einfluss auf die Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,026$).</p> <p>Unerwünschte Wirkungen waren in beiden Gruppen häufig und traten vornehmlich (78%) nach der (Schein-)Behandlung resp. in den Behandlungsintervallen auf: Gelenkschmerzen (88% vs. 78%), Gelenkschwellungen, Abgeschlagenheit, RR-Abfall bei etwa einem Drittel beider Gruppen, HK-Abfall von im Mittel 43% auf 37%, Übelkeit, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Paraesthesien, Durchfälle, Schwindel, Blutergüsse, Halsschmerzen, Ödeme, Anämie. Schwere Nebenwirkungen traten bei 29/47 der Prosorba-Gruppe und bei 24/43 der Placebo-Gruppe auf, am häufigsten handelte es sich um Gelenkschmerzen und -schwellungen.</p> <p>Anfangs war zentraler Venenkatheter Bedingung, nach katheterbedingten Komplikationen bei 5/9 Patienten (alle Drop Outs) wurde bei den folgenden Patienten der extrakorporale Kreislauf über peripher venöse Zugänge aufrechterhalten.</p> |
| <p>Fazit der Verfasser</p> | <p>Die Prosorba-IA ist eine neue Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit hochaktiver und therapierefraktärer RA. Da bei den Studienpatienten eine höhere Krankheitsaktivität und ein höherer Behinderungsgrad bestanden (als z.B. in den Pilotstudien), sind Aussagen über die Wirksamkeit bei "typischeren" RA-Patienten schwierig. Weitere Untersuchungen zur Dauer der Wirksamkeit, zur notwendigen Frequenz weiterer Behandlungen und zur Beurteilung des Nutzen-Kosten-Verhältnisses sind notwendig, der Wirkmechanismus ist nicht geklärt.</p> |
| <p>Methodische Kritik</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Es handelt sich um ein hochselektiertes Patientenkollektiv mit therapierefraktärer Rheumatoider Arthritis. • Die Studie, in die ursprünglich die doppelte Patientenzahl eingeschlossen werden sollte, wurde aufgrund zweier Interims-Analysen, die nach Aussage der Autoren die klinische Wirksamkeit ausreichend dargestellt haben, vorzeitig beendet. • Die Abbruchkriterien (Daten des Triangulartests) sind in dieser Veröffentlichung nicht transparent dargestellt und daher nicht eindeutig nachvollziehbar. • Ein Patient mit klinischer Besserung wurde irrtümlich in der Behandlungsgruppe anstatt der Placebo-Gruppe ausgewertet: Die „Umwidmung“ dieses einen Patienten erhöhte den p-Wert (Vergleich der ACR-20-Verbesserung zwischen den Gruppen) um das Dreifache von 0,006 auf 0,019, die Berücksichtigung der ungleichen Verteilung von Einflussfaktoren in den Gruppen erhöhte den p-Wert weiter auf $p=0,03$. Bei einem p-Wert kleiner 0,05 geht man in der Regel davon aus, dass die bewertete Therapie signifikant besser wirkt als die Behandlung in der Kontrollgruppe. • Die Drop-Out-Rate von 30% insgesamt ist hoch. Die Zahl der Abbrüche aufgrund fehlender Wirksamkeit ist in der Therapiegruppe höher (7) als in der Kontrollgruppe (4). |

| | |
|------------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Als Outcome-Parameter wurde der Studie der ACR-20-Wert zugrundegelegt. Der ACR ist ein international akzeptierter Score, bei dem die Krankheitsaktivität anhand objektiver und subjektiver Parameter erhoben wird. • In kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von medizinischen Therapien bei rheumatoider Arthritis und auch in den Anforderungskatalogen der FDA (USA) wird eine Gesamtbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten (26 Wochen) als sinnvoll erachtet. Die Gesamtbeobachtungszeit betrug in dieser Studie 19-20 Wochen. • Keine Aussagen sind möglich zur Klientel, die möglicherweise besonders von der Behandlung profitieren könnte, und zum Nutzen (Beeinflussung der Progression bzw. der Funktionsbehinderung), zur Frequenz und zu den Risiken einer intermittierenden Langzeit-IA-Behandlung. • Die Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar |
| <p>Fazit der Auswertung</p> | <p>Diese zentrale Studie (Felson 1999) zur Immunapherese (Proisorba) bei therapierefraktärer aktiver Rheumatoider Arthritis entspricht in ihrem Design hohen Anforderungen (Schein-Apherese, statistische Auswertung). Im Rahmen dieser Studie wurde alle behandelten Patienten allerdings lediglich 19-20 Wochen und nur einzelne Responder bis zu 84 Wochen nachbeobachtet. Die im Vergleich zu Studien mit Basistherapeutika relativ kurze Beobachtungszeit des Gesamtkollektivs, einige durch Folgepublikationen entstandene Diskrepanzen und fehlende Dosisfindungsstudien begründen die Forderung, die Ergebnisse dieser einzigen randomisierten klinischen Studie mit der Proisorba-Therapie bei Rheumatoider Arthritis in zusätzlichen wissenschaftlichen Studien zu reproduzieren und zu ergänzen.</p> |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Furst D, Felson DT, Thoren G et al.: Immunoabsorption for the treatment of rheumatoid arthritis: Final results of a randomized trial. Therapeutic Apheresis 2000; 4: 363-373 |
| Studientyp nach Durchsicht | Randomisierte, doppelblinde, Scheinapherese-kontrollierte multizentrische Studie |
| Fragestellung/ Indikation | Sicherheit und Wirksamkeit der Immunadsorption (IA) mittels Protein A (Prosorba®) bei Patienten mit aktiver und therapierefraktärer rheumatoider Arthritis (RA) |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 99 Pat. mit gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie Felson 1999: Prosorba-Gruppe n=52 (82,4% Frauen; 38,3% im Funktionsstadium III, RF positiv bei 90%;). Scheinapherese-Gruppe n=47 (71,1% Frauen, 48,9% im Funktionsstadium III, RF positiv bei 94%). Keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung prognostischer Variablen zwischen den 2 Gruppen |
| Intervention | Wie Felson 1999 |
| Vergleichsintervention | Wie Felson 1999 |
| Verblindung | Ja |
| Randomisation | Wie Felson 1999 |
| Outcomes | Wie Felson 1999 Kontrollen der klinischen Parameter und Befragung hinsichtlich Nebenwirkungen bei jeder Vorstellung, Blutentnahmen (ca. 325 ml/24 Wo.; an 2 Zentren ca. 675 ml/24 Wo.) zu Beginn, nach 5 Wochen und anschließend alle 4 Wochen. |
| Follow up | 24 Wochen nach Beginn der Therapie (12 Wochen nach Behandlung) bei beiden Gruppen . Responder zusätzlich zunächst monatlich und später vierteljährlich für die Dauer eines zusätzlichen Jahres ("84 Wochen") |
| Drop Outs | 16/52 Drop Outs in der Prosorba-Gruppe (NW n=7, kein ausreichender Venenzugang n=2, keine Wirksamkeit n=5, "Protokollverletzung" n=1, freiwillig ausgeschieden n=1, vor 19./20. Woche "verloren" n=2. 15/47 Drop Outs in der Scheinapherese-Gruppe (NW n=5, kein ausreichender Venenzugang n=3, keine Wirksamkeit n=4, "Protokollverletzung" n=1, freiwillig ausgeschieden n=2) Drop outs nur in der Intent-To-treat-Analyse als Non-Responder gewertet. |
| Intention-To-Treat-Analyse | Ja |
| Statistische Auswertung | Vergleich der Behandlungsergebnisse zwischen beiden Studiengruppen mittels χ^2 und Fisher's exaktem Test. |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | I |
| Ergebnisse | Bei Entscheidung des DSMB zur Beendigung der Studie wegen erwiesener Wirksamkeit hatten 5 Pat. der Prosorba-Gruppe und 3 Pat. der Placebo-Gruppe die Behandlungsphase abgeschlossen, die Studie wurde verblindet beendet. Keiner dieser Patienten erfuhr eine Verbesserung. Auch die Einbeziehung dieser Ergebnisse in die Auswertung bezogen auf die Interimanalyse (n=99) hatte keinen Einfluss auf die Unterschiede zwischen den Gruppen. <u>Intent-To-Treat-Analyse:</u> ACR20: IA 15/52 (28,9%) vs. Schein-IA 5/47 (9,3%): p=0,027 im Fisher's exact Test (p=0,024 im χ^2 -Test). <u>Completer-Analyse (n=68: 36+32):</u> ACR20: IA 16/36 Pat. (41,7%) vs. Schein-IA 5/32 (15,6%): p=0,032 im Fisher's exact Test (p=0,019 im χ^2 -Test). In der Prosorba-Gruppe war die prozentuale Abnahme der Zahl schmerz- |

| | |
|-----------------------------------|--|
| | <p>hafter (im Mittel -67%) bzw. geschwollener Gelenke (i. M. -57%) ausgeprägter als die selbsteingeschätzte Abnahme der Schmerzintensität (-55%) und der globalen Krankheitsaktivität (-55%). Die selbsteingeschätzte ATL-Behinderung (HAQ) nahm um i. M. 28% bzw. 0,5 auf einer Skala 0-3 ab.</p> <p>Die Dauer des Ansprechens (ACR20 ohne zusätzliche DMARD oder IA) betrug im Mittel 37 Wochen ($\pm 5,3$ Wochen; Median 32 Wochen), bei einigen Patienten war Ansprechen auch noch nach 84 Wochen (geplantes Ende der Nachbeobachtung) nachweisbar.</p> <p>10 weitere Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Studienabbruchs noch in der (Schein-)Behandlungsphase (Prosorba n=4; Scheinapherese n=6): Nach Entblindung war Prosorba-IA freigestellt.</p> <p>Von den 109 Patienten (91+8+10) wurden 56 mit Prosorba-IA (565 von 672 möglichen Sitzungen - 84%) und 53 mit Scheinapherese (485 von 636 Sitzungen - 76%) behandelt. Die Ergebnisse wurden nur in die Analyse der unerwünschten Wirkungen miteinbezogen</p> <p>Unerwünschte Wirkungen waren in der Prosorba- und in der Scheinapherese-Gruppe vergleichbar häufig (1.561 bei 27,4% der Patienten vs. 1.359 bei 26,1% der Patienten), sie traten zu 22% während der (Schein-)Behandlungen auf: Gelenkschmerzen (82% vs. 70%), Gelenkschwellungen (52% vs. 45%), Abgeschlagenheit (55% vs. 43%), RR-Abfall 38% vs. 28%), Übelkeit (36% vs. 28%), Bauchschmerzen (30% vs. 23%), Flush (29% vs. 15%), Paraesthesien (25% vs. 23%), Kopfschmerzen (25% vs. 19%), Durchfälle (21% vs. 15%), Schwindel (23% vs. 34%), Blutergüsse (25% vs. 19%), Halsschmerzen (21% vs. 13%), Exantheme (21% vs. 8%), Ödeme (20% vs. 25%), RR-Anstieg (18% vs. 11%), generalisierte Schmerzen (18% vs. 17%) Anämie (14% vs. 15%), Frösteln/Schüttelfrost (18% vs. 13%). HK-Abfall innerhalb des Normbereichs in beiden Gruppen (Eisenmangel!), Abfall auf <9 g/dl bei 13 Patienten (o.w.D.) während der 12. Woche. Inadäquater Venenzugang bei 16/109 (15%) (9 ZVK, 7 peripherer Venenzugang).</p> <p>44 schwere Nebenwirkungen wurden beobachtet, 21 bei 12 Patienten der Prosorba-Gruppe und 23 bei 8 Patienten der Placebo-Gruppe (davon 21mal Abgeschlagenheit bei 7 vs. 12 Patienten). 17 Nebenwirkungen führten zur stat. Aufnahme (8 Pat. vs. 6 Pat.): Infektionen (3 vs. 2 Pat.), 6 thromboembolische Komplikationen (3 vs. 3 Pat.), 5/9 zentralvenenkatheterbedingte Komplikationen (3 vs. 2 Pat.).</p> <p>2 Todesfälle in der Scheinapherese-Gruppe (Katheterinfektion während 2. Woche - Studienabbruch - Tod i.d. Sepsis 9 Monate später. Nekrotisierende Zellulitis in 19. Woche - Tod 7 Monate nach Studienbeginn nach Cholecystitis-Op.).</p> <p>Anfangs war zentraler Venenkatheter Bedingung, nach katheterbedingten Komplikationen bei 5/9 Patienten (alle Drop Outs) wurde bei den folgenden Patienten der extrakorporale Kreislauf über peripher venöse Zugänge aufrechterhalten.</p> |
| <p>Fazit der Verfasser</p> | <p>Die Sicherheit und klinische Wirksamkeit der IA mittels Protein A bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis sei nachgewiesen worden. Die Ansprechdauer sei möglicherweise noch länger als in der Studie beobachtet, da bei 5/15 der Verumgruppe auch noch am Ende der Nachbeobachtung eine Wirksamkeit zu verzeichnen war. Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen seien in beiden Studiengruppen vergleichbar, allerdings mit einem Trend zuungunsten der IA-Gruppe. Das Ausmaß der Wirksamkeit und das Nebenwirkungsspektrum seien erst nach Behandlung einer größeren Patientenzahl ausreichend beurteilbar.</p> <p>Der Wirkmechanismus bedürfe weiterer Forschungsaktivitäten. Aufgrund der kleinen Studienpopulation und der begrenzten Studiendauer seien</p> |

| | |
|--|--|
| | weitere Studien mit größeren Kollektiven notwendig, die der "heutigen" RA-Patientenpopulation (besser) entsprechen. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Die Veröffentlichung stellt die Ergebnisse der Auswertung der Felson 1999-Studie zusammen mit 8 weiteren Patienten, die nach dem Abbruch der Studie verblindet weiterverfolgt wurden, dar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Auswertung kam allerdings nicht mehr die logistische Regression, sondern der χ^2- und Fisher's exact Test ohne Berücksichtigung von Unterschieden in den Baseline-Variablen zur Anwendung. Dieser Unterschied ist aufgrund der vorher festgelegten Bedingungen und Kriterien der statistischen Auswertung nicht statthaft. • Es existieren weitere Diskrepanzen: In dieser Auswertung mit den 8 zusätzlichen Patienten gab es 5 Drop outs wegen fehlender Wirksamkeit im Vergleich zu 7 in der zahlenmäßig kleineren Felson 1999-Auswertung • Lediglich die Intent-To-Treat-Analyse, in die Patienten in dem ursprünglichen Therapiearm ausgewertet werden, und nicht die sogenannte Completer-Analyse, bei der nur diejenigen Patienten, die die Therapie abgeschlossen haben, berücksichtigt werden, kann zur Wirksamkeitsbeurteilung herangezogen werden. Bei der Intent-To-Treat-Analyse ist der p-Wert ungünstiger im Vergleich zur ursprünglichen Auswertung ($p=0,027$ im Vergleich zu $p=0,019$ in der Felson 1999-Auswertung). Ob die ursprüngliche multiple logistische Regression unter Berücksichtigung von Unterschieden in Baseline-Variablen bei den 99 Patienten statistisch signifikante Ergebnisse erbrachte, ist nicht erwähnt. Warum in dieser Auswertung nur die Ergebnisse des Fisher's exact Test berichtet werden, wird nicht begründet. <p>Aufgrund der Intransparenzen in dieser zur Felson 1999-Studie zusätzlichen Auswertung ergeben sich keine weiterreichenden relevanten Informationen zur Wirksamkeit der Immunadsorption mit ProSORBA bei rheumatoider Arthritis. Die wesentlichen Kritikpunkte der Felson 1999-Studie treffen auch für diese Auswertung zu.</p> <p>Die Daten der dritten Auswertung der Felson-Studie (Gendreau RM 2001) können aufgrund der Unvollständigkeit und Selektivität der Auswertung (nur Therapie-Responder wurden weiterverfolgt) nicht zur zusätzlichen Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen werden.</p> |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Matic G, Bosch T, Ramlow W: Background and indications for protein A-based extracorporeal immunoadsorption. Therapeutic Apheresis 2001; 5: 394-403 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Frage der Wirksamkeit der Immunadsorption (IA) mittels Protein A / Sepharose (Immunosorba) bei Patienten mit aktiver und therapierefraktärer rheumatoider Arthritis (RA) |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 19 Patienten mit aktiver therapierefraktärer RA. |
| Intervention | Immunadsorption mittels Protein A Sepharose (Immunosorba) |
| Vergleichsintervention | Keine Kontrollen |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Klinische Besserung |
| Follow up | Keine Angaben |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Keine Angaben |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Behandlungserfolge werden retrospektiv ähnlich den Behandlungserfolgen in der IA-Gruppe der Prosorba-Zulassungsstudie angegeben |
| Fazit der Verfasser | Behandlungserfolge ähnlich den Behandlungserfolgen in der IA-Gruppe der Prosorba-Zulassungsstudie, aber unkontrolliert und retrospektiv bewertet |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Kasuistiken, die eine valide Bewertung der Wirksamkeit nicht zulassen |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Ramlow W, Keysser M, Winkler RE et al.: Successful Ig-Apheresis in refractory rheumatoid arthritis. Bol Soc Bras Hematol Hemot 1998; 20 (Supplemento): 163, Abstract C 24 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Frage der Wirksamkeit der Immunadsorption (IA) mittels Protein A / Sepharose (Immunosorba) bei Patienten mit aktiver und therapierefraktärer rheumatoider Arthritis (RA) |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 12 Patienten (9 Frauen; Alter 34-62 J.) mit aktiver RA (mittl. KH-Dauer 14,0 J.; 6-25 J.), die auf mindestens 6 Basistherapeutika nicht angesprochen hatten. |
| Intervention | Bei je 6 Pat. Immunadsorptionen entweder mittels Protein A / Sepharose (Immunosorba), oder mittels Ig-Therasorb, anschließend IgG-Substitution. 17-20 IA innerhalb von 6 Monaten (8/erste 3 Wo., je 3 Beh. alle 4-8 Wo.) |
| Vergleichsintervention | Keine Kontrollen |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Klinische Besserung während der 6 Monaten nach Behandlungsende |
| Follow up | 6 Monate |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Keine Angaben |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Bei 10 Pat. während der 6 Mo. Nachbeobachtung Zahl der geschwollenen Gelenke um >50% reduziert. Bei 2 mittels Ig-Therasorb Behandelten keine Verbesserung. |
| Fazit der Verfasser | Ergebnisse sprechen für die Wirksamkeit der Immunadsorption. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Unstrukturierte Fallserie, die pauschale Zusammenfassung der klin. Angaben lässt eine Wirksamkeitsbewertung nicht zu |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Wiesenhutter CW, Irish BL, Bertram JH: Treatment of patients with refractory rheumatoid arthritis with extracorporeal protein A immunoadsorption columns: A pilot trial. J. Rheumatol 1994; 21: 804-812 |
| Studientyp nach Durchsicht | Offene unkontrollierte prospektive multizentrische Studie |
| Fragestellung/ Indikation | Frage der Sicherheit und Wirksamkeit der Immunadsorption (IA) mittels Protein A (ProSORBA®) bei Patienten mit therapierefraktärer rheumatoider Arthritis |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | <p>11 Patienten (9 Frauen, 2 Männer; Alter 29-66 J.) mit RA gemäß ACR-Kriterien (seit 3-32 J., Mittel 12,4 J.), die auf mindestens 3 Basistherapeutika (DMARD) nicht angesprochen hatten (im Mittel 4,8 DMARD; alle MTX).</p> <p><i>Einschlusskriterien:</i> Funktionsstadium II oder III, ≥ 6 geschwollene Gelenke und 2 der 3 folgenden (trotz Therapie zu verzeichnenden) Kriterien: Morgensteifigkeit ≥ 30 Min., ≥ 20 schmerzhafte Gelenke, BSG ≥ 28 mm/Std.</p> <p><i>Ausschlusskriterien:</i> IA kontraindiziert (schlechter Venenzugang, IA-Unverträglichkeit, keine adäquate Antikoagulation möglich, Gerinnungsstörung mit Möglichkeit einer Fibrinolyse, Alter < 18 J., Schwangerschaft oder gebärfähiges Alter ohne Kontrazeption, andere experimentelle Therapie, rel. frischer ("recent") Myokardinfarkt oder "aktive" Herzerkrankung, relevante Lungenfunktionsstörung (VK $< 60\%$), HBV-Antigen pos. oder aktive Lebererkrankung, Nierenfunktionsstörung (Krea $> 1,7$ mg/dl), Malignom (außer Haut-Ca) während der vergangenen 5 Jahre, Alkohol- oder anderer Abusus, akute oder chron. Infektion, OP während der letzten 6 Wochen, Antikoagulation, HIV-Positivität, akt. peptisches Ulkus oder chron. entzündl. Darmerkrankung, Kortikosteroid-Injektion (intraartikulär oder systemisch) während der letzten 8 Wo.</p> |
| Intervention | <p>15 x IA (beh. Plasmavolumen 2.000 ml) über großlumigen Venenzugang: Zweimal/Wo (erste 3 Wo), danach einmal/Wo. über 9 Wochen. Jeweils Vorbehandlung mit Diphenhydramin 25 mg und Paracetamol 650 mg. (1 Pat. 12 x IA/ 9 Wo; 1 Pat. 15 x IA/15 Wo).</p> <p>"Erlaubt" war Weiterführung der Zusatzmedikation bei Studienbeginn: DMARD (n=8, u.a.alle MTX, seit ≥ 5 Mo.), Prednison ≤ 10mg/Tag (n=10), NSAR (n=4). Bei 1/11 Kortikosteroidinjektion intraartikulär 4 und 10 Wo. nach IA-Ende.</p> |
| Vergleichsinterv. | Keine Kontrollgruppe |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | <p><u>Endpunkte:</u> Verbesserung des Aktivitäts-Score nach Paulus um 20% oder 50% (vergleichbar etwa mit ACR20 und ACR50) 1 und 12 Wochen nach Behandlungsende in 4/6 Variablen (Kriterien n. Paulus): Gelenkschmerzen (Score 0-3 von 67 Gelenken), Gelenkschwellungen (Score 0-3 von 64 Gelenken), Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten), BSG, Einschätzung der KH-Aktivität durch Pat. oder Arzt (Skala 1-5: ≥ 2 Grade oder Grad 2 ? Grad 1).</p> <p>Kontrolle vor, wöchentlich (erste 4 Wo), zweiwöchentlich bis Behandlungsende, 1 Woche nach Behandlungsende und danach alle 4 Wo: Gelenkschmerzen (Score 0-3 von 67 Gelenken); Gelenkschwellungen (Score 0-3 von 64 Gelenken); Dauer der Morgensteifigkeit; Einschätzung (Pat. und Arzt) der KH-Ausprägung ("severity") auf Skala (1-5) und der Schmerzen und der Abgeschlagenheit auf 10-cm-VAS und anhand einer Befragung; Griffstärke; Gehstrecke in 50 Sekunden; "Arthritis Impact Measurement Scale"; Facial Scale (happy ? unhappy).</p> <p>Laborparameter: Blutbild, BSG, CRP, Gerinnungsparameter, Kryoglobuline, Harnanalyse. Zirkulierende Immunkomplexe, C1q (bis 13. Wo). IgA, IgM, IgG, RF quant., C3, C4, ANA, Elektropherogramm (Woche 0 und</p> |

| | |
|--|---|
| | 13). |
| Follow up | 24 Wochen |
| Drop Outs | Keine |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Vergleich der 1 und 12 Wochen nach Behandlungsende (=13 und 24 Wochen nach Beginn) erhobenen Daten mit Ausgangswerten korrigiert für multiple Vergleiche (Dunnett's multiple comparison test). t-Test bei Fehlen der 24-Wochen-Werte Friedman's nicht-parametrischer Test für wiederholte Messungen (Dunn-Methode): Pat.- und Arzt-Einschätzung. |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | Ila |
| Ergebnisse | <u>13. Woche und 24. Woche:</u> Verbesserung (ACR 50%) bei 9/11, davon bei 2 Remission auch noch nach weiteren 5 bzw. 6 Monaten. 1/11 Pat. nach 8, 16 und 24 Wo. ACR 20%, nach 20 Wochen ACR 50% <u>Nebenwirkungen:</u> Jeweils nach IA über 24-48 Stunden Zunahme von Gelenkschmerzen mit Fieber und Abgeschlagenheit, ab der 6 Woche nicht signifikant. Bei 3/11 Pat. daher Erhöhung der PDN-Dosis von 5 mg auf 7,5 mg/Tag. Bei 11/11 Pat. HK-Abfall nach 3 Wochen, bei 4/11 EPO-Gabe, bei 2/11 zusätzlich Ery-Konz. Katheterbedingte Infektion bei 3/11. 1/11 erhielt 12 IA/15 Wo. wegen RR-Abfalls, "vaskulärer Kopfschmerzen", 4 x Exanthem und Pleuraschmerzen → 1 x IA/Woche. 1/11 Brustschmerz, vermutlich a.d.B. von Rhythmusstörungen. Unzureichender Blutfluss bei 19 Behandlungen. Beobachtet wurden weiterhin Kurzatmigkeit (n=6), Durchfälle (n=5), Schwindel (n=5), Frösteln/Schüttelfrost und Fieber (n=4), Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsbeschwerden, Obstipation, Depression, Beinkrämpfe, ... |
| Fazit der Verfasser | Die IA ist sicher und bei Patienten mit therapierefraktärer RA wirksam. Die hohe Ansprechrate, das Ausmaß der Verbesserung und die Dauer des Ansprechens sind vielversprechend. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Es handelt sich um eine Pilotstudie mit geringer Patientenzahl und stark vorselektiertem Patientenkollektiv. Die gleichzeitige Einnahme anderer Medikamente war nicht standardisiert. Ob aus den Ergebnissen dieser unkontrollierten Studie mit einem derartig kleinen und hochselektierten Patientenkollektiv Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Prosorba® -IA bei Patienten mit therapierefraktärer RA in der alltäglichen Versorgungspraxis gezogen können, erscheint zweifelhaft. Zur Wirksamkeitsbewertung ist in jedem Fall die Durchführung einer prospektiven, kontrollierten Studie an größeren Patientenkollektiven notwendig. |

32.18. Hemmkörperhämophilie

Übersicht

| | |
|---|--|
| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
| | <u>Übersichtsarbeiten und Primärstudien</u> |
| verschickt zur 54. Sitzung | J. M. Lusher. Inhibitor antibodies to factor VIII and factor IX: management. Semin Thromb Hemost 26 (2):179-188, 2000. |
| verschickt zur 54. Sitzung | I. M. Nilsson, E. Berntorp, and C. Freiburghaus. Treatment of patients with factor VIII and IX inhibitors. Thromb Haemost. 70 (1):56-59, 1993. |
| verschickt zur 54. Sitzung | I. Scharrer and R. Grossmann. Erworbene Hemmkörperhämophilie. Anaesthetist 49 (1):34-42, 2000. |
| verschickt zur 54. Sitzung | E. Berntorp, J. Astermark, and E. Carlborg. Malmö protocol update. Haematologica 85 (suppl 1-10):48-51, 2000. |
| verschickt zur 54. Sitzung | P. Gjørstrup, E. Berntorp, L. Larsson, and I. M. Nilsson. Kinetic aspects of the removal of IgG and inhibitors in hemophiliacs using protein A immunoadsorption. Vox Sang. 61 (4):244-250, 1991. |
| verschickt zur 54. Sitzung | L. Hess, C. Unkrig, H. Zeitler, W. Nettekoven, W. Effenberger, and et al. Clinical Experience with the Modified Bonn-Malmö Protocol since 1996, Abstrakt des 31. Hemophilia Symposium Hamburg. Anonymous. Anonymous. 2000. |
| verschickt zur 54. Sitzung | M. Jansen, S. Schmaldienst, S. Banyai, P. Quehenberger, I. Pabinger, K. Derfler, W. H. Horl, and P. Knobl. Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immunoadsorption (Ig-Therasorb). Br J Haematol. 112 (1):91-97, 2001. |
| verschickt zur 54. Sitzung | I. M. Nilsson, E. Berntorp, and O. Zettervall. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide, and factor VIII. N Engl.J Med 318 (15):947-950, 1988. |
| verschickt zur 54. Sitzung | M. von Depka and A. Huth-Kühne. Immunoadsorption with anti-Immunoglobulin Antibodies using Ig-TheraSorb Columns (in press). In: Inhibitors in Patients with Haemophilia, edited by E. C. Rodriguez Merchan and C. A. Lee, Oxford:Blackwell, 2002, |
| verschickt zur 54. Sitzung | R. M. Watt, K. Bunitsky, E. B. Faulkner, C. M. Hart, J. Horan, J. M. Ramstack, J. L. Viola, and J. R. Yordy. Treatment of congenital and acquired hemophilia patients by extracorporeal removal of antibodies to coagulation factors: a review of US clinical studies 1987-1990. Hemophilia Study Group. Transfus.Sci. 13 (2):233-253, 1992. |
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| | Konsensusempfehlung der Deutschen Hämophiliegesellschaft (nicht evidenzbasiert) Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (nicht evidenzbasiert) keine HTA-Berichte |
| c) Gutachten und Stellungnahmen | |
| Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt: | |
| verschickt zur 46. Sitzung | Deutsche Hämophiliegesellschaft, Ärztlicher Beirat, Frau Prof. Scharrer, Frankfurt am Main 29.11.01 |
| verschickt zur 46. Sitzung | Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frau Prof. Blauhut, Wels (A) 17.01.02 (Stellungnahme durch: Herrn PD Dr. Mansouri Teleghani, Bern (CH) 20.11.01) BDT Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner schließt sich der Stellungnahme an (54. Sitzung) |
| verschickt zur 46. Sitzung | Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Institut für Experimentelle |

| | |
|----------------------------|--|
| verschickt zur 46. Sitzung | Hämatologie und Transfusionsmedizin, Herr Dr. Brackmann, Bonn |
| verschickt zur 46. Sitzung | BV Medizintechnologie (BVMed), Berlin, 02.2002 |
| verschickt zur 46. Sitzung | Apherese ForschungsInstitut, Herr Prof. Klingel, Herr Prof. Koch, Köln, 31.01.02 |
| verschickt zur 46. Sitzung | Mitteilung des Berufsverbandes Deutscher Transfusionsmediziner vom 13.09.02 |
| verschickt zur 54. Sitzung | Gutachten des MDK Westfalen-Lippe, Paderborn „Therapeutische Hämaphere- se bei Hemmkörpern gegen Gerinnungsfaktoren“ vom 29.10.1997 |

Kommentierte Literaturliste zur Hemmkörperhämophilie

1. Ahmad F, Solymoss S, Poon MC, Berube C, Sullivan AK. Characterization of an acquired IgG inhibitor of coagulation factor XIII in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 1996; 93(3):700-703.
Kommentar: Fallbericht, n=1
2. Aledort L. Inhibitors in haemophilia patients: current status and management. *Am J Hematol* 1994; 47:208-217.
Kommentar: Übersicht
3. Aledort LM. Treatment of von Willebrand's disease. *Mayo Clin Proc* 1991; 66(8):841-846.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur Behandlung des Willebrand
4. Aledort LM. Factor VIII inhibitors. Immune tolerance induction: is it cost effective? We know too little. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(2):189-193.
Kommentar: keine Untersuchung zur Immunadsorption
5. Algiman M, Dietrich G, Nydegger UE, Boieldieu D, Sultan Y, Kazatchkine MD. Natural antibodies to factor VIII (anti-hemophilic factor) in healthy individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(9):3795-3799.
Kommentar: keine Untersuchung zur Immunadsorption
6. Apter B, McCarthy V, Shapiro SS, Ballas SK. Successful preoperative apheresis of factor VIII antibody using factor VIII concentrate as a replacement fluid. *J Clin Apheresis* 1986; 3(2):140.
Kommentar: Plasmapherese
7. Balint-JP J. Immune modulation associated with extracorporeal immunoabsorption treatments utilizing protein A/silica columns. *Artif Organs* 1996; 20(8):906-913.
Kommentar: Kommentar zur Wirkungsweise der ProSORBA-Säule
8. Bang B, Heegaard NH. [Use of adsorption methods for plasma component apheresis]. *Ugeskr Laeger* 1991; 153(48):3388-3392.
Kommentar: Übersichtsarbeit in dänischer Sprache
8. Battle J, Gomez E, Rendal E, Torea J, Loures E, Couselo M et al. Antibodies to factor VIII in plasma of patients with hemophilia A and normal subjects. *Ann Hematol* 1996; 72(5):321-326.
Kommentar: Messung von Antikörpern, keine Untersuchung zur Immunadsorption
9. Berntorp E, Astermark J, Carlborg E. Malmö protocol update. *Haematologica* 2000; 85(suppl 1-10):48-51.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
10. Biggs R, Austen DE, Denson KW, Rizza CR, Borrett R. The mode of action of antibodies which destroy factor VIII. I. Antibodies which have second-order concentration graphs. *Br J Haematol* 1972; 23(2):125-135.
Kommentar: präklinische / laborchemische Untersuchung
11. Biggs R, Austen DE, Denson KW, Borrett R, Rizza CR. The mode of action of antibodies which destroy factor VIII. II. Antibodies which give complex concentration graphs. *Br J Haematol* 1972; 23(2):137-155.
Kommentar: präklinische / laborchemische Untersuchung
12. Bithell TC. Hereditary coagulation disorders / Acquired coagulation disorders. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, et al., editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.
Kommentar: (unvollständig?) Übersichtsarbeit
13. Boughton BJ, Payne A, Serman A, Owen G. Elective surgery in a hemophilic patient with high titre inhibitors: use of extracorporeal protein A immunoabsorption. *J Clin Pathol* 1990; 43(2):172.
Kommentar: Fallbericht n=1
14. Brackmann H, Gormsen J. Massive factor VIII in hemophilic patients with factor VIII inhibitor. *Lancet* 1977; 933.
Kommentar: n=1, Brackmannprotokoll, nicht Immunadsorption
15. Brackmann HH. Induced immunotolerance in factor VIII inhibitor patients. *Prog Clin Biol Res* 1984; 150:181-195.
Kommentar: Untersuchung zum Brackmannprotokoll, keine Untersuchung zur Immunadsorption
16. Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors -- twenty years' 'bonn protocol'. *Vox Sang* 1996; 70 Suppl 1:30-35.
Kommentar: Arbeit zum Brackmannprotokoll, keine Untersuchung zur Immunadsorption
17. Brackmann HH, Schwaab R, Effenberger W, Hess L, Hanfland P, Oldenburg J. Antibodies to factor VIII in hemophilia A patients. *Vox Sang* 2000; 78 Suppl 2:187-190.
Kommentar: Übersichtsarbeit

18. Braun N, Risler T. Immunoabsorption as a tool for the immunomodulation of the humoral and cellular immune system in autoimmune disease. *Ther Apher* 1999; 3(3):240-245.
Kommentar: keine Untersuchung zur Klinik, sondern zu laborchemischen Parametern
19. Bray GL, Gomperts ED, Courter S, Gruppo R, Gordon EM, Manco JM et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood* 1994; 83(9):2428-2435.
Kommentar: Behandlung mit Gerinnungsfaktoren, nicht Immunadsorption
20. Bundesärztekammer. Leitfaden zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 2001.
Ref Type: Generic
Kommentar: keine Stellungnahme zur Immunadsorption, sondern zu Gerinnungsfaktoren
21. Bundesärztekammer. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 2. überarbeitete Auflage. 2002.
Ref Type: Generic
Kommentar: keine Stellungnahme zur Immunadsorption, sondern zu Gerinnungsfaktoren
22. BVMed. Die Therapeutische Apherese - der Einsatz innovativer extrakorporaler Therapieverfahren. 2001.
Ref Type: Generic
Kommentar: Informationsblatt des BVMed
23. Cobcroft R, Tamagnini G, Dormandy KM. Serial plasmapheresis in a haemophiliac with antibodies to FVIII. *J Clin Pathol* 1977; 30(8):763-765.
Kommentar: Kasuistik zur Plasmapherese, nicht Immunadsorption
24. Cohen AJ, Kessler CM. Acquired inhibitors. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9(2):331-354.
Kommentar: Übersichtsarbeit
25. Colowick AB, Bohn RL, Avorn J, Ewenstein BM. Immune tolerance induction in haemophilia patients with inhibitors: costly can be cheaper. *Blood* 2000; 96(5):1698-1702.
Kommentar: ökonomische Untersuchung, Kostenmodellrechnung ohne Immunadsorption
26. Cooper HA, Lee D, Lamb MA, Wagner RH. Structure-function of the factor VIII complex studied with an immobilized heteroantiserum to VIII:C. *Br J Haematol* 1980; 44(1):149-160.
Kommentar: präklinische / laborchemische Untersuchung
27. Cornelius RM, Dahri L, Boisson-Vidal C, Muller D, Jozefonvicz J, Brash JL. Adsorption of immunoglobulin G and anti-factor VIII inhibitory antibody from haemophiliac plasma to derivatized polystyrenes. *Biomaterials* 1997; 18(5):429-436.
Kommentar: präklinische / laborchemische Untersuchung
28. Couriel D, Weinstein R. Complications of therapeutic plasma exchange: a recent assessment. *J Clin Apheresis* 1994; 9(1):1-5.
Kommentar: Übersicht zu Nebenwirkungen (Plasmaaustausch)
29. Darnige L, Legallais C, Arvieux J, Pitiot O, Vijayalakshmi MA. Functionalized hollow fiber membrane cartridge for adsorption of Anticofactor/Antiphospholipid antibodies: a potential tool for treatment. *Artif Organs* 1999; 23(9):834-839.
Kommentar: Methodisches, keine klinischen Outcomes
30. DiMichele DM, Kroner BL, Adair S, et al. The North American Immune Tolerance Registry: Practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002; 87(1):52-57.
31. Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, Linde R, Funk M, Gungor T et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs [see comments]. *Lancet* 1992; 339(8793):594-598.
Kommentar: Untersuchung zur Inzidenz
32. Feinstein DI, Green D, Federici AB, et al. Diagnosis and management of patients with spontaneously acquired inhibitors of coagulation. In: *The American Society of Hematology, editor. Hematology. Washington: 1999: 192-208.*
Kommentar: Übersichtsarbeit
33. Fijnvandraat K, Turenhout EA, van den Brink EN, ten Cate JW, van Mourik JA, Peters M et al. The missense mutation Arg593--> Cys is related to antibody formation in a patient with mild hemophilia A. *Blood* 1997; 89(12):4371-4377.
Kommentar: keine Untersuchung zur Immunadsorption sondern zur Genetik
34. Freedman J, Semple JW, Teitel J, Stewart K, Garvey B. Clinical and immunologic effects of staphylococcal protein A immunoabsorption therapy for inhibitor to factor VIII. *Trans Sci* 1992; 13(2):223-232.
Kommentar: Fallbericht n=1, Prosorba
35. Freedman J, Russel O, Davis C, et al. Immunoabsorption provides a cost-effective approach to management of some patients with inhibitors to factor VIII [Abstrakt World Federation of Hemophilia 16-21.07.2000]. 2000.

- Ref Type: Generic
Kommentar: 2 Patienten, die mit Immunadsorption behandelt wurden
36. Freiburghaus C, Ohlson S, Nilsson IM. Extracorporeal systems for adsorption of antibodies in hemophilia A and B. *Methods Enzymol* 1988; 137:458-466.
Kommentar: Fallbericht n=1
37. Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Kjellberg BM, Nilsson IM. Immunoabsorption for removal of inhibitors: update on treatments in Malmö-Lund between 1980 and 1995. *Haemophilia* 1998; 4(1):16-20.
Kommentar: Zwischenauswertung des Malmöprotokolls
38. Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Kjellberg B, Nilsson IM. Tolerance induction using the Malmö treatment model 1982-1995. *Haemophilia* 1999; 5(1):32-39.
Kommentar: Letzte Auswertung des Malmö-Protokolls, siehe Einzelauswertung
39. Frommel D, Allain JP. Genetic predisposition to develop factor VIII antibody in classic hemophilia. *Clin Immunol Immunopathol* 1977; 8(1):34-38.
Kommentar: Arbeit zur genetischen Disposition
40. Frommel D, Allain JP, Saint PE, Bossier C, Noel B, Mannucci PM et al. HLA antigens and factor VIII antibody in classic hemophilia. European study group of factor VIII antibody. *Thromb Haemost* 1981; 46(4):687-689.
Kommentar: keine Untersuchung zur Immunadsorption
41. Giles AR, Verbruggen B, Rivard GE, Teitel J, Walker I. A detailed comparison of the performance of the standard versus the Nijmegen modification of the Bethesda assay in detecting factor VIII:C inhibitors in the haemophilia A population of Canada. Association of Hemophilia Centre Directors of Canada. Factor VIII/IX Subcommittee of Scientific and Standardization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1998; 79(4):872-875.
Kommentar: Methodisches, Laboruntersuchung
42. Gilles JG, Desqueper B, Lenk H, Vermeylen J, Saint-Remy JM. Neutralizing antiidiotypic antibodies to factor VIII inhibitors after desensitization in patients with hemophilia A. *J Clin Invest* 1996; 97(6):1382-1388.
Kommentar: keine Arbeit zur Wirksamkeit der Immunadsorption
43. Gilles JG, Jacquemin MG, Saint-Remy JM. Factor VIII inhibitors. *Thromb Haemost* 1997; 78(1):641-646.
Kommentar: Übersichtsarbeit
44. Gjørstrup P, Berntorp E, Larsson L, Nilsson IM. Kinetic aspects of the removal of IgG and inhibitors in hemophiliacs using protein A immunoabsorption. *Vox Sang* 1991; 61(4):244-250.
Kommentar: siehe Einzelauswertung, 7 Patienten
45. Goudemand J. Pharmaco-economic aspects of inhibitor treatment. *Eur J Haematol* 1998; 61(Suppl. 63):24-27.
Kommentar: ökonomische Untersuchung, keine Untersuchung zur Immunadsorption, Kostenkalkulation für die Behandlung mit Gerinnungsfaktoren
46. Goudemand J. Treatment of patients with inhibitors: cost issues. *Haemophilia* 1999; 5:397-401.
Kommentar: ökonomische Untersuchung, keine Untersuchung zur Immunadsorption, Kostenkalkulation für die Behandlung mit Gerinnungsfaktoren
47. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45(3):200-203.
Kommentar: Übersichtsarbeit
48. Green D, Rademaker AW, Briet E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost* 1993; 70(5):753-757.
Kommentar: keine Untersuchung zur Wirksamkeit der Immunadsorption
49. Gribble J, Garvey MB. Porcine factor VIII provides clinical benefit to patients with high levels of inhibitors to human and porcine factor VIII. *Haemophilia* 2000; 6(5):482-485.
Kommentar: keine Arbeit zur Immunadsorption
50. Grossmann R, Wankmüller H, Schwender S, Kirschner J, Mansouri TB, Keller P et al. Diagnose und Therapie eines erworbenen Faktor-VIII-Inhibitors in Kombination mit Lupus-Antikoagulanzen. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121(28-29):906-910.
Kommentar: Kasuistik, n=1
51. Grossmann R, Mansouri TB. Diagnostik und Therapie erworbener Faktorenhemmer. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124(23):740-745.
Kommentar: Übersichtsarbeit
52. Guillet B, Kriaa F, Huysse MG, Proulle V, George C, Tchernia G et al. Protein A sepharose immunoabsorption: immunological and haemostatic effects in two cases of acquired haemophilia. *Br J Haematol*

- 2001; 114(4):837-844.
Kommentar: 2 Patienten, n=2 mit erworbener Hemmkörperhämophilie + Blutung, Excorimsäule
53. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Post-partum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost* 1995; 73(1):1-5.
Kommentar: keine Untersuchung zur Immunadsorption
54. Hay CR, Lozier JN, Lee CA, Laffan M, Tradati F, Santagostino E et al. Safety profile of porcine factor VIII and its use as hospital and home-therapy for patients with haemophilia-A and inhibitors: the results of an international survey. *Thromb Haemost* 1996; 75(1):25-29.
Kommentar: keine Untersuchung zur Immunadsorption
55. Hay CR, Ollier W, Pepper L, Cumming A, Keeney S, Goodeve AC et al. HLA class II profile: a weak determinant of factor VIII inhibitor development in severe haemophilia A. UKHCDO Inhibitor Working Party. *Thromb Haemost* 1997; 77(2):234-237.
Kommentar: keine Untersuchung zur Immunadsorption
56. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost* 1997; 78(6):1463-1467.
Kommentar: keine Untersuchung zur Immunadsorption
57. Hay CR. Acquired haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11(2):287-303.
Kommentar: keine Untersuchung zur Immunadsorption
58. Hay CR. Hemophilia treatment. Immune tolerance induction: prospective clinical trials. *Haematologica* 2000; 85(10 Suppl):52-56.
Kommentar: keine Untersuchung zur Immunadsorption
59. Hedner U, Kisiel W. Use of human factor VIIa in the treatment of two hemophilia A patients with high-titer inhibitors. *J Clin Invest* 1983; 71(6):1836-1841.
Kommentar: Untersuchung zu Factor VIIa
60. Hedner U, Glazer S, Falch J. Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeding episodes in patients with inherited and acquired bleeding disorders. *Transfus Med Rev* 1993; 7(2):78-83.
Kommentar: Untersuchung zu Factor VIIa
61. Hedner U. Dosing and monitoring NovoSeven treatment. *Haemostasis* 1996; 26 Suppl 1:102-108.
Kommentar: Untersuchung zu Factor VIIa
62. Hedner U, Ingerslev J. Clinical use of recombinant FVIIa (rFVIIa). *Transfus Sci* 1998; 19(2):163-176.
Kommentar: Untersuchung zu Factor VIIa
63. Hedner U. Recombinant coagulation factor VIIa: from the concept to clinical application in hemophilia treatment in 2000. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(4):363-366.
Kommentar: Untersuchung zu Factor VIIa
64. Hess L, Unkrig C, Zeitler H. Modifiziertes Bonn- und Malmö-Protokoll: Behandlung erworbener Hemmkörper bei Nichthämophilen. In: Scharrer I, Schramm W, editors. 29. Hämophilie-Symposium Hamburg 1998. Berlin Heidelberg: Springer, 2000.
Kommentar: Zwischenbericht, siehe Auswertung des 31. Symposiums
65. Hess L, Unkrig C, Zeitler H, Nettekoven W, Effenberger W, et al. Clinical Experience with the Modifieds Bonn-Malmö Protocol since 1996, Abstrakt des 31. Hemophilia Symposium Hamburg. 2000.
Ref Type: Generic
Kommentar: siehe Einzelauswertung
66. Hoyer LW. Hemophilia A [see comments]. *N Engl J Med* 1994; 330(1):38-47.
Kommentar: Übersichtsarbeit
67. Hoyer LW. Why do so many haemophilia A patients develop an inhibitor? *Br J Haematol* 1995; 90(3):498-501.
Kommentar: Arbeit zur Pathophysiologie
68. Huth-Kühne A, Lages P, Zimmerman R. A New therapeutic options for inhibitor elimination in patients with acquired hemophilia. Abstract des 30. Hemophilia Symposium Hamburg. 45-52. 1999.
Ref Type: Generic
Kommentar: Fall-Serie: n=5
69. Huth-Kühne A, von Depka M. Nationale Multizenterstudie zur Evaluierung der Inhibitorelimination einschließlich Immunadsorption bei Patienten mit erworbener Hämophilie A (Heidelberg Protokoll) im Auftrag des Ärztlichen Beirats der Deutschen Hämophilie Gesellschaft (Entwurf). 2001.
Ref Type: Generic
Kommentar: Studienprotokoll, keine Auswertung einer Studie

70. Hyden H. Enzyme therapy and immuno-adsorption by an extra-corporeal device. *Biomater Med Devices Artif Organs* 1980; 8(1):1-11.
Kommentar: Fallbericht, n=2
71. Ikkala E. A study of its laboratory, clinical, genetic and social aspects based on known haemophiliacs in Finland. *Scand J Clin Lab Invest* 1960;(S 46):1-144.
Kommentar: Übersichtsarbeit
72. Inbal A, Bank I, Zivelin A, Varon D, Dardik R, Shapiro R et al. Acquired von Willebrand disease in a patient with angiodysplasia resulting from immune-mediated clearance of von Willebrand factor. *Br J Haematol* 1997; 96(1):179-182.
Kommentar: Fallbericht, n=1
73. Ingerslev J. Hemophilia. Strategies for the treatment of inhibitor patients. *Haematologica* 2000; 85(10 Suppl):15-20.
Kommentar: Übersichtsarbeit
74. Jakway JL. Acquired von Willebrand's disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6(6):1409-1419.
Kommentar: Übersichtsarbeit
75. Jansen M, Derfler K, Hoerl WH, Knöbl P. Treatment of acquired factor VIII autoantibodies by immuno-adsorption (4). *Br J Haematol* 2001; 114(4):957-958.
Kommentar: Leserbrief, keine Untersuchung
76. Jansen M, Schmaldienst S, Banyai S, Quehenberger P, Pabinger I, Derfler K et al. Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immuno-adsorption (Ig-Therasorb). *Br J Haematol* 2001; 112(1):91-97.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
77. Julius U, Patzak A, Schaich M, Ehninger G, Kamin G. [Immune thrombocytopenia, anemia and leukopenia during pregnancy. Successful therapy with extracorporeal immuno-adsorption] Immunogene Thrombozytopenie, Anämie und Leukopenie während Schwangerschaft. Erfolgreiche Extrakorporaltherapie mit immuno-adsorption. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122(8):220-224.
Kommentar: Kasuistik, n=1, Therasorb, erworbenen Hemmkörperhämophilie
78. Kaplan J, Genyey C, Secord E. Factor VIII inhibitors. Potential for prevention of inhibitor formation by immune tolerance. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(2):173-178.
Kommentar: Tierexperimentelle Arbeit
79. Kasper CK, Aledort L, Aronson D, Counts R, Edson JR, van Eys J et al. Proceedings: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 34(2):612.
Kommentar: präklinische/laborchemische Untersuchung
80. Keller E, Beeser H, Peter HH, et al. Comparison of fresh frozen plasma with a standardized serum protein solution following therapeutic plasma exchange in patients with autoimmune disease: A prospective controlled clinical trial. *Ther Apher* 2000; 4(5):332-337.
Kommentar: Methodisches, Plasmapherese
81. Kessler CM, Ludlam CA. The treatment of acquired factor VIII inhibitors: worldwide experience with porcine factor VIII concentrate. International Acquired Hemophilia Study Group. *Semin Hematol* 1993; 30(2 Suppl 1):22-27.
Kommentar: Untersuchung zu porcinem Faktor VIII
82. Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 1998; 80(6):912-918.
Kommentar: Behandlung mit Faktor VIIa
83. Knöbl P, Derfler K, Korninger L, Kapiotis S, Jager U, Maier DT et al. Elimination of acquired factor VIII antibodies by extracorporeal antibody-based immuno-adsorption (Ig-Therasorb). *Thromb Haemost* 1995; 74(4):1035-1038.
Kommentar: n=3, Therasorbsäule
84. Knöbl P, Derfler K. Extracorporeal immuno-adsorption for the treatment of haemophilic patients with inhibitors to factor VIII or IX. *Vox Sang* 1999; 77 Suppl 1:57-64.
Kommentar: n=2, Therasorb
85. Kreuz W, Becker S, Lenz E, Martinez S, I, Escuriola EC, Funk M et al. Factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A: epidemiology of inhibitor development and induction of immune tolerance for factor VIII. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21(4):382-389.
Kommentar: Übersichtsarbeit
86. Kreuz W, Mentzer D, Auerswald G, Becker S, et al. Successful immunotolerance therapy of factor VIII inhibitor in children after changing from high to intermediate purity factor VIII concentrate. *Haemophilia* 1996; 2(S 1):19.
Kommentar: Keine Untersuchung zur Immunadsorption

87. Krumdieck R, Shaw DR, Huang ST, Poon MC, Rustagi PK. Hemorrhagic disorder due to an isoniazid-associated acquired factor XIII inhibitor in a patient with Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Med* 1991; 90(5):639-645.
Kommentar: Fallbericht, n=1
88. Kulkarni R, Aledort LM, Berntorp E, Brackman HH, Brown D, Cohen AR et al. Therapeutic choices for patients with hemophilia and high-titer inhibitors. *Am J Hematol* 2001; 67(4):240-246.
Kommentar: Keine Untersuchung zur Immunadsorption
89. Largo R, Sigg P, Felten Av, Straub PW. Acquired factor-IX inhibitor in a nonhaemophilic patient with autoimmune disease. *Br J Haematol* 1974; 26(1):129-140.
Kommentar: n=1, Fallbericht
90. Lechner K. Factor IX-inhibitors. Report of two cases and a study of the biological, chemical and immunological properties of the inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1971; 25(3):447-459.
Kommentar: Keine Untersuchung zur Immunadsorption, n=2
91. Lenk H, Kertscher F, Bartsch M, AG deutscher Hämophiliebehandler. Immuntoleranztherapie bei Hämophilie A und B - Ergebnisse des ITT-Registers 10/1997. Vortrag auf dem 27. Hemophilia Symposium Hamburg. 1997. Springer Verlag.
Ref Type: Generic
Kommentar: ITT-Register, Keine Untersuchung zur Immunadsorption
92. Lian EC, Larcada AF, Chiu AY. Combination immunosuppressive therapy after factor VIII infusion for acquired factor VIII inhibitor [see comments]. *Ann Intern Med* 1989; 110(10):774-778.
Kommentar: Keine Untersuchung zur Immunadsorption
93. Lippert LE, Fisher LM, Schook LB. Relationship of major histocompatibility complex class II genes to inhibitor antibody formation in hemophilia A. *Thromb Haemost* 1990; 64(4):564-568.
Kommentar: Untersuchung zur Disposition
94. Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS. Acquired hemophilia. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch Intern Med* 1987; 147(6):1077-1081.
Kommentar: Keine Untersuchung zur Immunadsorption
95. Lusher JM, Shapiro SS, Palascak JE, Rao AV, Levine PH, Blatt PM. Efficacy of prothrombin-complex concentrates in hemophiliacs with antibodies to factor VIII: a multicenter therapeutic trial. *N Engl J Med* 1980; 303(8):421-425.
Kommentar: Keine Untersuchung zur Immunadsorption, sondern zu Prothrombinkomplex
96. Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328(7):453-459.
Kommentar: Untersuchung zur Entwicklung von Antikörpern, nicht zur Immunadsorption
97. Lusher JM. Use of prothrombin complex concentrates in management of bleeding in hemophiliacs with inhibitors --benefits and limitations. *Semin Hematol* 1994; 31(2 Suppl 4):49-52.
Kommentar: Untersuchung zu Prothrombinkomplex
98. Lusher JM. Inhibitor antibodies to factor VIII and factor IX: management. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(2):179-188.
Kommentar: Übersichtsarbeit
99. Ly B, Michaelsen TE, Dahl O, Froland SS. Characterization of an antibody to factor VIII in a patient with acquired hemophilia with circulating immune complexes. *Scand J Haematol* 1982; 28(2):132-140.
Kommentar: Fallbericht, n=1
100. Macik BG, Hohneker J, Roberts HR, Griffin AM. Use of recombinant activated factor VII for treatment of a retropharyngeal hemorrhage in a hemophilic patient with a high titer inhibitor. *Am J Hematol* 1989; 32(3):232-234.
Kommentar: Fallbericht, n=1
101. Mannhalter C, Hellstern P, Deutsch E. Identification of a defective factor XI cross-reacting material in a factor XI-deficient patient. *Blood* 1987; 70(1):31-37.
Kommentar: Fallbericht, n=1
102. Mansouri Taleghani B, Grossmann R, Keller F, Wiebecke D. Therapy of coagulation factor VIII autoantibodies with long-term extrakorporeale protein A adsorption and immunosuppression. *Transfus Sci* 1998; 19:39-42.
Kommentar: n=2, erworbene Hemmkörperhämophilie, Excorim
103. Mansouri Taleghani B, Grossmann R. Treatment of patients with factor VIII autoantibodies by stahyloccal protein a-based immunoadsorption and immunosuppression. *Br J Haematol* 2001; 114:954-962.
Kommentar: n=4, erworbene Hemmkörperhämophilie

104. Mariani G, Ghirardini A, Bellocco R. Immune tolerance in hemophilia-principal results from the International Registry. Report of the factor VIII and IX Subcommittee. *Thromb Haemost* 1994; 72(1):155-158.
Kommentar: Register, Keine Untersuchung zur Immunadsorption
105. Mariani G, Hilgartner M, Thompson AR, et al. Immune tolerance to factor VIII: The international registry data. *Adv Exp Med Biol* 1995; 386:201-208.
Kommentar: Register, Keine Untersuchung zur Immunadsorption
106. Matic G, Bosch T, Ramlow W. Background and indications for protein A-based extracorporeal immunoadsorption. *Ther Apher* 2001; 5(5):394-403.
Kommentar: Übersichtsarbeit
107. Mauser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, van den Berg HM. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood* 1995; 86(3):983-988.
Kommentar: Keine Untersuchung zur Immunadsorption
108. Mayr WR, Lechner K, Niessner H, Pabinger F, I. HLA-DR and Factor VIII antibodies in hemophilia A [letter]. *Thromb Haemost* 1984; 51(2):293.
Kommentar: Untersuchung zu HLA
109. McKee PA. Haemostasis and disorders of blood coagulation. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, et al., editors. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 1983: 1531.
Kommentar: Keine Untersuchung zur Immunadsorption
110. McLeod BC. Introduction to the third special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apheresis* 2000; 15(1-2):1-5.
Kommentar: Übersichtsarbeit zu klinischen Indikationen der Apherese
111. MDK Wetsfalen-Lippe. Gutachten: Therapeutische Hämapherese bei Hemmkörpern gegen Gerinnungsfaktoren. 29-10-1997.
Ref Type: Generic
112. Messaïkeh H, Gulino D, Sultan Y, Jozefonvicz J. Removal of human antibodies to factor VIII:C from immunoglobulins G using new synthetic sorbents. *Life Support Syst* 1986; 4(Supp 2):353-355.
113. Michiels JJ, Budde U, van der PM, van Vliet HH, Schroyens W, Berneman Z. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14(2):401-436.
Kommentar: Übersichtsarbeit
114. Miller K, Neeley JE, Krivit W, Edson JR. Spontaneously acquired factor IX inhibitor in a nonhemophilic child. *J Pediatr* 1978; 93:232-234.
Kommentar: Fallbericht n=1, keine Immunadsorption
115. Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C. Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 1993; 81(6):1513-1520.
Kommentar: Register, Keine Untersuchung zur Immunadsorption
116. Morrison AE, Ludlam CA. Acquired haemophilia and its management [see comments]. *Br J Haematol* 1995; 89(2):231-236.
Kommentar: Übersichtsarbeit
117. Negrier C, Dechavanne M, Alfonsi F, Tremisi PJ. Successful treatment of acquired factor VIII antibody by extracorporeal immunoadsorption. *Acta Haematol* 1991; 85(2):107-110.
Kommentar: n=1, Excorim
118. Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. Factor Eight Bypassing Activity. *Thromb Haemost* 1997; 77(6):1113-1119.
Kommentar: Untersuchung zu FEIBA
119. Neubauer G, Ujlasky R. Ökonomische Vergleichsstudie der Kombinationstherapie mit therapeutischen Apheresen. 2002.
Ref Type: Generic
Kommentar: Ökonomische Untersuchung
120. Nilsson IM, Jonsson S, Sundqvist SB, Ahlberg A, Bergentz SE. A procedure for removing high titer antibodies by extracorporeal protein-A-sepharose adsorption in hemophilia: substitution therapy and surgery in a patient with hemophilia B and antibodies. *Blood* 1981; 58(1):38-44.
Kommentar: Fallbericht n=1
121. Nilsson IM, Sundqvist SB, Ljung R, Holmberg L, Freiburghaus C, Bjorlin G. Suppression of secondary antibody response by intravenous immunoglobulin in a patient with haemophilia b and antibodies. *Scand J*

- Haematol 1983; 30(5):458-464.
Kommentar: Fallbericht n=1
122. Nilsson IM, Sundqvist SB, Freiburghaus C. Extracorporeal protein A-sepharose and specific affinity chromatography for removal of antibodies. *Prog Clin Biol Res* 1984; 150:225-241.
Kommentar: Zwischenbericht der Nilson-Arbeitsgruppe, siehe Einzelauswertung zu Veröffentlichung von 1988
123. Nilsson IM, Sundqvist SB, Freiburghaus C. Group-specific and specific immunadsorption in congenital and acquired haemophilia. *Innov Tech Biol Med* 1985; 6:576-585.
Kommentar: Zwischenbericht der Nilson-Arbeitsgruppe, siehe Einzelauswertung zu Veröffentlichung von 1988
124. Nilsson IM, Freiburghaus C. Removal of Inhibitors. In: Ciavarella, Ruggeri, Zimmerman, editors. *Faktor VIII / von Willebrand Factor*. Milano: Wichtig Editore, 1986: 253-262.
Kommentar: Zwischenbericht der Nilson-Arbeitsgruppe, siehe Einzelauswertung zu Veröffentlichung von 1988
125. Nilsson IM, Berntorp E, Zettervall O. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide, and factor VIII. *N Engl J Med* 1988; 318(15):947-950.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
126. Nilsson IM, Berntorp E. Induction of immune tolerance in hemophiliacs with inhibitors by combined treatment with i.v. IgG, cyclophosphamide and factor VIII or IX. *Prog Clin Biol Res* 1990; 324:69-78.
Kommentar: Zwischenbericht der Nilson-Arbeitsgruppe, siehe Einzelauswertung zu Veröffentlichung von 1988
127. Nilsson IM, Berntorp E, Zettervall O, Dahlback B. Noncoagulation inhibitory factor VIII antibodies after induction of tolerance to factor VIII in hemophilia A patients. *Blood* 1990; 75(2):378-383.
Kommentar: Zwischenbericht der Nilson-Arbeitsgruppe, siehe Einzelauswertung zu Veröffentlichung von 1988
128. Nilsson IM, Berntorp E, Freiburghaus C. Treatment of patients with factor VIII and IX inhibitors. *Thromb Haemost* 1993; 70(1):56-59.
Kommentar: Übersichtsarbeit
129. Nilsson IM, Freiburghaus C. Apheresis. *Adv Exp Med Biol* 1995; 386:175-184.
Kommentar: Zwischenbericht der Nilson-Arbeitsgruppe, siehe Einzelauswertung zu Veröffentlichung von 1984 und 1988
130. Nydegger U, Aeschbacher B. [Pathophysiological aspects and clinical indications for plasma exchange treatment]. *Schweiz Med Wochenschr* 1987; 117(30):1140-1151.
Kommentar: Übersichtsarbeit
131. Okamura T, Tsuda H. [Acquired inhibitors (autoantibodies) to coagulation factors in non-hemophilic patients]. *Rinsho Ketsueki* 1993; 34(5):583-587.
Kommentar: Fallbericht, n=1
132. Oldenburg J, Picard JK, Schwaab R, Brackmann HH, Tuddenham EG, Simpson E. HLA genotype of patients with severe haemophilia A due to intron 22 inversion with and without inhibitors of factor VIII. *Thromb Haemost* 1997; 77(2):238-242.
Kommentar: Untersuchung zur Genotyp
133. OTA - US Congress Office of Technology Assessment. *The Safety, Efficacy, and Cost Effectiveness of Therapeutic Apheresis*. Banta H, editor. 23-6-1983. Washington. Health Technology Case Study 23. Ref Type: Generic
Kommentar: Plasmapherese
134. Özsoylu S, Özer FL. Acquired factor IX deficiency. A report of 2 cases. *Acta Haematol* 1973; 50:305-314.
Kommentar: n=2
135. Povlsen JV, Moller B, Jacobsen SEH, Wallevik K, Zachariae E, Laursen B et al. Failure to Induce Immune Tolerance in a Hemophilia A Patient with High Titer VIII:C Inhibitor. *Thromb Res* 1989; 53:79-84.
Kommentar: Fallbericht, n=1
136. Prescott R, Nakai H, Saenko EL, Scharrer I, Nilsson IM, Humphries JE et al. The inhibitor antibody response is more complex in hemophilia A patients than in most nonhemophiliacs with factor VIII autoantibodies. *Recombinant and Kogenate Study Groups. Blood* 1997; 89(10):3663-3671.
Kommentar: Keine Untersuchung zur Immunadsorption
137. Rinder MR, Richard RE, Rinder HM. Acquired von Willebrand's disease: a concise review. *Am J Hematol* 1997; 54(2):139-145.
Kommentar: Übersichtsarbeit

138. Rizvi MA, Vesely SK, George JN, Chandler L, Duvall D, Smith JW et al. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome. *Transfusion* 2000; 40(8):896-901.
Kommentar: Untersuchung zur TTP
139. Rizza CR, Edgcumbe JO, Pitney WR, Child JA. The treatment of patients having spontaneously occurring antibodies to antihemophilic factor (factor VIII). *Thromb Diath Haemorrh* 1972; 28(1):120-128.
Kommentar: keine Untersuchung zur Immunadsorption, n=3
140. Rommel F, Toepfer M, Eberle J, Schiffel H, Spannagl M, Schramm W. Reactivation of chronic hepatitis C virus infection by immunoadsorption in factor VIII inhibitor haemophilia. *Thromb Haemost* 2000; 84(4):733-734.
Kommentar: Fallbericht n=1
141. Ruggeri ZM, Ciavarella N, Mannucci PM, Molinari A, Dammacco F, Lavergne JM et al. Familial incidence of precipitating antibodies in von Willebrand's disease: a study of four cases. *J Lab Clin Med* 1979; 94(1):60-75.
Kommentar: Fallbericht, n=4
142. Samuelsson G. Immunoadsorption using the Excorim(Registered trade mark) treatment system. *Transfus Sci* 1998; 19(s):3-4.
Kommentar: keine Untersuchung zur Wirksamkeit der Immunadsorption
143. Scandella D. Human anti-factor VIII antibodies: epitope localization and inhibitory function. *Vox Sang* 1996; 70 Suppl 1:9-14.
Kommentar: laborchemische Arbeit
144. Scandella DH. Properties of anti-factor VIII inhibitor antibodies in hemophilia A patients. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(2):137-142.
Kommentar: laborchemische Arbeit
145. Scharer I, Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophiliacs. A review of the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4(5):753-758.
Kommentar: Übersicht über Studien zur Inzidenz der Hemmkörperentwicklung in Abhängigkeit vom Präparat
146. Scharer I, Grossmann R. Erworbene Hemmkörperhämostasie. *Anaesthesist* 2000; 49(1):34-42.
Kommentar: Übersichtsarbeit
147. Schmalldienst S, Goldammer A, Spitzauer S, Derfler K, Horl WH, Knobl P. Local anticoagulation of the extracorporeal circuit with heparin and subsequent neutralization with protamine during immunoadsorption. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(3):490-497.
Kommentar: keine Untersuchung zur Wirksamkeit der Immunadsorption
148. Schulman S, rFVIIa-CI Group. Safety, efficacy and lessons from continuous infusion with rFVIIa. *Haemophilia* 1998;(4):-564.
Kommentar: Arbeit zu Faktor VIIa
149. Schwaab R, Brackmann HH, Meyer C, Seehafer J, Kirchgesser M, Haack A et al. Haemophilia A: mutation type determines risk of inhibitor formation. *Thromb Haemost* 1995; 74(6):1402-1406.
Kommentar: Arbeit zur Entwicklung von Antikörpern, nicht Behandlung
150. Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, Green D, Kessler CM. A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood* 1995; 86(2):797-804.
Kommentar: Untersuchung zur Therapie mit IVIG
151. Shaffer LG, Phillips MD. Successful treatment of acquired hemophilia with oral immunosuppressive therapy [see comments] [published erratum appears in *Ann Intern Med* 1998 Feb 15;128(4):330]. *Ann Intern Med* 1997; 127(3):206-209.
Kommentar: keine Untersuchung zur Wirksamkeit der Immunadsorption
152. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998; 80(5):773-778.
Kommentar: Untersuchung zu Faktor VIIa
153. Sherman LA, Goldstein MA, Sise HS. Circulating anticoagulant (antifactor 8 treated with immunosuppressive drugs. *Thromb Diath Haemorrh* 1969; 21(2):249-258.
Kommentar: keine Untersuchung zur Immunadsorption
154. Slocumbe GW, Newland AC, Colvin MP, Colvin BT. The role of intensive plasma exchange in the prevention and management of haemorrhage in patients with inhibitors to factor VIII. *Br J Haematol* 1981; 47(4):577-585.
Kommentar: Plasmaexchange, n= 2

155. Sohngen D, Specker C, Bach D, Kuntz BM, Burk M, Aul C et al. Acquired factor VIII inhibitors in nonhemophilic patients. *Ann Hematol* 1997; 74(2):89-93.
Kommentar: keine Untersuchung zur Wirksamkeit der Immunadsorption
156. Soucie JM, Evatt B, Jackson D. Occurrence of hemophilia in the United States. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Am J Hematol* 1998; 59(4):288-294.
Kommentar: Surveillance Untersuchung
157. Ständige Hamapheresekommission der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. Empfehlungen zur Durchführung von Plasmaaustauschbehandlungen. *Infusionsther Transfus ionsmed* 1995; 22:51-63.
Kommentar: Standards, keine Untersuchung zur Immunadsorption
158. Strauss RG. Mechanisms of adverse effects during hemapheresis. *J Clin Apheresis* 1996; 11(3):160-164.
Kommentar: Nebenwirkungen
159. Sultan Y, Maisonneuve P, Kazatchkine MD, et al. Anti idiotypic suppression of antibodies to factor VIII by high dose intravenous gamma globulin. *Lancet II* 1984;765-781.
Kommentar: Untersuchung zur IVIG
160. Tengborn L, Berntorp E. Continuous infusion of factor IX concentrate to induce immune tolerance in two patients with haemophilia B. *Haemophilia* 1998; 4(1):56-59.
Kommentar: Fallberichte n=2
161. Theodorsson B, Hedner U, Nilsson IM, Kisiel W. A technique for specific removal of factor IX alloantibodies from human plasma: partial characterization of the alloantibodies. *Blood* 1983; 61(5):973-981.
Kommentar: technische Aspekte
162. Toepfer M, Spannagl M, Sitter T, et al. Successful reduction of acquired high titer factor VIII antibodies by extracorporeal antibody-based immunoadsorption. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(9):A170.
Kommentar: Fallbericht n=1
163. Toepfer M, Rommel F, Sitter T, Spannagl M, Held E, Schramm W et al. Reduction of acquired high titer factor VIII antibodies by extracorporeal antibody-based immunoadsorption without additional immunosuppressive therapy. *Thromb Haemost* 1998; 80(6):1035-1036.
Kommentar: Leserbrief, Fallbericht n=1
164. Tribl B, Knobl P, Derfler K, Kapiotis S, Aspöck G, Jäger U et al. Rapid elimination of a high-titer spontaneous factor V antibody by extracorporeal antibody-based immunoadsorption and immunosuppression. *Ann Hematol* 1995; 71(4):199-203.
Kommentar: n=1, Therasorb, erworbene Hemmkörperhämophilie
165. Trotta F, Bajocchi G, La Corte R, Moratelli S, Sun LY. Long-lasting remission and successful treatment of acquired factor VIII inhibitors using cyclophosphamide in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(10):1007-1009.
Kommentar: Fallbericht, verschiedene Therapieregimes auch Plasmapherese keine Immunadsorption
166. Uehlinger J, Rose E, Aledort LM, Lerner R. Successful treatment of an acquired Von Willebrand factor antibody by extracorporeal immunoadsorption. *N Engl J Med* 1989; 320(4):254-255.
Kommentar: Fallbericht n=1
167. Uehlinger J, Button GR, McCarthy J, Forster A, Watt R, Aledort LM. Immunoadsorption for coagulation factor inhibitors. *Transfusion* 1991; 31(3):265-269.
168. Unuvar A, Warrier I, Lusher JM. Immune tolerance induction in the treatment of paediatric haemophilia A patients with factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2000; 6(3):150-157.
Kommentar: keine Untersuchung zur Wirksamkeit der Immunadsorption, darf ich Sie dennoch bitten, sie mir zu schicken
169. Valbonesi M, Bo A, De Luigi MC, Bruni R, Stura P, Sanfilippo B et al. Cascade filtration (CF) with the Haemonetics MCS+: a new technical adaptation. *Int J Artif Organs* 2001; 24(3):164-166.
Kommentar: Erfahrungsbericht zur Kaskadenfiltration, kein spezieller Bezug zu Indikationen
170. Vamvakas EC. Evaluation of clinical studies of the efficacy of therapeutic apheresis. *J Clin Apheresis* 2000; 15(1-2):6-17.
Kommentar: biometrische, methodische Aspekte
171. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den BM, Mauser BE. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 1995; 73(2):247-251.
Kommentar: Laboruntersuchung
172. Vermynen J. How do some haemophiliacs develop inhibitors? *Haemophilia* 1998; 4(4):538-542.
Kommentar: keine Untersuchung zur Wirksamkeit der Immunadsorption

173. Virella G, Glassman AB. Apheresis, exchange, adsorption and filtration of plasma: four approaches to the removal of undesirable circulating substances. *Biomed Pharmacother* 1986; 40(8):286-296.
Kommentar: Übersichtsarbeit
174. von Depka M, Huth-Kühne A. Immunoabsorption with anti-Immunoglobulin Antibodies using Ig-TheraSorb Columns (in press). In: Rodriguez Merchan EC, Lee CA, editors. *Inhibitors in Patients with Haemophilia*. Oxford: Blackwell, 2002.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
175. Watt RM, Bunitsky K, Faulkner EB, Hart CM, Horan J, Ramstack JM et al. Treatment of congenital and acquired hemophilia patients by extracorporeal removal of antibodies to coagulation factors: a review of US clinical studies 1987-1990. Hemophilia Study Group. *Transfus Sci* 1992; 13(2):233-253.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
176. Wensley RT, Stevens RF, Burn AM, Delamore IW. Plasma exchange and human factor VIII concentrate in managing haemophilia A with factor VIII inhibitors. *Br Med J* 1980; 281(6252):1388-1389.
Kommentar: Plasmapherese
177. White GC, Roberts HR. The treatment of factor VIII inhibitors --a general overview. *Vox Sang* 1996; 70 Suppl 1:19-23.
Kommentar: Übersichtsarbeit
178. Zeitler H, Unkrig C, Brackmann H, Effenberg C, Hanfland D, Stier S et al. An immunomodulatory treatment of acquired hemophilia A with longterm IgG IA, immunosuppression, and antigen substitution - a modified Bonn protocol inducing immune tolerance. *Blood* 1997; 90(S1):36A.
Kommentar: Zwischenauswertung zum Bonn-Malmö-Protokoll
179. Zettervall O, Sundqvist SB, Nilsson IM. Characterisation of the tolerant state in a patient with haemophilia B after removal of high-titre factor IX antibodies. *Scand J Haematol* 1985; 34(5):446-454.
Kommentar: Fallbericht n=1

Einzelauswertungen zur Hemmkörperhämophilie

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Berntorp, E.; Astermark, J.; Carlborg, E.: Malmö protocol update, in: Haematologica 85 (2000) Suppl. 10, S. 48-51. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung | Update der Resultate mit dem Malmö-Protokoll |
| Indikation | Hämophilie A, Hämophilie B |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | n = 26 15 High-responder, 2 Low-responder mit Hämophilie A 8 High-responder, 1 Low-responder mit Hämophilie B |
| Intervention | Protein-A-Säule an Sepharose, CITEM 10 von Excorim Bei Patienten, die einen Antikörpertiter von = 10 BU hatten, wurde eine Immunadsorption durchgeführt, bevor mit dem Immuntoleranz-Malmö-Protokoll begonnen wurde. Hierzu wurde Cyclophosphamid Tag 1 bis 2 in einer Dosis von 12 bis 15 mg/kg Körpergewicht i.v. gegeben und anschließend über 8 bis 10 Tage oral 2 bis 3 mg/kg Körpergewicht. Patienten erhielten gleichzeitig Uromitexan. Gerinnungsfaktoren wurden nach Bedarf gegeben. Am 4. Behandlungstag wurden Immunglobuline in einer Dosis von 0,4 g/kg für 5 Tage gegeben. Vor Beginn der Behandlung wurde 100 mg Hydrocortison i.v. verabreicht. Bei Bedarf wurde die Behandlung wiederholt. |
| Vergleichsintervention | entfällt |
| Verblindung | entfällt |
| Randomisation | entfällt |
| Outcomes | Recovery, Halbwertszeit von Faktor VIII bzw. Faktor IX sowie Response im Normalbereich |
| Follow up | 6 bis 14 Jahre, im Median 12 |
| Drop Outs | entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | nein |
| Statistische Auswertung | nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | Level III |
| Ergebnisse | Bei Hämophilie-A-Patienten wurde bei 10 von 17 Patienten eine Immuntoleranz erzielt (59 %), bei Hämophilie B in 5 von 9 Patienten (56 %). Ein Patient erlitt einen Herzinfarkt und verstarb viele Jahre später an Herzversagen, vermutlich nach Prothrombin-Komplex. Im Mittel dauerte die Behandlung 20 Tage (9 bis 13). Im Mittel wurden 162.000 Einheiten Faktor VIII gegeben mit einer Tagesdosis im Median von 207 Einheiten/kg Körpergewicht (83 bis 441). Die Dosis für Faktor IX lag im Median bei 219.000 Einheiten (14.000 bis 616.000) im Mittel über 23 Tage. Die tägliche Dosis betrug im Median 304 Einheiten (36 bis 953). |
| Fazit der Verfasser | Das Malmö-Protokoll sollte bei Patienten mit Hämophilie mit lange bestehenden Antikörpern eingesetzt werden. Bei der Hämophilie B sollte nur hochgereinigter Faktor IX verwendet werden. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Kleine Fallzahl, nicht vergleichende Untersuchung. |

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Gjörstrup, P.; Berntorp, E.; Larsson, L. et al.: Kinetic aspects of the removal of IgG and inhibitors in hemophiliacs using protein A immunoabsorption, in: Vox Sang. 61 (1991), S. 244-250. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung | Effektivität der Immunadsorption |
| Indikation | Hemmkörper-Patienten |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 7 Patienten mit kongenitaler Hämophilie, High-responder 3 Patienten mit erworbener Hemmkörperhämophilie gegen Faktor VIII |
| Intervention | Immunadsorption mit Immunosorba (Protein-A-Sepharose der Firma Excorim). Neben der Immunadsorption wurden Gerinnungsfaktoren bzw. DDAVP verabreicht und bei einigen Patienten auch Cyclophosphamid und intravenöse polyklonale Gammaglobuline. |
| Vergleichsintervention | entfällt |
| Verblindung | entfällt |
| Randomisation | entfällt |
| Outcomes | Faktor-VIII-Aktivität, Faktor-IX-Aktivität, Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Hemmkörper, Immunglobuline quantitativ 10 Patienten wurden bei 17 Episoden mit Immunadsorption behandelt, 2 zur Erzeugung einer Toleranz, 7 bei Blutung, 6 bei anstehenden Operationen und 2 nach Trauma. |
| Follow up | nicht angegeben |
| Drop Outs | keine |
| Intention-To-Treat-Analyse | nein |
| Statistische Auswertung | lineare und nichtlineare Regressionsanalyse |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | Level III |
| Ergebnisse | Bei allen Patienten konnten die Immunglobuline reduziert werden. Bei Patienten mit kongenitaler Hämophilie wurden die Antikörper gegen Faktor VIII und IX deutlich reduziert, während bei erworbener Hemmkörperhämophilie die Reduktion nicht so einheitlich war. Bei Patienten mit kongenitaler Hämophilie konnten die Blutungen gestoppt werden, und es gelang auch gut eine postoperative Hämostase. |
| Fazit der Verfasser | Die Behandlung von Patienten mit erworbener Hemmkörperhämophilie ist schwieriger als die von Patienten mit angeborener. Bei Hemmkörperhämophilie ist die Immunadsorption insbesondere bei akuter Blutung bei Patienten mit hohem Titer zu überlegen. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Kasuistische Beobachtung mit eingeschränkter Aussagefähigkeit. |

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Hess, L.; Unkrig, C.; Zeitler, H. et al.: Clinical experience with the modified Bonn-Malmö protocol since 1996, in: Scharrer, I.; Schramm, W. (Hrsg.): 31. Hämophilie-Symposium Hamburg 2000, Berlin [u.a.]: Springer, 2002, S. 41-46. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung | Effektivität des Bonn-Malmö-Protokolls |
| Indikation | erworbene Hemmkörperhämophilie |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 20 Patienten mit erworbener Hemmkörperhämophilie, 19 gegen Faktor VIII, 1 gegen Faktor V, bei 9 Patienten konnte eine assoziierte Erkrankung festgestellt werden. Alle Patienten litten unter lebensbedrohlichen Blutungen. Der Hemmkörpertiter betrug im Mittel 556 BU (Maximum 8.400, Minimum 15 BU). |
| Intervention | Ein Zyklus bestand aus: Immunadsorption mit Ig-Therasorb (Plasmaselect) Tag 1 bis 5, Faktor VIII 100 bis 200 IE/kg Körpergewicht alle 6 Stunden und anschließend in Abhängigkeit von der Klinik Immunglobuline 0,3 g/kg Körpergewicht an Tag 5 und 6 (7). Cyclophosphamid 2 mg/kg Körpergewicht und Prednisolon 1 mg/kg Körpergewicht Tag 1 bis 7. |
| Vergleichsintervention | entfällt |
| Verblindung | entfällt |
| Randomisation | entfällt |
| Outcomes | Blutungen, Hemmkörper |
| Follow up | 29,5 Monate |
| Drop Outs | 4 Patienten konnten nicht komplett nach dem Protokoll behandelt werden. |
| Intention-To-Treat-Analyse | nein |
| Statistische Auswertung | nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | Level III |
| Ergebnisse | Nach ein bis zwei Apheresen konnte die Blutung bei allen 20 Patienten beherrscht werden. Im Mittel konnten nach 5,3 Apheresetagen bei 16 Patienten die Hemmkörper nicht mehr nachgewiesen werden. Bei 12 Patienten waren zur dauerhaften Elimination der Hemmkörper weitere Apheresen notwendig, im Mittel 17,5 Tage. Der mittlere Faktor-VIII-Verbrauch lag bei 560.000 IE (Minimum: 181.000, Maximum: 2 Mio. IE). |
| Fazit der Verfasser | Es handelt sich um eine effektive und effiziente Behandlung von Patienten mit erworbener Hemmkörperhämophilie. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Fallserie mit begrenzter Aussagekraft, keine vergleichende Untersuchung. Es handelt sich vermutlich um die aktualisierte Veröffentlichung mit mehr Patienten der gleichen Autorengruppe, die zuvor 1998 publiziert hat. |

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Jansen, M.; Schmaldienst, S.; Banyai, S. et al.: Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immunoabsorption (Ig-Therasorb), in: British Journal of Haematology 112 (2001), S. 91-97. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung | Update der bisher gewonnenen Erfahrungen bei der Behandlung von Hemmkörpern gegen Gerinnungsfaktoren, insbesondere bezüglich Langzeiterfolge |
| Indikation | angeborene und erworbene Hemmkörperhämophilie |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 11 Patienten: 3 Patienten mit Hämophilie A, 5 Patienten mit spontaner erworbener Hemmkörperhämophilie gegen Faktor VIII 1 Patient mit erworbener Hemmkörperhämophilie gegen Faktor VIII post partum 1 Patient mit erworbener Hemmkörperhämophilie bei rheumatoider Arthritis 1 Patient mit spontaner erworbener Hemmkörperhämophilie gegen Faktor V 9 von 11 Patienten hatten eine milde bis schwere Blutung, 2 ohne Blutung. |
| Intervention | Malmö-Protokoll, Einsatz von Ig-Therasorb (polyklonaler Schafsantikörper) der Firma PlasmaSelect |
| Vergleichsintervention | entfällt |
| Verblindung | entfällt |
| Randomisation | nein |
| Outcomes | Von den 3 Patienten mit Hämophilie wurde einer wegen akuter Blutung behandelt, welche gestoppt werden konnte. Bei den beiden anderen war das Therapieziel Immuntoleranz, was bei einem auch sechs Jahre danach erreicht werden konnte und bei dem anderen Patienten nicht. In 5 von 7 Patienten mit erworbener Hemmkörperhämophilie gegen Faktor VIII konnte ohne Substitution der Antikörpertiter dauerhaft nach fünf Immunadsorptionsbehandlungen unterdrückt werden. |
| Follow up | nicht explizit angegeben |
| Drop Outs | keine |
| Intention-To-Treat-Analyse | nein |
| Statistische Auswertung | nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | Level III |
| Ergebnisse | Bei allen Patienten bis auf einen konnte eine dauerhafte Remission erzielt werden. In 5,6 % der Behandlungen kam es zu geringfügigen Nebenwirkungen wie Gesichtsröte und Übelkeit, venösen Komplikationen, Gastralgie. Drei Behandlungen mussten dauerhaft abgebrochen werden. |
| Fazit der Verfasser | Es handelt sich um eine sichere und gut tolerierte erfolgversprechende Methode, insbesondere bei Patienten, bei denen eine schnelle Reduktion der Antikörpertiter notwendig ist. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Kasuistische Beobachtung an Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern. |

| | |
|---|--|
| Autoren und Titel der Studie | Nilsson, I.M.; Berntorp, E.; Zettervall, O.: Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide, and factor VIII, in: N. Engl. J. Med. 318 (1988), S. 947-950. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung | Erfolg der Induktion einer Immuntoleranz |
| Indikation | Hemmkörperhämophilie bei Patienten mit Hämophilie A |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 11 Patienten: 9 High-responder 1 Low-responder 1 Intermediate-responder |
| Intervention | Immunadsorption (Protein-A-Säule an Sepharose) vor Beginn der Behandlung, wenn der Antikörpertiter = 10 IU. Anschließend Cyclophosphamid i.v. 12 mg bis 15 mg Tag 1 bis 2, für die folgenden 8 bis 10 Tage 2 bis 3 mg/kg Körpergewicht oral. Faktor VIII initial in Abhängigkeit bis zur Neutralisierung der Antikörper und dann bis zu einer Faktor-VIII-Aktivität von 40 bis 100 IU/dl, anschließend bis zu 30 bis 80 IU/dl. Immunglobuline loading dose von 2,5 bis 5 g am Tag 1. Ab Tag 4 über fünf Tage 0,4 g/kg Körpergewicht. |
| Vergleichsintervention | entfällt |
| Verblindung | entfällt |
| Randomisation | entfällt |
| Outcomes | Induktion einer Toleranz, Elimination der Antikörper, Normalisierung der Halbwertszeit von Faktor VIII und Abwesenheit einer anamnestischen Response |
| Follow up | 8 bis 51 Monate, im Median 30 Monate |
| Drop Outs | keine |
| Intention-To-Treat-Analyse | nein |
| Statistische Auswertung | nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | Level III |
| Ergebnisse | Immuntoleranz konnte bei 9 von 11 Patienten erzielt werden. Bei einem Patienten kam es zu einer deutlichen Verringerung der anamnestischen Response. Bei einem Patienten mit extrem hohen Antikörpertitern konnte keine Immuntoleranz erzielt werden. |
| Fazit der Verfasser | Der Vorteil des Malmö-Protokolls ist, dass innerhalb weniger Wochen Immuntoleranz erzielt werden kann, während beim Brackmann-Protokoll im Mittel hierfür 700 Tage notwendig sind. Der Verbrauch von Faktor VIII im Malmö-Protokoll bis zur Erzielung der Immuntoleranz entspricht der Menge, die im Bonner Brackmann-Protokoll für einen Patienten während 6 bis 32 Tage eingesetzt wird. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | keine vergleichende Untersuchung bezüglich Brackmann-Protokoll und Malmö-Protokoll |

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Von Depka, M.; Huth-Kühne, A: Immunoabsorption with anti-immunoglobulin antibodies using Ig-TheraSorb columns, in: Rodriguez-Merchan, E.C.; Lee, C.A. (ed.): Inhibitors in patients with haemophilia, Oxford: Blackwell, (inpress) 2002. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung | Effektivität der Immunadsorption |
| Indikation | Hemmkörperhämophilie |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 14 Patienten, 12 Patienten mit erworbener Hemmkörperhämophilie A und 2 Patienten mit angeborener Hämophilie A. Alle Patienten litten unter schweren Blutungen. |
| Intervention | Immunadsorption erfolgte mit Ig-Therasorb an 5 Tagen in der Woche. Ein Behandlungszyklus über 5 Tage beinhaltete die Bolusgabe von Faktor VIII von 200 IE/kg Körpergewicht sowie anschließende Faktor-VIII-Infusion von 200 IE/kg/Tag. In Heidelberg erhielten die Patienten 1 mg Prednisolon/kg Körpergewicht plus 2 mg/kg Körpergewicht Cyclophosphamid, während die Patienten in Hannover Mycophenolatmofetil 10 mg/kg Körpergewicht statt Cyclophosphamid erhielten. Alle Patienten erhielten an den Tagen 5 bis 7 des Zyklus 0,3 g/kg Körpergewicht Immunglobuline. |
| Vergleichsintervention | entfällt |
| Verblindung | entfällt |
| Randomisation | entfällt |
| Outcomes | Normalisierung des Faktor VIII:C-Spiegels über 1 U/l |
| Follow up | im Mittel 29,5 Monate (Range: 11 bis 52 Monate) |
| Drop Outs | keine |
| Intention-To-Treat-Analyse | nein |
| Statistische Auswertung | nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | Level III |
| Ergebnisse | 13 von 14 Patienten sind im Mittel nach 29,5 Monaten in Remission, 1 Patient in Teilremission, keine Nebenwirkungen festgestellt. |
| Fazit der Verfasser | Es handelt sich bei der Immunadsorption um eine wirksame und kosteneffektive Maßnahme. In Heidelberg wurden zusätzlich 3 Patienten ohne Substitution von Faktor VIII behandelt, davon 2 erfolgreich. In einer multizentrischen Studie soll deswegen untersucht werden, ob Faktor VIII bei der Immunadsorption gegeben werden muss. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Kasuistische Beschreibung von eingeschränkter Aussagekraft. Der Publikationsstatus ist unklar. |

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Watt, R.M.; Bunitsky, K.; Faulkner, E.B. et al.: Treatment of congenital and acquired hemophilia patients by extracorporeal removal of antibodies to coagulation factors: a review of US clinical studies 1987-1990, in: Transf. Sci. 13 (1992), S. 233-253. |
| Studientyp nach Durchsicht | Längsschnittuntersuchung |
| Fragestellung | Effektivität der Immunadsorption |
| Indikation | 13 Patienten mit Hemmkörperhämophilie, davon 12 mit Hämophilie A und 1 Patient Mangel an Faktor XI. 9 Patienten mit erworbener Hemmkörperhämophilie, 7 gegen Faktor VIII, 1 gegen Willebrand-Faktor und einer gegen Faktor XIII |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | Bei den kongenitalen Hemmkörperhämophilen wurden 5 wegen Blutungen vorstellig, 4 präoperativ und 4 zur Immuntoleranztherapie. Hemmkörpertiter ≥ 10 BU/ml. Patienten mit erworbener Hemmkörperhämophilie wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie bluteten und 1 zur ITT. |
| Intervention | Immunadsorption mit Protein-A-Säule (Immunosorba, Protein A - Sepharose) |
| Vergleichsintervention | entfällt |
| Verblindung | entfällt |
| Randomisation | entfällt |
| Outcomes | Antikörpertiter, klinische Parameter, Nebenwirkungen Ein Responder wurde definiert als ein Patient, der eine Reduktion von 10 ± 5 BU/ml während der Behandlung erreichen konnte. |
| Follow up | nicht angegeben |
| Drop Outs | keine |
| Intention-To-Treat-Analyse | nein |
| Statistische Auswertung | Wird angegeben mit RS1 unter Verwendung von BBN-Software. |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | Level III |
| Ergebnisse | Immunglobulintiter konnten um 77 % beziehungsweise 87 % vermindert werden. 8 von 12 auswertbaren Hämophilie-A-Patienten wurden als Responder klassifiziert, insgesamt sprachen 3 Patienten nicht an. Bei Patienten mit erworbenen Hemmkörpern wurden 7 ausgewertet, 4 davon sprachen an, 1 weiterer Patient war nicht auswertbar, 2 Patienten waren Non-responder. Bei 85 Immunadsorptionsbehandlungen kam es zu 38 unerwünschten Nebenwirkungen, welche alle als mild klassifiziert wurden. Am häufigsten kam es in 10 % der Behandlungszyklen zu Parästhesien durch Kalziummangel, am zweithäufigsten waren Übelkeit und Erbrechen und Hypotension als dritthäufigste Ursache. |
| Fazit der Verfasser | Immunadsorption kann bei Hemmkörperhämophilie eine effektive Behandlungsoption sein. Dies gilt insbesondere bei hohen Antikörpertitern in Vorbereitung auf Operationen und bei Blutungen sowie vor Faktor-VIII-Behandlung. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | kasuistische Beobachtung mit eingeschränktem Aussagegrad |

32.19. Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)/ Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

Übersicht

| | |
|---|--|
| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
| | <u>Primärstudien</u> |
| verschickt zur 56. Sitzung | Bueno D, Jr., Sevigny J, Kaplan AA. Extracorporeal treatment of thrombotic microangiopathy: a ten year experience. Ther Apher 1999; 3(4):294-297 |
| verschickt zur 56. Sitzung | Fisher DC, Sherrill GB, Hussein A, Rubin P, Vredenburgh JJ, Elkordy M et al. Thrombotic microangiopathy as a complication of high-dose chemotherapy for breast cancer. Bone Marrow Transplant 1996; 18(1):193-198 |
| verschickt zur 56. Sitzung | Gaddis TG, Guthrie-TH J, Drew MJ, Sahud M, Howe RB, Mittelman A. Treatment of plasma refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with protein A immunoabsorption. Am J Hematol 1997; 55(2):55-58 |
| verschickt zur 56. Sitzung | Mittelman A, Bertram J, Henry DH, Snyder HW, Jr., Messerschmidt GL, Ciavarella D et al. Treatment of patients with HIV thrombocytopenia and hemolytic uremic syndrome with protein A (ProSORBA column) immunoabsorption. Semin Hematol 1989; 26(2 Suppl 1):15-18 |
| verschickt zur 56. Sitzung | Snyder HW, Jr., Mittelman A, Oral A, Messerschmidt GL, Henry DH, Korec S et al. Treatment of cancer chemotherapy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome by protein A immunoabsorption of plasma. Cancer 1993; 71(5):1882-1892 |
| verschickt zur 57. Sitzung | T.De Palo, M. Giordano et. al. Therapeutic apheresis in children: experience in a pediatric dialysis center. Int. Journal of Artificial Organs/Vol.23/no.12,2000/pp 834-839 |
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| | keine |
| c) Gutachten und Stellungnahmen | |
| Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt: | |
| verschickt zur 46. Sitzung | Prof. Vetter, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn |

Kommentiertes Literaturverzeichnis zum hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS)/ zur thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP)

1. Agarwal A, Mauer SM, Matas AJ, Nath KA. Recurrent hemolytic uremic syndrome in an adult renal allograft recipient: current concepts and management. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6(4):1160-1169.
Kommentar: Übersicht
2. Bandarenko N, Brecher ME. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apheresis* 1998; 13(3):133-141.
Kommentar: Übersicht (Plasmaaustausch/Plasmapherese bei TTP)
3. Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, Porta C, Vianelli N, Billio A et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica* 1997; 82(4):429-435.
Kommentar: PE + Steroide mit/ohne Aspirin und Dipyridamol
4. Borghardt EJ, Kirchertz EJ, Marten I, Fenchel K. Protein A-immunoabsorption in chemotherapy associated hemolytic-uremic syndrome. *Transfus Sci* 1998; 19 Suppl:5-7.
Kommentar: Zwischenbericht zu einer laufenden Fallserie, keine Ergebnisdarstellung
5. Bosch T, Wendler T. Extracorporeal plasma treatment in thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome: a review. *Ther Apher* 2001; 5(3):182-185.
Kommentar: Übersichtsarbeit
6. Bruni R, Giannini G, Lercari G, Bo A, Florio G, De Luigi MC et al. Cascade filtration for TTP: an effective alternative to plasma exchange with cryodepleted plasma. *Transfus Sci* 1999; 21(3):193-199.
Kommentar: Anderes Verfahren, spezielle Form des Plasmaaustauschs
7. Bueno D, Jr., Sevigny J, Kaplan AA. Extracorporeal treatment of thrombotic microangiopathy: a ten year experience. *Ther Apher* 1999; 3(4):294-297.
Kommentar: Fallserie, siehe Einzelauswertung
8. D'Souza RJ, Kwan JT, Hendry BM, Fallon M, Cunningham D. Successful outcome of treating hemolytic uremic syndrome associated with cancer chemotherapy with immunoabsorption. *Clin Nephrol* 1997; 47(1):58-59.
Kommentar: Fallbericht, n=1
9. De Palo T, Giordano M, Bellantuono R, Colella V, Troise D, Palumbo F et al. Therapeutic apheresis in children: experience in a pediatric dialysis center. *Int J Artif Organs* 2000; 23(12):834-839.
Kommentar: Konsekutive Fallserie zum Plasmaaustausch/ LDL-Apherese/Immunadsorption bei verschiedenen Indikationen im Kindesalter, Immunadsorption nicht bei HUS angewendet
10. Drew MJ. Resolution of refractory, classic thrombotic thrombocytopenic purpura after staphylococcal protein A immunoabsorption. *Transfusion* 1994; 34(6):536-538.
Kommentar: Fallbericht, n=1
11. Elliot E, Ridley G, Hodson E, Craig J. Interventions for established haemolytic uraemic syndrome/ thrombotic thrombocytopenic purpura. *The Cochrane Library* 2002;(4).
Kommentar: Cochrane-Protokoll
12. Fisher DC, Sherrill GB, Hussein A, Rubin P, Vredenburg JJ, Elkordy M et al. Thrombotic microangiopathy as a complication of high-dose chemotherapy for breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(1):193-198.
Kommentar: Fallserie, n=8, siehe Einzelauswertung
13. Gaddis TG, Guthrie-TH J, Drew MJ, Sahud M, Howe RB, Mittelman A. Treatment of plasma refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with protein A immunoabsorption. *Am J Hematol* 1997; 55(2):55-58.
Kommentar: Fallserie, siehe Einzelauswertung
14. Kaplan AA. Therapeutic apheresis for renal disorders. *Ther Apher* 1999; 3(1):25-30.
Kommentar: Übersicht, nur Plasmaaustausch
15. Kaplan AA. Therapeutic apheresis for cancer related hemolytic uremic syndrome. *Ther Apher* 2000; 4(3):201-206.
Kommentar: Übersichtsarbeit
16. Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(6):1126-1133.
Kommentar: Übersichtsarbeit

17. Kiproff DD, Golden P, Rohe R, et al. Adverse reactions associated with mobile therapeutic apheresis: Analysis of 17,940 procedures. *J Clin Apheresis* 2001; 16(3):130-133.
Kommentar: Veröffentlichung zu Nebenwirkungen therapeutischer Apheresen, keine indikationsspezifischen Aussagen
18. Marques MB, Huang ST. Patients with thrombotic thrombocytopenic purpura commonly develop metabolic alkalosis during therapeutic plasma exchange. *J Clin Apheresis* 2001; 16(3):120-124.
Kommentar: Studie zu Nebenwirkungen des Plasmaaustausch bei TTP
19. Mittelman A, Bertram J, Henry DH, Snyder HW, Jr., Messerschmidt GL, Ciavarella D et al. Treatment of patients with HIV thrombocytopenia and hemolytic uremic syndrome with protein A (Prosorba column) immunoadsorption. *Semin Hematol* 1989; 26(2 Suppl 1):15-18.
Kommentar: Fallserie, siehe Einzelauswertung
20. Mittelman A, Puccio C, Ahmed T, Arlin Z, Wuest D, Ciavarella D et al. Response of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura to extracorporeal immunoadsorption. *N Engl J Med* 1992; 326(10):711-712.
Kommentar: Fallbericht, n=1
21. Nand S, Molokie R. Therapeutic plasmapheresis and protein A immunoadsorption in malignancy: a brief review. *J Clin Apheresis* 1990; 5(4):206-212.
Kommentar: Übersichtsarbeit
22. OTA - US Congress Office of Technology Assessment. The Safety, Efficacy, and Cost Effectiveness of Therapeutic Apheresis. Banta H, editor. 23-6-1983. Washington. Health Technology Case Study 23. Ref Type: Generic
Kommentar: Plasmapherese
älterer HTA-Bericht zu unselektiven Apheresen
23. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1991; 325(6):393-397.
Kommentar: Übersicht und Studie zum Plasmaaustausch/ Plasmapherese; Comment in: *N Engl J Med* 1991 Aug 8;325(6):426-8
24. Samtleben W, Blumenstein M, Bosch T, Lysaght MJ, Schmidt B. Plasma therapy at Klinikum Grosshadern: a 15-year retrospective. *Artif Organs* 1996; 20(5):408-413.
Kommentar: Übersichtsarbeit
25. Sarode R, McFarland JG, Flomenberg N, Casper JT, Cohen EP, Drobyski WR et al. Therapeutic plasma exchange does not appear to be effective in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16(2):271-275.
Kommentar: Fallserie, lediglich 1 Patient mit Immunadsorption
26. Schneider KM. Plasmapheresis and immunoadsorption: Different techniques and their current role in medical therapy. *Kidney Int* 1998; 53(64):S61-S65.
Kommentar: Übersicht
27. Snyder HW, Jr., Seawell BW, Cochran SK, Balint JP, Jr., Jones FR. Specificity of antibody responses affected by extracorporeal immunoadsorption of plasma over columns of protein A silica. *J Clin Apheresis* 1992; 7(3):110-118.
Kommentar: Laborstudie
28. Snyder HW, Jr., Mittelman A, Oral A, Messerschmidt GL, Henry DH, Korec S et al. Treatment of cancer chemotherapy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome by protein A immunoadsorption of plasma. *Cancer* 1993; 71(5):1882-1892.
Kommentar: Fallserie (n=55), siehe Einzelauswertung
29. von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher* 2002; 6(4):320-328.
Kommentar: Übersichtsarbeit
30. Zeigler ZR, Shadduck RK, Nath R, Andrews DF, III. Pilot study of combined cryosupernatant and protein A immunoadsorption exchange in the treatment of grade 3-4 bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17(1):81-86.
Kommentar: Studie zu Surrogatparametern, alle Patienten hatten Leukämien mit Mikroangiopathie, keine Abgrenzung von anderen therap. Interventionen möglich (Vermischung von Plasmapherese und Immunadsorption)
31. Zeigler ZR, Shadduck RK, Gryn JF, Rintels PB, George JN, Besa EC et al. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Clin Apheresis* 2001; 16(1):19-22.
Kommentar: Nur Kryobehandlung, keine Immunadsorption

Einzelauswertungen

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | T.De Palo, M. Giordano et. al. Therapeutic apheresis in children: experience in a pediatric dialysis center. Int. Journal of Artificial Organs/Vol.23/no.12,2000/pp 834-839 |
| Studientyp nach Durchsicht | Retrospektive, gemischte Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Erfahrungen mit therapeutischer Apherese bei Kindern |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 51 Kinder ,die zwischen 1982 u. 2000 mit Plasmapherese(PE), LDL-Apherese (LDL-A) und Immunadsorption(IA) mit Excorim Column behandelt wurden |
| Intervention | Insgesamt 226 Beh. PE 8 Beh. IA 6 Beh. LDL-A 18 Fälle mit HUS wurden aussch. mit PE behandelt 1 Fall mit GN bei Transplantatniere wurde mit IA alle 3 Wo. für die Zeitdauer von 6 Monaten behandelt (= 8 Behandlungen) |
| Vergleichsintervention | -- -- |
| Verblindung | -- -- |
| Randomisation | -- -- |
| Outcomes | -- -- |
| Follow up | -- -- |
| Drop Outs | -- -- |
| Intention-To-Treat-Analyse | -- -- |
| Statistische Auswertung | -- -- |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | -- -- |
| Ergebnisse | -- -- |
| Fazit der Verfasser | -- -- |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Eine weitere Auswertung erübrigt sich, da keine IA bei der Indikation HUS/TTP beschrieben wird. |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | DC Fisher, GB Sherill et al. Thrombotic microangiopathy as a complication of high-dose chemotherapy for breast cancer. Bone Marrow Transplantation 1996,18 193.-198 |
| Studientyp nach Durchsicht | Retrospektive Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Effektivität verschiedener Behandlungen des HUS bzw. der Indikation TTP als Komplikation nach einer Hoch-Dosis-Chemotherapie und Knochenmarkstransplantation bei Brustkarzinom |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 15 Patienten aus versch. Behandlungszentren normales Blutbild und Nierenfunktion nach Chemotherapie 1.Hämolyse mit Nachweis v. Schistocyten und LDH-Erhöhung 2.Thrombozytopenie von mindestens 2 Wo. Dauer 3.Negativer dir. u. indir. Antiglobulin-Test 4.Negative Unters.Ergebn. für DIC |
| Intervention | 15 Pat. Vorbehandlung mit mind. 1mg Prednisolonäquivalent/Kg Körpergew. 12 Pat. Plasmapherese 1-2 x tgl ,(2-94 Behandl. im Mittel 46 Behandl.) 8 Pat. zusätzlich Immunapherese mit Staphylokokken-Protein-A (1-13 Behandl., im Mittel 5,5 Behandl.) 3 Pat. zusätzlich Vincristin (davon 1 Pat. der auch mit Immunapherese beh. wurde) 1 Pat. zusätzlich Danazol |
| Vergleichsintervention | keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Mortalität |
| Follow up | 76-2387 Tage |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | keine |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | 1 Pat. überlebte ohne Apherese 2 Pat. starben an Komplikationen vor Apherese 4 Pat. von 12 mit Plasmapherese behandelten Pat. überlebten, davon 3 Pat. die auch mit Immunapherese behandelt wurden. |
| Fazit der Verfasser | Die frühe Diagnose und die aggressive Anwendung der Plasmapherese, einschl einer 2 x tgl. Behandlung mit Plasmapherese und Immunadsorption mit Staphylokokken-A-Protein scheinen das Überleben zu verbessern |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Gemischte, sehr inhomogene Fallserie mit geringer Aussagekraft. Es bleibt unklar nach welchen Kriterien die Indikation zur Anwendung der IA gestellt wurde, zu welchem Zeitpunkt der Erkrankungen sie angewendet wurde und ob sie regelmäßig oder teilweise zusätzlich zur Plasmapherese eingesetzt wurde. Für letzteres ergeben sich Hinweise aus dem Fazit des Verfassers. Eine valide Aussage zur Wirksamkeit der IA ist anhand dieser Studie nicht zu treffen |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Thomas G.Gaddis, Troy H. Guthrie. Treatment of Plasma Refractory Thrombotic Thrombocytopenic Purpura With Protein A Immunoabsorption. Am. Journal of Hematology 55:55 - 58 (1997) |
| Studientyp nach Durchsicht | multizentrische, retrospektive Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Wirksamkeit der Immunadsorption (IA) bei Nichtansprechen der TTP auf Plasmapherese (PE) |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 10 Pat. aus 6 Zentren mit Thrombozytopenie, Schistozyten, renale u./o. neurolog. Defizite Ausschlusskriterien : 1. spezif. Behandlung wegen CA 2. Hinweise für DIC 3. unzulängl. Dokumentation d. Diag. TTP 4. weniger als 5 PE Vorbehandl. 5. unzureich. Dokumentation des Verlaufs nach IA. Neben der Vorbehandlung mit PE (5 -39 Beh.) teilweise unterschiedl. Vorbeh., z. Bsp. Vincristin, Prednisolon, Splenektomie |
| Intervention | Protein -A-Immunoabsorption ProSORBA , 4-12 Behandl.(m = 6) ohne Begleittherapie |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Perph. Blutausstrich, Thrombozytenzahl, LDH, neurolog. Symptomatik |
| Follow up | 1-18 Mo. |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Keine |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | 7 Pat. zeigten Normalisierung der Symptome (3 Pat mit persist.asymptomat. erhöhten Crea) 2 Pat. verstarben an hämorrhagischen Komplikationen 1 Pat. verbesserte sich erst nach zusätzl. Dextran-Infusion |
| Fazit der Verfasser | Es zeigen sich Hinweise, dass die IA bei PE-refraktärer TTP wirksam ist. Ein Dilemma stellt die Tatsache dar, dass Therapieversagen und Remission nicht eindeutig definiert sind. Weitere prospektive klinische Studien werden benötigt. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Es handelt sich um eine retrospektive Fallserie mit entspr. eingeschränkter Aussagekraft, die TTP-Assoziation der einzelnen Pat. bleibt unklar, die Kritik der Autoren in Hinblick auf die unklare Definition von Therapieversagen und Remission wird geteilt. Insgesamt lässt diese Studie keine valide Aussage zur Wirksamkeit der IA zu. |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | A. Mittelman, J.Bertram. Treatment of Patients with HIV Thrombocytopenia and Hemolytic Uremic Syndrome With Protein A (Prosorba Column) Immunoabsorption. Seminars in Hematology, Vol 26, No.2, Suppl 1(April), 1989 pp 15-18 |
| Studientyp nach Durchsicht | prospektive, (multizentrische?) gemischte Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Wirksamkeit der IA bei HIV -assoziierter Thrombozytopenie und bei C-HUS |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 29 Pat. mit HIV u. assoziierter Thrombozytopenie <100,000/µL, PAIgG u. CIC erhöht Thrombozyten im Mittel 52,647/µL 9 Pat. mit Mitomycin-C-assozierten HUS, Labor w.o.,Thrombo. im Mittel 56,000/µL Alle Pat. zeigten Zeichen der Hämolyse und der Nierenfunktionsstörung Mindestens 4 Wochen vor Intervention keine spezif. Behandlung der ITP o.d. HUS |
| Intervention | 4 Wochen 1 x wöchentl. IA mit Protein-A-Säule (Prosorba) bei fehlenden Thrombozytenanstieg 4 weitere IA |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Thrombozyten, PAIgG, CIC |
| Follow up | 5 Monate |
| Drop Outs | entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | entfällt |
| Statistische Auswertung | Keine |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | Ila |
| Ergebnisse | 16 von 29 Pat mit HIV-ITP hatten Thrombozytenanstieg 170-430% zum Vorwert, mindestens > 100,000/µL, Abfall von CIC,PAIgG. Normalisierung bei vorbestehender "Blutungstendenz". 7 von 9 Pat. mit G-HUS hatten Thrombozytenanstieg > 100,000/µL , im Mittel 183,000/µL, davon 3 Pat. mit "stabilisierter"Nierenfunktion |
| Fazit der Verfasser | IA mit Protein A scheint die Thrombozytenzahl bei moderater HIV-assoziierter Thrombopenie signifikant erhöhen zu können und bei Pat. mit C-HUS einen zusätzlichen Nutzen zu bringen. Es wäre nützlich weitere klinische Studien durchzuführen. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Der tatsächliche Nutzen der Intervention bleibt unklar, da nur Laborveränderungen beschrieben werden und kein nachvollziehbarer klinischer Benefit. Es scheint eine Positiv-Selektion vorgenommen worden zu sein, da offensichtlich mind. vier Wo. vor Intervention keine dringl. Behandlungsindikation bestanden hatte. Eine valide Aussage zu Wirksamkeit und Nutzen der IA ist somit nicht möglich |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | D. Bueno, Jr.,J. Sevigny. Extracorporeal Treatment of Thrombotic Microangiopathy: A Ten Year Experience. Therapeutic Apheresis 3(4):294-297,1999 |
| Studientyp nach Durchsicht | retrospektive, gemischte Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Wirksamkeit von extrakorporalen Behandlungsmethoden bei TMA(TTP/HUS) |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 22 Pat. mit 24 KH-Episoden die 7/89-7/98 an einen Zentrum mit Ausschlusskriterien) extrakorporalen Methoden behandelt wurden Assoziat.: 3 n.Chemotherapie, 7 n. Chemo + KMT, 2 Sklerodermie, 3 Schwangerschaft, 9 "idiopathisch" |
| Intervention | Plasmapherese(PE), 4 Pat. zusätzlich mit Immunadsorption (IA) mittels Protein A (ProSORBA), Behandl.frequenz 1-39 ,keine Differenzierung zwischen PE u. IA |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Mortalität |
| Follow up | -- -- |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Keine |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Überlebensrate : Chemotherapieassoz. TMA 1(3) , Chemo+KMT-assoz. TMA 0(7) Sklerodermieassoz. TMA 2(2) , Schwangerschaftsassoz. TMA 3(3) "idiopathische TMA" 7(9) |
| Fazit der Verfasser | Aggressive, tägl. Behandlung mit PE stellt mit Ausnahme Chemo- u. KMT-assoz. TMA eine effektive Behandlungsmaßnahme dar. Die IA zeigte keinen zusätzl. Effekt bei KMT-assoz. TMA. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | In Hinblick auf die IA ist aufgrund der kleinen Fallzahl, der nicht möglichen Unterscheidung zwischen PE- u. IA-Wirkung und der isolierten Anwendung bei Chemo+KMT-assoz. TMA keine valide Aussage zur Wirksamkeit dieser Methode möglich. |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | W. Snyder., A. Mittelman. Treatment of Cancer Chemotherapy-Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Hemolytic Uremic Syndrome by Protein A Immunoabsorption of Plasma.CANCER March 1,1993 Vol 71,No 5 |
| Studientyp nach Durchsicht | prospektive, multizentrische Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Wirksamkeit der Immunadsorption (IA) bei C-TTP/HUS |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 55 Pat. aus versch. Zentren mit C-TTP/HUS Einschlusskrit.: Schistozysten, LDH> 300 IU/L, HKT< 30%,ausreichende Dok. der Diagnose 26 Pat wurden durchschnittl. mit 2 nicht näher bez. Methoden vorbehandelt 23 Pat. ohne TTP/HUS-spezif. Vorbehandlung 6 Pat. mit unbekannter Vorbehandlungsstatus Definition klin. Therapieerfolg: 50% Anstieg von Thrombozyten, HKT u/o Hb, 50% Senkung LDH, Stabilisierung o. Rückgang Crea. |
| Intervention | IA mit Protein-A ProSORBA , bei 55 Pat. insgesamt 515 Anwendungen, im Mittel 6/Pat. Behandlungsdauer "überwiegend" 2 –3 Wo. |
| Vergleichsintervention | 1 historische Kontrollgruppe von 70 Pat. mit C-TTP/HUS gemäß der Einschlusskriterien d. Interventionsgruppe, behandelt mit unterschiedl. Verfahren (PE, Steroide, Plasmasubst., Zytostatika, Dialyse etc.) aus Veröffentlichungen der med. Literatur. 1 historische Kontrollgruppe von 23 Pat. die mit einer Protein-A-polyacrylamide-beschichteten Säule (PAB) behandelt wurden |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Mortalität , C1q-CIC , C3,C4 , Thrombozyten,HKT u/o. Hb , LDH , Nierenfunktion |
| Follow up | 2 Jahre |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Analyse der Vergleichsgruppen mit Chi-square-test u. Fisher exact test. Vergleich der Überlebensrate time-to-event analyse, log-rank test, Cox proportional hazards regression model |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | IIc |
| Ergebnisse | 25 v. 55 Pat. mit klin. Erfolg w.o. def., (im Mittel nach 6 IA) 1-Jahr Überlebensrate in Erfolgsgruppe 61%,in der anderen Gruppe 22% 14 Pat. Ca in Remission 1-Jahr-Überlebensrate 74% 35 Pat. Ca. manifest o. Progression 1-Jahr-Überlebensrate 27% 13 v. 15 Pat. zeigten stat. signifikante Senkung v. C1q-CIC, C3 , C 4 1 -Jahr Überlebensrate Pat. Ca. in Remission 74 % bei IA-Gruppe u. 22% bei 1. histor. Vergleichsgr. Kein stat. signifikanter Unterschied bei Pat. mit manifesten Ca. o. in Progression kein stat. signifikanter Unterschied in IA-Gruppe zu 2. histor. Vergleichsgr.(PAB) |
| Fazit der Verfasser | IA ist die effektivste verfügbare Behandlungsmethode zur Behandl. der TTP/HUS, besonders bei Pat. mit Ca. in Remission. Es werden zusätzl. Informationen über die Rolle der immunologischen Faktoren benötigt. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Der definierte klinische Erfolg erscheint fiktiv und lässt keine direkte Korrelation mit dem tatsächlichen klinischen Outcome zu. Die Mortalität wird durch die Grunderkrankung wesentlich beeinflusst. Die Zusammensetzungen der Interventionsgruppe u. der Vergleichsgr. unterscheiden sich in Hinblick auf das Primär-Ca. Die Behandlungsstruktur der 1. histor. Vergl.gr. |

| | |
|--|--|
| | <p>bleibt unklar, insbesondere wie häufig Plasmapherese zur Anwendung kam. Die immunologischen Parameter wurden nur bei 15 Pat. untersucht. Es zeigen sich deutl. Hinweise, dass nicht alle Pat bis zum angegebenen Follow up von 2 Jahren erfasst wurden. Es bleibt unklar, weshalb nur die 1-Jahres-Überlebensrate angegeben wurde.</p> <p>Aus dieser Studie lassen sich allenfalls Hinweise ableiten, dass die IA in bestimmten Fällen einen pos. Effekt hat. Dass die IA anderen Behandlungsmethoden, insbesondere der PE, überlegen wäre, kann nicht ausreichend valide dargelegt werden.</p> |
|--|--|

32.20. Immun-Thrombozytopenische Purpura (ITP)

Übersicht

| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
|---|--|
| | <u>Übersichtsarbeit</u> |
| verschickt zur 56. Sitzung | Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002; 346(13):995-1008 |
| | <u>Primärstudien</u> |
| verschickt zur 56. Sitzung | Balint JP, Jr., Snyder HW, Jr., Cochran SK, Jones FR. Long-term response of immune thrombocytopenia to extracorporeal immunoadsorption. Lancet 1991; 337(8749):1106 |
| verschickt zur 56. Sitzung | Bertram JH, Snyder HW, Jr., Gill PS, Shulman I, Henry DH, Jenkins D et al. Protein A immunoadsorption therapy in HIV-related immune thrombocytopenia: a preliminary report. Artif Organs 1988; 12(6):484-490. |
| verschickt zur 56. Sitzung | Cahill MR, Macey MG, Cavenagh JD, Newland AC. Protein A immunoadsorption in chronic refractory ITP reverses increased platelet activation but fails to achieve sustained clinical benefit. Br J Haematol 1998; 100(2):358-364 |
| verschickt zur 56. Sitzung | Guthrie TH, Oral A. Immune thrombocytopenic purpura: a pilot study of staphylococcal protein A immunomodulation in refractory patients. Semin Hematol 1989; 36(3f). |
| verschickt zur 56. Sitzung | Kabisch A, Kroll H, Wedi B, Kiefel V, Pralle H, Mueller-Eckhardt C. Severe adverse effects of protein A immunoadsorption. Lancet 1994; 343(8889):116 |
| verschickt zur 56. Sitzung | Mittelman A, Bertram J, Henry DH, Snyder HW, Jr., Messerschmidt GL, Ciavarella D et al. Treatment of patients with HIV thrombocytopenia and hemolytic uremic syndrome with protein A (ProSORBA column) immunoadsorption. Semin Hematol 1989; 26(2 Suppl 1):15-18 |
| verschickt zur 56. Sitzung | Muroi K, Sasaki R, Miura Y. The effect of immunoadsorption therapy by a protein A column on patients with thrombocytopenia. Semin Hematol 1989; 26(2 Suppl 1):10-14 |
| verschickt zur 56. Sitzung | Petersen N, Bremer K, Hammad-Zulfughari D, Kemper J, Gruntjes-Prinsen G, Hansmann E. [Protein A immunoadsorption treatment of patients with refractory autoimmune thrombopenia]. Beitr Infusionsther Transfusionsmed 1994; 32:366-369 |
| verschickt zur 56. Sitzung | Snyder-HW J, Bertram JH, Henry DH, Kiproff DD, Benny WB, Mittelman A et al. Use of protein A immunoadsorption as a treatment for thrombocytopenia in HIV-infected homosexual men: a retrospective evaluation of 37 cases. AIDS 1991; 5(10):1257-1260 |
| verschickt zur 56. Sitzung | Snyder-HW J, Cochran SK, Balint-JP J, Bertram JH, Mittelman A, Guthrie-TH J et al. Experience with protein A-immunoadsorption in treatment-resistant adult immune thrombocytopenic purpura. Blood 1992; 79(9):2237-2245 |
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| verschickt zur 56. Sitzung | Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology, 1996 |
| verschickt zur 56. Sitzung | (OHTA/ AHCPR) Handelsman H. Protein A columns for the treatment of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and other indications. Health Technol Assess Rep 1990;(7):1-8. |
| verschickt zur 56. Sitzung | Handelsman H. Protein A columns for Immune Thrombocytopenia. 1991 |
| c) Gutachten und Stellungnahmen | |
| Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt: | |
| verschickt zur 46. Sitzung | BV Medizintechnologie (BVMed), Berlin |
| verschickt zur 56. Sitzung | MDK Baden-Württemberg. Grundsatzgutachten Extrakorporale Immunadsorpti- |

| | |
|--|---|
| | on bei autoimmunthrombozytopenischer Purpura (Morbus Werlhof) und autoimmunhämolytischer Anämie. 2002 |
| d) Gesundheitsökonomische Analyse | |
| verschickt zur 56. Sitzung | Kunz K, Kuppermann M, Bowe T, Williamson A, Mazonson P. Protein A immunoadsorption column versus splenectomy in the treatment of steroid-resistant immune thrombocytopenic purpura. A cost-effectiveness analysis. Int J Technol Assess Health Care 1996; 12(3):436-449 |

Kommentiertes Literaturverzeichnis zur immun-thrombozytopenischen Purpura (ITP)

1. Ahn YS, Harrington WJ. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Annu Rev Med* 1977; 28:299-309ENG.
Kommentar: Übersichtsarbeit
2. Arbiser JL, Dzieczkowski JS, Harmon JV, Duncan LM. Leukocytoclastic vasculitis following staphylococcal protein A column immunoadsorption therapy. Two cases and a review of the literature. *Arch Dermatol* 1995; 131(6):707-709.
Kommentar: 2 Fallberichte und Review
3. Balint JP, Cochran SK, Jones FR. Modulation of idiotypic and antiidiotypic immunoglobulin G responses in an immune thrombocytopenic purpura patient as a consequence of extracorporeal protein A immunoadsorption. *Artif Organs* 1995; 19(6):496-499.
Kommentar: Fallbericht
4. Balint JP, Jr., Snyder HW, Jr., Cochran SK, Jones FR. Long-term response of immune thrombocytopenia to extracorporeal immunoadsorption. *Lancet* 1991; 337(8749):1106.
Kommentar: Studie/ Letter, siehe Einzelauswertung
5. Balint JP, Jr., Quagliata F, Cochran SK, Jones FR. Association of anti-platelet IgG antibody levels with response to extracorporeal protein A/silica immunoadsorption in ITP patients. *Am J Hematol* 1995; 50(1):74-75.
Kommentar: Pathophysiologie
6. Balint JP, Jr., Jones FR. Evidence for proteolytic cleavage of covalently bound protein A from a silica based extracorporeal immunoadsorbent and lack of relationship to treatment effects. *Transfus Sci* 1995; 16(1):85-94.
Kommentar: Pathophysiologie
7. Balint JP, Jr. Immune modulation associated with extracorporeal immunoadsorption treatments utilizing protein A/silica columns. *Artif Organs* 1996; 20(8):906-913.
Kommentar: Methode, Pathophysiologie und Fallserie, siehe Einzelauswertung
8. Belak M, Widder RA, Brunner R, Borberg H, Haupt WF. Immunoadsorption with protein A sepharose or silica. *Lancet* 1994; 343(8900):792-793.
Kommentar: Übersicht
9. Berchtold P, McMillan R. Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults [see comments]. *Blood* 1989; 74(7):2309-2317.
Kommentar: Übersichtsarbeit
10. Bertram JH, Snyder HW, Jr., Gill PS, Shulman I, Henry DH, Jenkins D et al. Protein A immunoadsorption therapy in HIV-related immune thrombocytopenia: a preliminary report. *Artif Organs* 1988; 12(6):484-490.
Kommentar: Fallserie
11. Blanchette V, Freedman J, Garvey B. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Semin Hematol* 1998; 35(1 Suppl 1):36-51.
Kommentar: Übersichtsarbeit
12. Bourelly PE, Grossman ME. Leukocytoclastic vasculitis following staphylococcal protein A column immunoadsorption therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cutis* 1999; 64(4):250-252.
Kommentar: Nebenwirkungen
13. Branda RF, Tate DY, McCullough JJ, Jacob HS. Plasma exchange in the treatment of fulminant idiopathic (autoimmune) thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1978; 1(8066):688-690.
Kommentar: Fallbeschreibung zu einem Patienten, Plasmaaustausch
14. Brannan DP, Guthrie-TH J. Idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *South Med J* 1988; 81(1):75-80.
Kommentar: Übersichtsarbeit
15. Burns TR, Saleem A. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1983; 75(6):1001-1007.
Kommentar: Übersichtsarbeit
16. Buskard N, Rock G, Nair R. The Canadian experience using plasma exchange for immune thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *Transfus Sci* 1998; 19(3):295-300.
Kommentar: Nur Plasmaaustausch
17. Bussel JB, Hilgartner MW. Intravenous immunoglobulin therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood and adolescence. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1(3):465-482.
Kommentar: Übersichtsarbeit, keine Apherese
18. Bussel JB. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4(1):179-191.
Kommentar: Übersicht
19. Cahill MR, Macey MG, Cavenagh JD, Newland AC. Protein A immunoadsorption in chronic refractory ITP reverses increased platelet activation but fails to achieve sustained clinical benefit. *Br J Haematol* 1998;

- 100(2):358-364.
Kommentar: einarmige Studie (n=5), siehe Einzelauswertung
20. Christie DJ, Howe RB, Lennon SS, Sauro SC. Treatment of refractoriness to platelet transfusion by protein A column therapy [see comments]. *Transfusion* 1993; 33(3):234-242.
Kommentar: Comment in: *Transfusion* 1993 Mar;33(3):192-4. Comment in: *Transfusion* 1993 Nov-Dec;33(11):961-2
21. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346(13):995-1008.
Kommentar: aktuelle Übersichtsarbeit
22. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991; 77(1):31-33.
Kommentar: Arbeit zu Komplikationen und zum Krankheitsverlauf
23. DiFino SM, Lachant NA, Kirshner JJ, Gottlieb AJ. Adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Clinical findings and response to therapy. *Am J Med* 1980; 69(3):430-442.
Kommentar: keine selektiven Apheresen
24. Dvilansky A, Aharon M, Riesenfeld G, Nathan I. Evaluation of a new polyacrolein microsphere (acrobead) protein A column: An in vitro study using the blood of patients with immune thrombocytopenia or malignancies. *Transfusion* 1992; 32(3):210-214.
Kommentar: keine klinischen Outcomes
25. Fabrizio F, Luzzatto G, Ramon R, Randi ML, De Silvestro G, Girolami A. Treatment of refractory ITP with extracorporeal immunoabsorption over a protein-A sepharose column: a report of two cases. *Haematologica* 2000; 85(8):889-890.
Kommentar: 2 Fallberichte
26. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; 94(3):909-913.
Kommentar: Epidemiologie
27. Fujioka S, Umezu M, Saito T, Kitamura K, Takaku F. Long-term remission of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with CD4 T-lymphocytopenia following extracorporeal immunoabsorption therapy with a protein A column. *Acta Haematologica Japonica* 1990; 53(6):989-995.
Kommentar: fallbericht
28. Garvey B. Management of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura (ITP) in adults. *Transfus Sci* 1998; 19(3):269-277.
Kommentar: Übersicht
29. George JN, Kojouri K, Perdue JJ, Vesley SK. Management of patients with chronic, refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000; 37:290f.
Kommentar: Übersicht
30. Gillis S, Eldor A. Immune thrombocytopenic purpura in adults: clinical aspects. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11(2):361-372.
Kommentar: Übersichtsarbeit
31. Gutensohn K, Zander AR, Rowley SD, Hester J, Kuehnl P. Protein A immunoabsorption in alloimmunized patients refractory to platelet transfusions and in patients with treatment-resistant immune thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998; 19 Suppl:47-52.
Kommentar: Fallberichte (n=2) und Übersicht
32. Guthrie TH, Oral A. Immune thrombocytopenic purpura: a pilot study of staphylococcal protein A immunomodulation in refractory patients. *Semin Hematol* 1989; 36(3f).
Kommentar: Pilotstudie und Übersichtsarbeit, siehe Einzelauswertung
33. Handelsman H. Protein A columns for Immune Thrombocytopenia. 1991.
Ref Type: Generic
Kommentar: HTA-Bericht AH CPR
34. Howe RB, Christie DJ. Protein A immunoabsorption treatment in hematology: an overview. *J Clin Apheresis* 1994; 9(1):31-32.
Kommentar: Übersicht
35. Imbach P, Kuhne T. Immune thrombocytopenic purpura ITP. *Vox Sang* 1998; 74 Suppl 2:309-314.
Kommentar: Übersichtsarbeit
36. Kabisch A, Kroll H, Wedi B, Kiefel V, Pralle H, Mueller-Eckhardt C. Severe adverse effects of protein A immunoabsorption. *Lancet* 1994; 343(8889):116.
Kommentar: Nebenwirkungen
37. Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1985; 22:260f.
Kommentar: Übersichtsarbeit
38. Kiproff DD, Kwiatkowska BJ, Miller RG. Therapeutic apheresis in human immunodeficiency virus-related syndromes. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 1990;(57):184-197.
Kommentar: Übersicht

39. Krsnak J. Immunoabsorption column treatment for refractory ITP. ANNA J 1994; 21(4):198-199.
Kommentar: Übersicht
40. Kunz K, Kuppermann M, Bowe T, Williamson A, Mazonson P. Protein A immunoabsorption column versus splenectomy in the treatment of steroid-resistant immune thrombocytopenic purpura. A cost-effectiveness analysis. Int J Technol Assess Health Care 1996; 12(3):436-449.
Kommentar: Ökonomische Analyse
41. Lilleyman JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. Paediatric Haematology Forum of the British Society for Haematology. Arch Dis Child 1994; 71(3):251-253.
Kommentar: Epidemiologie
42. Marder VJ, Nusbacher J, Anderson FW. One-year follow-up of plasma exchange therapy in 14 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Transfusion 1981; 21(3):291-298.
Kommentar: Lediglich Plasmaaustausch
43. McLeod BC. Introduction to the third special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. J Clin Apheresis 2000; 15(1-2):1-5.
Kommentar: Übersichtsarbeit zu klinischen Indikationen der Apherese
44. McMillan R. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1981; 304(19):1135-1147.
Kommentar: Übersichtsarbeit
45. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 1997; 126(4):307-314.
Kommentar: Übersichtsarbeit
46. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura [see comments]. Ann Intern Med 1997; 126(4):307-314.
Kommentar: Comment in: Ann Intern Med 1997 Oct 1;127(7):572
47. MDK Baden-Württemberg. Grundsatzgutachten Extrakorporale Immunoabsorption bei autoimmunthrombozytopenischer Purpura (Morbus Werlhof) und autoimmunhämolytischer Anämie. 2002.
Kommentar: MDK-Gutachten
48. Mittelman A, Bertram J, Henry DH, Snyder HW, Jr., Messerschmidt GL, Ciavarella D et al. Treatment of patients with HIV thrombocytopenia and hemolytic uremic syndrome with protein A (ProSORBA column) immunoabsorption. Semin Hematol 1989; 26(2 Suppl 1):15-18.
Kommentar: Fallserie, siehe Einzelauswertung
49. Muroi K, Sasaki R, Miura Y. The effect of immunoabsorption therapy by a protein A column on patients with thrombocytopenia. Semin Hematol 1989; 26(2 Suppl 1):10-14.
Kommentar: Prospektive gemischte Fallserie, siehe Einzelauswertung
50. Nand S, Molokie R. Therapeutic plasmapheresis and protein A immunoabsorption in malignancy: a brief review. J Clin Apheresis 1990; 5(4):206-212.
Kommentar: Prospektive gemischte Fallserie, siehe Einzelauswertung
51. Novak R, Williams J. Plasmapheresis in catastrophic complications of idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr 1978; 92:434f.
Kommentar: Plasmapherese
52. OTA - US Congress Office of Technology Assessment. The Safety, Efficacy, and Cost Effectiveness of Therapeutic Apheresis. Banta H, editor. 23-6-1983. Washington. Health Technology Case Study 23.
Kommentar: Plasmapherese älterer HTA-Bericht zu unselektiven Apheresen
53. Peter HH, Pichler WJ. Immunthrombozytopenien. Klinische Immunologie. Urban & Schwarzenberg, 1996: 480.
Kommentar: Lehrbuch
54. Petersen N, Bremer K, Hammad-Zulfughari D, Kemper J, Gruntjes-Prinsen G, Hansmann E. [Protein A immunoabsorption treatment of patients with refractory autoimmune thrombopenia]. Beitr Infusionsmed 1994; 32:366-369.
Kommentar: Studie (n=8)
55. Pettersson T, Riska H, Nordstrom D, Honkanen E. Plasmapheresis for idiopathic thrombocytopenic purpura unresponsive to intravenous immunoglobulin [letter]. Eur J Haematol 1987; 39(1):92-93.
Kommentar: keine selektiven Apheresen
56. Porter CC, Ruley EJ, Luban NL, Phillips TM, Bock GH, Salcedo JR et al. Accelerated recovery from immune-mediated thrombocytopenia with plasmapheresis. Am J Med 1985; 79(6):765-768.
Kommentar: keine selektiven Apheresen
57. Quintini G, Barbera V, Dieli M, Marino C, Mariani G. Prolonged response of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) to extracorporeal immunoabsorption. Int J Artif Organs 2000; 23(6):407-408.
Kommentar: Fallbericht
58. Richter WO, Donner MG, Selmaier A, Hiller E, Schwandt P. Efficacy and safety of immunoglobulin apheresis. ASAIO J 1997; 43(1):53-59.
Kommentar: Fallserie (n=4)

59. Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. *Blood Rev* 2002; 16(1):73-76.
Kommentar: Übersichtsarbeit
60. Schattner E, Bussel J. Mortality in immune thrombocytopenic purpura: report of seven cases and consideration of prognostic indicators [see comments]. *Am J Hematol* 1994; 46(2):120-126.
Kommentar: Comment in: *Am J Hematol* 1995 Feb;48(2):138
61. Schneider KM. Plasmapheresis and immunoabsorption: Different techniques and their current role in medical therapy. *Kidney Int* 1998; 53(64):S61-S65.
Kommentar: Übersicht
62. Schneider M, Gaubitz M, Perniok A. Immunoabsorption in systemic connective tissue diseases and primary vasculitis. *Ther Apher* 1997; 1(2):117-120.
Kommentar: Übersicht
63. Snyder-HW J, Bertram JH, Henry DH, Kiproff DD, Benny WB, Mittelman A et al. Use of protein A immunoabsorption as a treatment for thrombocytopenia in HIV-infected homosexual men: a retrospective evaluation of 37 cases. *AIDS* 1991; 5(10):1257-1260.
Kommentar: Retrospektive Fallserie (n=37)
64. Snyder-HW J, Cochran SK, Balint-JP J, Bertram JH, Mittelman A, Guthrie-TH J et al. Experience with protein A-immunoabsorption in treatment-resistant adult immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1992; 79(9):2237-2245.
Kommentar: Studie
65. Snyder HW, Jr., Bertram JH, Channel M, Ernst NR, Balint JP, Jones FR. Reduction in platelet-binding immunoglobulins and improvement in platelet counts in patients with HIV-associated idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) following extracorporeal immunoabsorption of plasma over staphylococcal protein A-silica. *Artif Organs* 1989; 13(1):71-77.
Kommentar: Pathophysiologie
66. Snyder HW, Jr., Balint JP, Jr., Jones FR. Modulation of immunity in patients with autoimmune disease and cancer treated by extracorporeal immunoabsorption with PROSORBA columns. *Semin Hematol* 1989; 26(2 Suppl 1):31-41.
Kommentar: Übersicht (Pathophysiologie)
67. Snyder HW, Jr., Seawell BW, Cochran SK, Balint JP, Jr., Jones FR. Specificity of antibody responses affected by extracorporeal immunoabsorption of plasma over columns of protein A silica. *J Clin Apheresis* 1992; 7(3):110-118.
Kommentar: Laborstudie
68. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimo MT, Oliva F et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98(5):436-442.
Kommentar: Retrospektive Analyse (Epidemiologie und Prognose)
69. Szatkowski NS, Aster RH. Idiopathic (autoimmune) thrombocytopenic purpura with a complement-fixing autoantibody and response to plasma exchange. *Scand J Haematol* 1985; 35(5):525-530.
Kommentar: Fallbericht
70. Tauchi T, Suzuki A, Fujimura T, Iwabuchi H, Ohyashiki JH, Ohyashiki K et al. [Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura which responded to protein A column]. *Rinsho Ketsueki* 1989; 30(8):1289-1293.
Kommentar: Artikel in Japanisch
71. Thomas L. Thrombozytenzahl. Labor und Diagnose. Frankfurt: TH-Books, 2000.
Kommentar: Lehrbuch
72. von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher* 2002; 6(4):320-328.
Kommentar: Übersichtsarbeit
73. Weir AB, Poon MC, McGowan EI. Plasma exchange in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 1980; 140(8):1101-1103.
Kommentar: Plasmaaustausch, 2 Fallberichte
74. Williams C, Buskard N, Bussel J. Plasma exchange in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 1990;(57):131-151.
Kommentar: Plasmaaustausch

Einzelauswertungen

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Guthrie TH, Oral A. Immune thrombocytopenic purpura: a pilot study of staphylococcal protein A immunomodulation in refractory patients. Semin Hematol 1989; 36(3f). |
| Studientyp nach Durchsicht | Pilotstudie, prospektive einarmige Therapiestudie im Sinn einer Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Beurteilung der Wirksamkeit und Toxizität/ Sicherheit der Protein A-Immunadsorption bei 10 Patienten mit ITP, die gegenüber der Standardtherapie refraktär waren |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 10 konsekutive Patienten (7w, 6m, Alter 8-62) eines Zentrums mit nicht HIV-assoziiertes Immunthrombozytopenie und Thrombozytenzahlen < 50.000/µl. Alle waren therapierefraktär bezüglich Steroiden. 5 Pat. hatten nach einer Splenektomie keine Besserung, 2 konnten wegen ihres geringen Alters, 2 wegen schwerer Komorbidität und 1 wegen fehlender Einwilligung nicht splenektomiert werden. Verschiedene andere Therapien waren angewendet worden (Cyclophosphamid bei 4, Chlorambucil bei 1, IgG bei 3m Vincristin bei 3, Colchizin bei 2, Danazol bei 2). Ein Pat. hatte eine Immunthrombozytopenie verbunden mit chronischer lymphatischer Leukämie |
| Intervention | Protein A –IA (PROSORBA, 200 mg Prot. A). Kein Standardtherapieprotokoll, zumeist jedoch wöchentliche Therapie zwischen 2 und 10 Behandlungen. Die meisten Patienten hatten verschiedene Medikamente während der IA |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Thrombozytenzahl und Antikörper gegen Thrombozyten (Ng/IgG pro 10 ⁶ Thrombozyten) zu unterschiedlichen Zeitpunkten |
| Follow up | Über 6 Monate (?) |
| Drop Outs | Abbruch der IA bei 2 Patienten wegen Toxizität: 1 x Hypotension, 1 x Urtikaria, Fieber, Myalgien Beinödeme |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Komplette Remission (Thrombozytenzahl > 150.000) bei 1 Pat., Teilremission (Thrombozytenzahl zwischen 50.000 und 150.000) bei 5 Pat., keine Veränderung bei 4 Pat. Keiner der Pat. hatte eine länger dauernde Remission. Dauer der Remission zwischen 1 und 6 Monate. Die Nebenwirkungen waren allgemein mild und therapierbar |
| Fazit der Verfasser | Diese Studie legt eine Bedeutung der Protein A-Immunadsorption in der Therapie der refraktären ITP nahe. Ein längeres Follow-up und eine vergleichende Studie sind notwendig. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Keine kontrollierten (experimentellen) Bedingungen, unterschiedliche Vorbehandlungen, kein einheitliches Therapieprotokoll. Daten zur klinischen Symptomatik einschließlich genauer Angaben zu Thrombozytenzahlen fehlen. Diese Pilotstudie kann allenfalls der Hypothesengenerierung dienen. |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Snyder HW J, Cochran SK, Balint-JP J, Bertram JH, Mittelman A, Guthrie-TH J et al. Experience with protein A-immunoabsorption in treatment-resistant adult immune thrombocytopenic purpura. Blood 1992; 79(9):2237-2245. |
| Studientyp nach Durchsicht | Einarmige multizentrische klinische Studie |
| Fragestellung/ Indikation | Wirksamkeit und Sicherheit der Protein A-Immunoabsorption bei der therapierefraktären idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 72 zur Immunoabsorption überwiesene Patienten (alle älter als 17) mit bestätigter ITP und vollständiger Krankengeschichte (mit unterschiedlichen Informationen). 4 hatten eine HIV-assoziierte Thrombozytopenie. 10 Pat. eine Krankheitsdauer zwischen 2 und 6 Monaten, 62 hatten eine Krankheitsdauer über 8 Monate bis 40 Jahre. Alle Pat. sprachen nicht auf Steroide und nicht auf Splenektomie an. Alle Pat. mit ITP über 6 Monate sprachen auf 2 weitere Therapien nicht an, hatten Plättchenzahlen unter 50.000/ µl, keine andere Erkrankung, die für die Thrombozytopenie verantwortlich sein könnte. Einige Pat. hatten gleichzeitig noch eine Steroidtherapie, wurden dann aber separat ausgewertet. |
| Intervention | Protein A-IA (PROSORBA) mit 250 oder 1000 bis 2000 ml Plasma. Ziel der Therapie war eine Plättchenzahl über 50.000/ µl, empfohlenes Schema waren 6 Therapien über 2-3 Wochen. 43 Pat. erhielten nur IA 29 erhielten gleichzeitig noch andere Therapien, 20 davon niedrigdosierte Steroide und 8 zusätzlich Danazol oder Vincristin oder Cyclophosphamid |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Primärer klinischer Outcome-Parameter war die Quantifizierung der Erhöhung der Thrombozytenzahl: „mäßiges Ansprechen“: Verdopplung der Thrombozytenzahl und Erhöhung über zwischen 50.000 und 100.000/ µl „gutes Ansprechen“: Erhöhung der Thrombozytenzahl über 100.000/ µl „vorübergehendes Ansprechen“: weniger als 2 Monate, bei längerem Erfolg „länger dauerndes Ansprechen“ |
| Follow up | 2 Jahre |
| Drop Outs | Entfällt, 3 Abbrüche wegen nicht beherrschbarer Reaktionen berichtet |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Chi-Quadrat und t-Test zum Gruppenvergleich (mit/ohne gleichzeitige, sonstige Therapie, Größe des Austauschvolumens), t-Test zum Mittelwertvergleich, Einfluss patientenseitiger Einflussfaktoren auf Ergebnis mittels Mann-Whitney-Test, und auf Toxizität mittels Rangsummen-Test |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | IIc |
| Ergebnisse | „mäßiges Ansprechen“: 15 (21%) „gutes Ansprechen“: 18 (25%) „kein Ansprechen“: 39 (54%) 10 der 18 Pat. mit gutem Ansprechen hatten dies in der 1. Wochen nach Beginn der Apherese, der Rest innerhalb von 3 Wochen. Keine Unterschiede in den Ansprechraten zwischen den Gruppen mit/ohne Begleittherapie bzw. mit 250 ml oder 2000 ml Austauschplasma. Keine signifikante Beziehung zwischen Wirksamkeit der Therapie und prognostisch relevanten Patientendaten. Es gab jedoch einen Trend zu |

| | |
|--|--|
| | <p>höherer Wirksamkeit bei Patienten mit initial höheren Thrombozytenzahlen (über 20.000/ μl, $p=0,08$) 2 Pat. mit gutem und 5 Pat. mit mäßigem Ansprechen hatten nur eine kurze vorübergehende Wirksamkeit. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit eines länger dauernden Ansprechens auf IA war daher 36% (26 von 72 Patienten).</p> <p>Die Mehrzahl der Patienten hatte Nebenwirkungen, zumeist leichte wie Hypersensitivitätsreaktionen. Der Schweregrad der Nebenwirkungen war tendenziell höher bei den Patienten, die nur Immunadsorption erhielten. 3 Abbrüche wegen nicht beherrschbarer Reaktionen: Hypotension und Tachykardie bei 1 Pat., Serumkrankheit bei 2 Pat.</p> |
| Fazit der Verfasser | <p>Die Protein A-IA war wirksam in der Senkung der Autoantikörper und erreichte langdauernde Remissionen bei zuvor therapierefraktären Patienten mit ITP.</p> <p>Kontrollierte Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit der Immunadsorptionstherapie mit und ohne Begleittherapie für die therapierefraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura sind wünschenswert.</p> |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Keine Vergleichsgruppe, eine separate Auswertung derjenigen Patienten, die gleichzeitig eine Steroidtherapie erhielten, erfolgte entgegen der Ankündigung in der Studie nicht. Bei fehlender klarer Operationalisierung der Steroid-Therapieresistenz ist daher eine Abgrenzung der Wirkung der Immunadsorption von derjenigen der Steroide nicht eindeutig möglich.</p> <p>Die Forderung der Autoren nach kontrollierten Studien erscheint in jedem Fall gerechtfertigt.</p> <p>Eine valide Beurteilung der Immunadsorption bei Patienten mit chronischer therapierefraktärer ITP ist mit dieser Studie nicht möglich.</p> |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Muroi K, Sasaki R, Miura Y. The effect of immunoadsorption therapy by a protein A column on patients with thrombocytopenia. Semin Hematol 1989; 26(2 Suppl 1):10-14. |
| Studientyp nach Durchsicht | Prospektive, gemischte Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Auswirkung der Protein A-Immunadsorption bei Patienten mit Thrombozytopenien unterschiedlicher Ursache |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 10 Patienten eines Behandlungszentrums, davon 2 mit akuter und 4 mit chronischer ITP. Für die Patienten werden keine Ein- oder Ausschlusskriterien benannt. Die Pat. wurden unterschiedlich vortherapiert (teilweise Steroide, IgGs, Splenektomie, Danazol etc.) |
| Intervention | Protein A-Immunadsorption mit PROSORBA, 200 – 300 ml Plasma, 1 bis 2 mal pro Woche, 4 bis 9 Gesamtbehandlungen |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Plättchenzahl, Plättchen-assoziierte IgG (ELISA) vor/nach IA, zirkulierende Immunkomplexe, unstrukturierte klinische Beurteilung |
| Follow up | 90 – 270 Tage |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Keine |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Ergebnisse der 4 Patienten mit chronischer ITP: 1 Pat. mit vorübergehender Erhöhung der Plättchenzahl, bei den verbleibenden 3 Pat. keine Erhöhung der Plättchen. Plättchenzahl vor/ nach Apheresezyklus: Pat.1: 3.000 ->8.000/µl Pat.2: 27.000 -> 1.100/µl Pat. 3: 5.000 -> 1.200/µl Pat. 4: 5.000 -> 1.300/µl . Keine wesentlichen Veränderungen der zirkulierenden Immunkomplexe, Bei 2 Pat. Erhöhung, bei den anderen 2 Erniedrigung des Anti-Thrombozyten-Antikörper-Titers. Bei 2 Patienten Müdigkeit, Myalgie, bei 1 Pat. Fieber und bei 1 Pat. Urtikaria als NW der Therapie |
| Fazit der Verfasser | Protein A-IA ist eine nützliche Therapie bei einigen Formen der ITP, insbesondere bei akuter ITP. Weitere Studien sind notwendig. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Gemischte Fallserie mit deutlich limitierter Aussagekraft. Keine Hinweise auf die Wirksamkeit der Protein A-IA bei chronischer ITP. Kein Patient mit chronischer ITP hatte eine relevante Erhöhung der Thrombozytenzahl über eine Dauer von 5 Tagen hinaus. Eine valide Aussage zur Wirksamkeit der IA ist mit dieser Studie nicht möglich. |

| | |
|---|--|
| Autoren und Titel der Studie | Cahill MR, Macey MG, Cavenagh JD, Newland AC. Protein A immunoadsorption in chronic refractory ITP reverses increased platelet activation but fails to achieve sustained clinical benefit. Br J Haematol 1998; 100(2):358-364. |
| Studientyp nach Durchsicht | Einarmige Studie an 10 konsekutiven Patienten (davon 5 mit Protein A-Immunadsorptionstherapie) einer Abteilung und 35 gesunden Kontrollen |
| Fragestellung/ Indikation | Primäres Ziel der Studie war die Prüfung der Hypothese, dass die Entfernung von Immunglobulinen durch Protein A-Immunadsorption bei der chronischen therapierefraktären ITP die Plättchenaktivierung hemmt, das Überleben der Plättchen verlängert, und die Plättchenzahl dadurch ansteigt. |
| Beschreibung des Untersuchungs-kollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 10 konsekutive Patienten einer hämatologischen Abteilung mit Thrombozytenzahlen < 85.000/µl und einer Diagnose von ITP mit der Notwendigkeit aktiver Behandlung. Davon erhielten 5 Patienten, die eine schwere refraktäre ITP und trotz 3 oder mehr therapeutischer Regimes keine Remission hatten, Protein A-Immunadsorptionsbehandlungen. Außerdem wurden bei 35 gesunden Kontrollen Labormessungen gemacht. |
| Intervention | Protein A-Immunadsorption mit PROSORBA (6 Behandlungen) mit einem Abstand von zwischen 3 bis 9 Tagen in der Regel 2 mal pro Woche |
| Vergleichs-intervention | Keine Kontrollgruppe, lediglich Labormessungen bei 35 Gesunden |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Plättchenzahl bei Therapieende und bis zu 5 Jahre danach oder bis zum Tod des Patienten und klinische Beurteilung Ausserdem P-Selectin- und GP53-Expression, Plättchen-assoziiertes IgM und IgG (Fluoreszenzzytometrie) |
| Follow up | 5 Jahre |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | P-Werte und Korrelationstests (Korrelation P-Selektin und Plättchenzahl), Methode nicht angegeben. Sonst keine statist. Auswertung |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | IIc |
| Ergebnisse | Ergebnisse der 5 Patienten mit Protein A-IA: Im Follow-up lediglich bei 1 Patienten länger anhaltende Remission (Erhöhung der Plättchenzahl), dieser Patient verstarb jedoch nach einem Rezidiv an einer gastrointestinalen Blutung. Ein Patient verstarb an einer intrazerebralen Blutung. Bei den verbleibenden 3 Patienten kein Ansprechen auf die IA (1 Patient davon sprach auf eine Splenektomie in der Folge an). Negative, aber nicht signifikante Korrelation zwischen P-Selektin-Expression und Plättchenzahl, keine Korrelation zwischen GP53-Expression und Plättchenzahl. |
| Fazit der Verfasser | Die Studie zeigt, dass bei der chronischen ITP verstärkt Plättchen-Oberflächen-Antigene aktiviert sind, und dass nach Protein A-Immunadsorption eine Erniedrigung der Plättchenaktivierung erreichbar ist. Ein klinischer Nutzen der Immunadsorption trat nicht auf. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Fallserie mit beschränkter Aussagekraft und primär experimenteller Zielsetzung. Bei keinem Patienten mit chronischer ITP trat ein klinischer Nutzen der Protein A-IA auf. |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Balint JP, Jr., Snyder HW, Jr., Cochran SK, Jones FR. Long-term response of immune thrombocytopenia to extracorporeal immunoadsorption. Lancet 1991; 337(8749):1106. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie, Kurzbericht (1 Seite) |
| Fragestellung/ Indikation | Wirksamkeit der Protein A-Immunadsorption bei der chronischen ITP |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 17 Patienten mit ITP, davon waren 9 auf konventionelle Behandlung (Steroide, Splenektomie, Immunsuppression, Chemotherapie, Plasmapherese, Gamma-Globuline) refraktär. 3 Patienten waren HIV-positiv. Keine weiteren Ein- oder Ausschlusskriterien. Die Patienten erhielten keine weitere Begleittherapie während der Behandlung und in der Follow-up-Zeit |
| Intervention | Protein A-Immunadsorption mit Prosorba ohne nähere Angaben, zwischen 1 und 10 Behandlungen pro Patient |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Klinische Response als signifikante Erhöhung der Thrombozytenzahl definiert (keine klare Operationalisierung) |
| Follow up | < 1 bis zu 26 Monaten |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Response bei 7/17 Patienten (41%), davon bei n=2 Erhöhung der Plättchenzahl über 100.000/ μ l. Von diesen 7 Respondern verstarb 1 an AIDS 10 Tage nach Therapie. Die anderen 6 Pat. hatten eine länger dauernde Erhöhung der Plättchenzahl. Keine Erhöhung oder Erniedrigung der Plättchenzahl bei 10/17 Patienten. |
| Fazit der Verfasser | Die Prosorba-IA ist bezüglich der Langzeiterfolge und der Toxizität anderen Therapien bei der ITP vergleichbar. Die Veröffentlichung stellt die erste Studie zum Langzeit-Nutzen der extrakorporalen IA bei ITP-Patienten dar. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Fallserie mit begrenzter Aussagekraft. Kein klaren Angaben zur Patientenpopulation, es wurden Patienten mit und ohne Therapierefraktärität, unterschiedlicher Vorbehandlung und unterschiedlicher zugrundeliegender Erkrankung (HIV) therapiert. Da ein Patient, der als Responder bezeichnet wird, 10 Tage nach Therapie an AIDS verstarb, ist die Ansprechquote von 42% zu relativieren. Mit dieser Veröffentlichung ist keine valide Aussage zum Nutzen der Protein A-IA bei der ITP möglich. |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Petersen N, Bremer K, Hammad-Zulfughari D, Kemper J, Gruntjes-Prinsen G, Hansmann E. Protein A Immunoadsorptionsbehandlung bei Patienten mit therapierefraktärer Autoimmunthrombopenie. Beitr Infusionsther Transfusionsmed 1994; 32:366-369. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Ergebnisse der Protein A-Immunoadsorptionsbehandlung bei chronischer ITP |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | Nach Überweisung von 10 Patienten mit chronischer idiopathischer thrombozytopenischer Purpura Protein A-Immunoadsorptionstherapie bei n=8. Bei allen Patienten war ein erfolgloser Therapieversuch mit Steroiden und/oder Anti-D-Ig, Danazol, Vincristin, Azathioprin, Cyclophosphamid, alpha-Interferon oder Splenektomie erfolgt. Die meisten Patienten wurden gleichzeitig mit Steroiden therapiert. Sonst keine Ein-/Ausschlusskriterien benannt. |
| Intervention | Protein A-IA mit PROSORBA zwischen 600 und 1800 ml |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Thrombozytenzahl vor/nach IA |
| Follow up | Bis zu 6 Monaten |
| Drop Outs | Entfällt, 2 der ursprünglich 10 Patienten wurden nicht zu Ende therapiert |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Thrombozytenzahl der Pat. vor Therapie zwischen 5.000/µl und 40.000/µl (Mittelwert 26.000) Keine eindeutige Tendenz der Thrombozytenzahl nach der Behandlung. Es wird von einem gewissen Anstieg der Thrombozytenzahl während Behandlung berichtet, nach Beendigung der IA fallen die Thrombozytenwerte wieder ab (Mittelwert nach 3 Monaten 31.000/µl). Bei 2 Patienten bleiben deutliche Erhöhung der Thrombozytenzahl nach 6 Monaten. Es wird von „nicht unbeträchtlichen Nebenwirkungen“ berichtet, die eine Erhöhung der Steroide bei Therapie erforderlich machten: Gelenk- (n=6), Muskel- und Skelettschmerzen (n=5), Petechien (n=5), Muskelzittern (n=2), kardiale Stauung, allergische Reaktionen etc. |
| Fazit der Verfasser | Die in der Literatur angegebene Remissionsrate von 25% bzw. Besserungsrate von 46% sei nicht erreicht worden. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Fallserie mit deutlich eingeschränkter Aussagekraft. Keine klare Charakterisierung des Patientenkollektivs. Mit 6 Monaten vergleichsweise kurze Follow-up-Zeit. Den meisten Patienten wurde eine Begleittherapie mit Steroiden gegeben und Dosisanpassungen (zumeist Steigerungen) während der Immunoadsorption vorgenommen. Eine valide Aussage zum Nutzen der Immunoadsorption bei der chronischen ITP ist aus diesen Gründen nicht möglich. |

Studien zur HIV-assoziierten Immunthrombozytopenie

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Snyder HW J, Bertram JH, Henry DH, Kiprov DD, Benny WB, Mittelman A et al. Use of protein A immunoadsorption as a treatment for thrombocytopenia in HIV-infected homosexual men: a retrospective evaluation of 37 cases. AIDS 1991; 5(10):1257-1260. |
| Studientyp nach Durchsicht | Retrospektiv ausgewertete Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Erfahrungen mit der Immunadsorption (Protein A) bei 37 homosexuellen Männern mit HIV-Erkrankung |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 37 homosexuelle Männer zwischen 26 und 74 Jahren, die HIV-seropositiv waren. Weitere Ein- oder Ausschlusskriterien sind nicht benannt. Eine Thrombozytopenie war das einzige Symptom der HIV-Infektion bei 19 Männern, 1 Pat. hatte eine generalisierte Lymphadenopathie, und 17 hatten zumindest eine opportunistische oder nicht - opportunistische Infektion oder sekundäre Tumoren. |
| Intervention | Protein A-Immunadsorption (PROSORBA) in unterschiedlicher Frequenz, durchschnittlich 6 Mal über 3 Wochen. |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Laborparameter (Plättchen-Antikörper im ELISA etc.), Thrombozytenzahl |
| Follow up | Auswertung vor/nach Behandlungszyklus, Follow-up in bestimmten Fällen bis zu 18 Monaten |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | t-Test zum Vergleich der Plättchenzahl vor/nach Therapie |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Bei 18/37 Patienten (49%) Anstieg der Plättchenzahl: von durchschnittlich 47.000/ μ l auf 122. 000/ μ l ($p < 0,01$ im t-Test) <ul style="list-style-type: none"> - 5/10 Patienten mit Plättchenzahl vor Therapie unter 20.000/μl erreichten Plättchenzahlen von $> 20.000/\mu$l nach Therapie, 3 davon hatten Plättchenzahlen $> 50.000/\mu$l - 14/23 Patienten mit Plättchenzahl vor Therapie unter 50.000/μl erreichten Plättchenzahlen von $> 50.000/\mu$l nach Therapie, 5 davon hatten Plättchenzahlen $> 100.000/\mu$l <p>In Einzelfällen wurden klinische Verbesserungen beschrieben. Bei 55% der insgesamt 217 Behandlungen traten Nebenwirkungen auf, am häufigsten Fieber, Schmerzen, Schüttelfrost, Urtikaria und Gelenkschmerzen bei 7 Patienten.</p> |
| Fazit der Verfasser | Bei 49% der Patienten konnten Verbesserungen in der Plättchenzahl und der Blutungssymptomatik erreicht werden. Weitere kontrollierte Studien sind notwendig, um zu beurteilen, ob die Erhöhung der Thrombozytenzahl auf die Immunadsorption zurückzuführen ist. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Unkontrollierte und wenig strukturierte Fallserie ohne klare Beschreibung des Patientenkollektivs. Eine kausale Beziehung zwischen der Entwicklung der Plättchenzahl und der Wirkung der Immunadsorption kann nicht abgeleitet werden. Der Forderung der Autoren nach einer kontrollierten Studie ist unbedingt zuzustimmen. |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Mittelman A, Bertram J, Henry DH, Snyder HW, Jr., Messerschmidt GL, Ciavarella D et al. Treatment of patients with HIV thrombocytopenia and hemolytic uremic syndrome with protein A (ProSORBA column) immunoadsorption. Semin Hematol 1989; 26(2 Suppl 1):15-18. |
| Studientyp nach Durchsicht | Einarmige Therapiestudie |
| Fragestellung/ Indikation | Keine explizite Fragestellung; Wirksamkeit und Sicherheit der Protein A-IA bei Patienten mit HIV-assoziierter ITP |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 29 Patienten mit HIV-assoziierter ITP und 9 Patienten mit Mitomycin C-induziertem hämolytisch-urämischem Syndrom. Alle Pat. hatten Plättchenzahlen unter 100.000/ μ l (durchschnittliche Plättchenzahl bei den Pat. mit HIV-assoziierter ITP lag bei 52.000/ μ l), normale oder erhöhte Megakaryozytenzahlen und keine vergrößerte Milz. Eine schriftliche Zustimmung zur Studie wurde eingeholt. |
| Intervention | Protein A-Immunadsorption (PROSORBA) mit 250 ml Plasma einmal pro Woche für 4 Wochen. Bei Nicht-Erhöhung der Plättchenzahl wurden bis zu 4 zusätzliche Behandlungen jeden 2. Tag unternommen. |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Laborparameter (Plättchen-Antikörper), Thrombozytenzahl |
| Follow up | Auswertung vor/nach Behandlungszyklus, Follow-up |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | IIc |
| Ergebnisse | Bei 16 von 29 Patienten konnte eine Erhöhung der Plättchenzahl über 100.000/ μ l (170-430%ige Erhöhung) erreicht werden. Eine minimale Erhöhung der Plättchenzahl trat bei 3 Patienten auf, 10 Patienten sprachen nicht auf die Therapie an. |
| Fazit der Verfasser | Die vorläufigen Daten dieser Studie weisen darauf hin, dass die Protein A-Immunmodulationstherapie die Plättchenzahl bei Patienten mit moderater HIV-assoziierter Thrombozytopenie erhöhen kann. Weitere Studien sind notwendig. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Unkontrollierte und wenig strukturierte Fallserie. Eine kausale Beziehung zwischen der Entwicklung der Plättchenzahl und der Wirkung der Immunadsorption kann insbesondere vor dem Hintergrund der hohen Spontanremissionsrate der HIV-assozierten Thrombozytopenie nicht abgeleitet werden. Diese Studie kann lediglich der Hypothesengenerierung dienen. |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Bertram JH, Snyder HW, Jr., Gill PS, Shulman I, Henry DH, Jenkins D et al. Protein A immunoabsorption therapy in HIV-related immune thrombocytopenia: a preliminary report. <i>Artif Organs</i> 1988; 12(6):484-490. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Bericht über vorläufige Ergebnisse einer nicht-immunsuppressiven Therapie der HIV-assoziierten Thrombozytopenie. Auswirkungen der extrakorporalen Entnahme von IgGs auf die Plättchenzahl |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 9 homosexuelle HIV-seropositive Männer mit Plättchenzahl < 100.000/ μ l (Durchschnittsalter 38, durchschnittl. Plättchenzahl 54.000), 5 davon hatten AIDS. 7 Patienten hatten keine vorherige Therapie der Thrombozytopenie und/oder ihrer AIDS-Erkrankung erhalten. Ein Patient war Leukozyten-depletiert, ein weiterer Patient splenektomiert worden. Einschlusskriterien: HIV-pos., keine DIC, keine erhöhte Megakaryozytenzahl, normale plasmat. Blutgerinnung. Kein andere Therapie (insbesondere keine Steroide) 4 Wochen vor, während und 4 Wochen nach Apherese |
| Intervention | PROSORBA-IA, 250 ml, 1 Mal pro Woche für 4 Wochen |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Serologische Analyse, zirkulierende Immunkomplexe, Plättchen-AK, Plättchenzahl |
| Follow up | |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Variabel, bis zu 24 Wochen |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | 6/9 Patienten sprachen auf die Therapie mit einer deutlichen Erhöhung der Plättchenzahl an. Das Ansprechen war jedoch nicht operationalisiert. Bei diesen 6 Patienten war die IA mit einer durchschnittlich 246%igen Erhöhung der Plättchenzahl verbunden. 4 Patienten hatten im Follow-up Plättchenzahlen über 100.000/ μ l. 45 von 68 Behandlungen (66%) waren mit moderaten Nebenwirkungen verbunden (Scherzen, Fieber, Urtikaria) |
| Fazit der Verfasser | Diese vorläufigen Daten weisen darauf hin, dass die Immunadsorption bei HIV-infizierten Patienten mit moderater Thrombozytopenie die Plättchenzahl signifikant erhöhen kann. Weitere Studien sind notwendig. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Fallserie mit deutlich eingeschränkter Aussagekraft. Kein einheitliches Follow-up, keine strukturierte Auswertung. Die Patienten hatten zumeist milde Formen der Thrombozytopenie, die zu einem nicht unerheblichen Prozentsatz spontan remittieren. Mit dieser Studie ist keine valide Aussage zum Nutzen der IA bei HIV-assoziiertes Thrombozytopenie getroffen werden. |

32.21. Glomerulonephritis

Übersicht

| | |
|---|---|
| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
| | Übersichtsarbeiten u. Primärstudien zu Tinnitus und Hörsturz |
| verschickt zur 55. Sitzung | N. Braun, Erley C, Klein R, Kotter I, Saal J, Risler T. Immunoabsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythematosus. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2000; 15(9):1367-1372. |
| verschickt zur 55. Sitzung | V. L. Esnault, D. Besnier, A. Testa, P. Coville, P. Simon, J. F. Subra, and M. A. Audrain. Effect of protein A immunoabsorption in nephrotic syndrome of various etiologies. <i>J Am Soc Nephrol</i> 10 (9):2014-2017, 1999. |
| verschickt zur 55. Sitzung | M. Funauchi, S. Ikoma, A. Imada, and A. Kanamaru. Combination of immunoabsorption therapy and high-dose methylprednisolone in patients with lupus nephritis; possible indications in patients with early stage. <i>J Clin Lab Immunol.</i> 49 (2):47-57, 1997. |
| verschickt zur 55. Sitzung | M. Haas, Y. Godfrin, R. Oberbauer, N. Yilmaz, K. Borchhardt, H. Regele, W. Druml, K. Derfler, and G. Mayer. Plasma immunoadsorption treatment in patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. <i>Nephrol Dial. Transplant</i> 13 (8):2013-2016, 1998. |
| verschickt zur 55. Sitzung | L. Moriconi, C. Lenti, R. Puccini, A. Pasquariello, P. Rindi, V. Batini, M. Carraro, and C. Zennaro. Proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis: role of circulating factors and therapeutic approach. <i>Ren Fail.</i> 23 (3-4):533-541, 2001. |
| verschickt zur 55. Sitzung | A. Palmer, T. Cairns, F. Dische, G. Gluck, P. Gjørstrup, V. Parsons, K. Welsh, and D. Taube. Treatment of rapidly progressive glomerulonephritis by extracorporeal immunoabsorption, prednisolone and cyclophosphamide. <i>Nephrol. Dial. Transplant.</i> 6 (8):536-542, 1991. |
| verschickt zur 55. Sitzung | B. G. Stegmayr, G. Almroth, G. Berlin, I. Fehrman, J. Kurkus, R. Norda, R. Olander, G. Sterner, H. Thysell, B. Wikstrom, and J. E. Wiren. Plasma exchange or immunoabsorption in patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. A Swedish multi-center study. <i>Int. J Artif. Organs</i> 22 (2):81-87, 1999. |
| verschickt zur 55. Sitzung | M. Welcker and K. Helmke. Therapie immunologisch bedingter Glomerulonephritiden mittels kombinierter Immunadsorption und ivlg-Therapie. <i>Immun. Infekt.</i> 23 (4):140-141, 1995 |
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| | keine |
| c) Gutachten und Stellungnahmen | |
| Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt: | |
| verschickt zur 46. Sitzung | Deutsche Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Hr. Prof. Kühn |

Kommentiertes Literaturverzeichnis zu Glomerulonephritis

1. Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD, III, Ko CW, Kirk AD, Welch PG et al. Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(2):366-373.
Kommentar: Transplantation. Im Abstract kein Hinweis auf Immunadsorption. Immunadsorption als Schlagwort benannt.
2. Akimoto T, Ando Y, Ito C, Muto S, Kusano E, Asano Y. Effect of plasmapheresis as initial monotherapy in a case of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody positive crescentic glomerulonephritis. *ASAIO J* 1999; 45(5):509-513.
Kommentar: Fallbericht, n=1
3. Aksenov VA, Gorbatenko VB, Akaemova ON, Seliutin AA. [A case of the successful use of protein A adsorption in a patient with acute kidney failure in rapidly progressing lupus glomerulonephritis]. *Ter Arkh* 1997; 69(2):66-68.
Kommentar: Fallbericht n=1, Artikel in Russisch
4. Bach D, Klein BC, Grabensee B. Long-term clinical course and histopathologic scoring in acute crescentic glomerulonephritis. *Ren Fail* 1997; 19(1):85-98.
Kommentar: Kein selektives Verfahren
5. Baum MA, Stablein DM, Panzarino VM, Tejani A, Harmon WE, Alexander SR. Loss of living donor renal allograft survival advantage in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2001; 59(1):328-333.
Kommentar: betrifft Transplantation
6. Benoit FL, Rulon DB, Theil GB, Doolan PD, Watten RH. Goodpasture's syndrome. A clinicopathological entity. *Am J Med* 1964; 37:424-444.
Kommentar: Review von 1964
7. Bosch T. Current status in extracorporeal immunomodulation: immune disorders. *Artif Organs* 1996; 20(8):902-905.
Kommentar: Übersichtsarbeit extrakorporale Immunmodulation
8. Bosch T, Wendler T. Extracorporeal plasma treatment in primary and recurrent focal segmental glomerular sclerosis: a review. *Ther Apher* 2001; 5(3):155-160.
Kommentar: Übersichtsarbeit, keine Primärdaten
9. Boutaud AA, Kalluri R, Kahsai TZ, Noelken ME, Hudson BG. Goodpasture syndrome: selective removal of anti-alpha 3 (IV) collagen autoantibodies. A potential therapeutic alternative to plasmapheresis. *Exp Nephrol* 1996; 4(4):205-212.
Kommentar: Laborstudie, n=1
10. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, Nash SV, Ucci-AA J, Germain MJ. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(5):878-883.
Kommentar: Retrospektive epidemiologische Studie
11. Braun N, Kadar JG, Risler T. Therapeutic immunoadsorption--its role in clinical practice. *Transfus Sci* 1998; 19 Suppl:65-69.
Kommentar: Reiner Review ohne Daten
12. Braun N, Risler T. Immunoadsorption as a tool for the immunomodulation of the humoral and cellular immune system in autoimmune disease. *Ther Apher* 1999; 3(3):240-245.
Kommentar: keine Untersuchung zur Klinik, sondern zu laborchemischen Parametern
13. Braun N, Erley C, Klein R, Kotter I, Saal J, Risler T. Immunoadsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(9):1367-1372.
Kommentar: Studie (n=8), siehe Einzelauswertung
14. Brunton C, Varghese Z, Moorhead JF. Lipopheresis in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl* 1999; 71:S6-S9.
Kommentar: Surrogatparameter als Endpunkte der Studie, LDL-Apherese
15. Bygren P, Freiburghaus C, Lindholm T, Simonsen O, Thysell H, Wieslander J. Goodpasture's syndrome treated with staphylococcal protein A immunoadsorption. *Lancet* 1985; 2(8467):1295-1296.
Kommentar: Leserbrief, n=1
16. Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994; 154(2):201-205.
Kommentar: Studie über die Aussagekraft der Kreatinin-Clearance bei Zirrhotikern. Thematisch nicht relevant.

17. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999; 56(6):2220-2226.
Kommentar: Studie über den therapeutischen Nutzen von Cyclosporin A bei steroid-resistenter fokal segmentaler Glomerulosklerose. Thematisch nicht relevant.
18. Choi KH, Kim SI, Yoon SY, Kim JH, Kang SW, Ha SK et al. Long-term outcome of kidney transplantation in adult recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Yonsei Med J* 2001; 42(2):209-214.
Kommentar: betrifft Transplantation
19. Clark WF, Cattran DC, Balfe JW, Williams W, Lindsay RM, Linton AL. Chronic plasma exchange in systemic lupus erythematosus nephritis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983; 20:629-635.
Kommentar: RCT (n=39 mit SLE), Plasmapherese, Kein selektives Verfahren
20. Cole E, Cattran D, Magil A, Greenwood C, Churchill D, Sutton D et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group [see comments]. *Am J Kidney Dis* 1992; 20(3):261-269.
Kommentar: kein selektives Verfahren
21. Coresh J, Toto RD, Kirk KA, Whelton PK, Massry S, Jones C et al. Creatinine clearance as a measure of GFR in screenees for the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension pilot study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(1):32-42.
Kommentar: Studie zur Wertigkeit der Kreatinin-Clearance als Maß für die GFR. Thematisch nicht relevant
22. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988; 11(6):449-464.
Kommentar: Review ohne eigene Daten zur RPGN
23. Daimon S, Saga T, Nakayama M, Nomura Y, Chikaki H, Dan K et al. Dextran sulphate cellulose columns for the treatment of nephrotic syndrome due to inactive lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(2):235-238.
Kommentar: Übersicht
24. Daley BJ, Maliakkal RJ, Dreesen EB, Driscoll DF, Bistrrian BR. Rapid clinical assessment of kidney function based on arm muscle circumference and serum creatinine. *Nutrition* 1994; 10(2):128-131.
Kommentar: Arbeit zur Diagnostik der Nierenfunktion, Thematisch nicht relevant
25. Dantal J, Testa A, Bigot E, Souillou JP. Disappearance of proteinuria after immunoadsorption in a patient with focal glomerulosclerosis. *Lancet* 1990; 336(8708):190.
Kommentar: Fallbericht n=1
26. Dantal J, Testa A, Bigot E, Souillou JP. Effects of plasma-protein A immunoadsorption on idiopathic nephrotic syndrome recurring after renal transplantation. *Ann Med Interne (Paris)* 1992; 143 Suppl 1:48-51.
Kommentar: Fallberichte (n=3), Immunadsorption (IA) nach NierenTx, zur Rezidivtherapie nephrotisches Syndrom, keine HLA-Sensibilisierung
27. Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330(1):7-14.
Kommentar: Immunadsorption (IA) nach NierenTx, zur Rezidivtherapie nephrotisches Syndrom, keine HLA-Sensibilisierung
28. Dantal J, Godfrin Y, Koll R, Perretto S, Naulet J, Bouhours JF et al. Antihuman immunoglobulin affinity immunoadsorption strongly decreases proteinuria in patients with relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(9):1709-1715.
Kommentar: Immunadsorption zur Rezidivtherapie nach NierenTX, keine HLA-Sensibilisierung
29. Esdaile JM. How to manage patients with lupus nephritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(2):195-210.
Kommentar: Review ohne eigene Daten
30. Esnault V, Bignon JD, Testa A, Preud'homme JL, Vergracht A, Souillou JP. Effect of protein A immunoadsorption on panel lymphocyte reactivity in hyperimmunized patients awaiting a kidney graft. *Transplantation* 1990; 50(3):449-453.
Kommentar: Fallserie (n=6), Immunadsorption bei Nierentransplantation
31. Esnault VL, Testa A, Jayne DR, Souillou JP, Guenel J. Influence of immunoadsorption on the removal of immunoglobulin G autoantibodies in crescentic glomerulonephritis. *Nephron* 1993; 65(2):180-184.
Kommentar: Fallserie (n=5, davon 1 mit SLE)
32. Esnault VL, Besnier D, Testa A, Coville P, Simon P, Subra JF et al. Effect of protein A immunoadsorption in nephrotic syndrome of various etiologies. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(9):2014-2017.
Kommentar: Fallserie, n=9. Immunadsorption zur Rezidivtherapie nach NierenTx, keine HLA-Sensibilisierung, siehe Einzelauswertung

33. Franke D, Zimmering M, Wolfish N, Ehrlich JH, Filler G. Treatment of FSGS with plasma exchange and immunoadsorption. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(10-11):965-969.
Kommentar: Fallserie von 9 Kinder, davon mit Immunapherese therapiert
34. Funachi M, Ikoma S, Imada A, Kanamaru A. Combination of immunoadsorption therapy and high-dose methylprednisolone in patients with lupus nephritis; possible indications in patients with early stage. *J Clin Lab Immunol* 1997; 49(2):47-57.
Kommentar: Fallserie (n=9), Plasmapherese, siehe Einzelauswertung
35. Furuta T, Hotta O, Yusa N, Horigome I, Chiba S, Taguma Y. Lymphocytapheresis to treat rapidly progressive glomerulonephritis: a randomised comparison with steroid-pulse treatment. *Lancet* 1998; 352(9123):203-204.
Kommentar: Leserbrief
36. Ginsburg DS, Dau P. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1997; 48(5):282-287.
Kommentar: Einzelfalldarstellung, Kein selektives Verfahren
37. Glockner WM, Sieberth HG, Wichmann HE, Backes E, Bambauer R, Boesken WH et al. Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis: a controlled, multi-center study. *Clin Nephrol* 1988; 29(1):1-8.
Kommentar: MulticenterStudie, randomisiert, kein selektives Verfahren
38. Godfrin Y, Dantal J, Bouhours JF, Heslan JM, Souillou JP. A new method of measuring albumin permeability in isolated glomeruli. *Kidney Int* 1996; 50(4):1352-1357.
Kommentar: Grundlagenforschung, Thematisch nicht relevant
39. Gonzalo A, Gallego A, Tato A, Ortuno J. Epidemiological features of primary glomerulonephritis in a Spanish population. *J Nephrol* 1996; 9:255-258.
Kommentar: Epidemiologische Studie
40. Haas M, Oberbauer R, Borchhardt K, Druml W, Mayer G. Variable effects of plasma protein adsorption on glomerular permselectivity in primary focal and segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1014.
Kommentar: liegt nicht vor, über ZBMED/subito nicht zu beschaffen, bei DAGKN nachgefragt
41. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(5):621-631.
Kommentar: Studie zur Ätiologie zum ungeklärten nephrotischen Syndrom Erwachsener, Thematisch nicht relevant
42. Haas M, Godfrin Y, Oberbauer R, Yilmaz N, Borchhardt K, Regele H et al. Plasma immunoadsorption treatment in patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(8):2013-2016.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
43. Habib R, Gubler MC. Focal sclerosing glomerulonephritis. *Perspect Nephrol Hypertens* 1973; 1 Pt 1:263-278.
Kommentar: Keine Immunapherese
44. Harada T, Miyazaki M, Ozono Y, Sasaki O, Shiohita K, Kohno S et al. Therapeutic apheresis for renal diseases. *Ther Apher* 1998; 2(3):193-198.
Kommentar: Review ohne eigene Daten, Plasmapherese
45. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation* 1999; 68(5):635-641.
Kommentar: betrifft Transplantation
46. Hattori M, Ito K, Kawaguchi H, Tanaka T, Kubota R, Khono M. Treatment with a combination of low-density lipoprotein aphaeresis and pravastatin of a patient with drug-resistant nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1993; 7(2):196-198.
Kommentar: n=1 zur LDL-Apherese bei GN
47. Hehmke B, Salzsieder E, Matic GB, Winkler RE, Tiess M, Ramlow W. Immunoadsorption of immunoglobulins alters intracytoplasmic type 1 and type 2 T cell cytokine production in patients with refractory autoimmune diseases. *Ther Apher* 2000; 4(4):296-302.
Kommentar: Studie zur Pathohysiologie, keine klinischen Endpunkte
48. Heilman RL, Offord KP, Holley KE, Velosa JA. Analysis of risk factors for patient and renal survival in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1987; 9(2):98-107.
Kommentar: Untersuchung über prognostische Faktoren des Outcomes von Patienten mit RPGN, Thematisch nicht relevant

49. Holdsworth S, Boyce N, Thomson NM, Atkins RC. The clinical spectrum of acute glomerulonephritis and lung haemorrhage (Goodpasture's syndrome). *Q J Med* 1985; 55(216):75-86.
Kommentar: Keine Therapiestudie
50. Humpe A, Legler TJ, Nubling CM, Riggert J, Unger G, Wolf C et al. Hepatitis C virus transmission through quarantine fresh-frozen plasma. *Thromb Haemost* 2000; 84(5):784-788.
Kommentar: Studie zur Hepatitis C, Thematisch nicht relevant
51. Hyman LR, Burkholder PM. Focal sclerosing glomerulonephropathy with segmental hyalinosis. A clinicopathologic analysis. *Lab Invest* 1973; 28(5):533-544.
Kommentar: keine Therapiestudie
52. Imbasciati E, Cagnoli L, Case N, Pasquali S, Di Filippo G, Limido D et al. [Controlled study of treatment of steroids and chlorambucil, in alternate months, for membranous nephropathy and focal glomerulosclerosis. Preliminary evaluation of the results]
Studio controllato di un trattamento a mesi alterni di steroidi e clorambucil nella nefropatia membranosa e nella glomerulosclerosi focale. Valutazione preliminare dei risultati. *Minerva Nefrol* 1980; 27(4):571-575.
Kommentar: Studie zur Wirksamkeit von Steroiden und Chlorambucil
53. Iwahori T, Yoshida M, Sugiura M, Ioya N, Kawaguchi M. [Excellent antiproteinuric effect by LDL apheresis in a case with severe renal dysfunction due to focal segmental glomerulosclerosis]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1996; 38(2):91-97.
Kommentar: Artikel in Japanisch, Fallbericht zur LDL-Apherese bei GN
54. Johnson JP, Whitman W, Briggs WA, Wilson CB. Plasmapheresis and immunosuppressive agents in anti-basement membrane antibody-induced Goodpasture's syndrome. *Am J Med* 1978; 64(2):354-359.
Kommentar: Kein selektives Aphereseverfahren
55. Jordan SC, Ho W, Ettenger R, Salusky IB, Fine RN. Plasma exchange improves the glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus in selected pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 1987; 1(3):276-280.
Kommentar: Studie (n=6), Plasmapherese/ Plasmaaustausch
56. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange for the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis. *Ther Apher* 1997; 1(3):255-259.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese, Review ohne klinische Daten
57. Kaplan AA. Therapeutic apheresis for renal disorders. *Ther Apher* 1999; 3(1):25-30.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Plasmapherese
58. Kelly PT, Haponik EF. Goodpasture syndrome: molecular and clinical advances. *Medicine Baltimore* 1994; 73(4):171-185.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Case Report
59. Kerr PG, Chadban SJ, Atkins RC. Is there a role for plasma exchange in rapidly progressive glomerulonephritis? *Nephrol* 2001; 6(3):141-143.
Kommentar: Plasmapherese
60. Kes P. Efficacy of therapeutic plasma exchange in specific renal disease. *Acta Med Croatica* 1998; 52(1):49-63.
Kommentar: Übersicht, Plasmapherese/ Plasmaaustausch
61. Kincaid-Smith P, Yeung CK. Focal and segmental proliferative glomerulonephritis, focal and segmental hyalinosis and sclerosis, and focal sclerosis in the adult. *Glomerulonephritis*. New York: Wiley and Sons, 1978: 231-245.
Kommentar: liegt nicht vor, über ZBMED/subito nicht zu beschaffen, bei DAGKN nachgefragt, keine Apherese
62. Kincaid-Smith P, Dowling JP, Mathews DC. Atlas of Glomerular Disease. Morphological and Clinical Correlation. Sydney, Auckland etc.: ADIS Health Science Press, 1985.
Kommentar: Lehrbuch
63. Kjellberg BM, Segelmark M, Freiburghaus C. A comparative study between plasma exchange and immunoadsorption on the removal of ANCA Abstrakt des 2nd International Congress of the International Society for Apheresis. 104. 1999.
Ref Type: Generic
Kommentar: liegt nicht vor, über ZBMED/subito nicht zu beschaffen, bei DAGKN nachgefragt
64. Koch KM, Risler T. Glomeruläre Erkrankungen. Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin. München: Urban & Fischer, 2001.
Kommentar: liegt nicht vor, über ZBMED/subito nicht zu beschaffen, bei DAGKN nachgefragt, keine Apherese
65. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23(6):773-783.
Kommentar: Studie über die Wirksamkeit von Steroiden bei der fokal segmentalen Glomerulosklerose

66. Kriaa F, Laurian Y, Hiesse C, Tchernia G, Charpentier B. Five year experience with protein A immunoadsorption in patients with allo/auto-antibodies (anti-HLA antibodies, autoimmune bleeding disorders) and transplant patients with relapsing focal glomerular sclerosis. *Transplant Proc* 1995; 27(1):1031-1032.
Kommentar: siehe Kriaa 1995 *Nephrol Dial Transpl* (gleiche Studie und Auswertung), betrifft Transplantation
67. L'Abbate A, Paciucci A, Bartolomeo F, Misefari V, Nobile F, Cerrai T et al. Selective removal of plasma cryoglobulins in cryoglobulinaemia. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1977; 14:486-494.
Kommentar: n=2, Kryoglobulinämie
68. Laczika K, Knapp S, Derfler K, Soleiman A, Horl WH, Druml W. Immunoabsorption in Goodpasture's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(2):392-395.
Kommentar: Fallbericht, n=1
69. Leehey DJ, Katz AI, Azaran AH, Aronson AJ, Spargo BH. Silent diffuse lupus nephritis: long-term follow-up. *Am J Kidney Dis* 1982; 2(1 Suppl 1):188-196.
Kommentar: Verlaufsbeobachtung zur GN, keine Apherese
70. Liebert A, Quietzsch D, Zimmermann S. [Immunomodulation with apheresis technics]. *Allerg Immunol (Leipz)* 1986; 32(1):5-18.
Kommentar: Review ohne eigene Daten
71. Lockwood CM, Savage CO, Pusey CD. Specific immunoabsorption. *Ciba Found Symp* 1987; 129:234-257.
Kommentar: Review ohne eigene Daten
72. MacDiarmid SA, McIntyre WJ, Anthony A, Bailey RR, Turner JG, Arnold EP. Monitoring of renal function in patients with spinal cord injury. *BJU Int* 2000; 85(9):1014-1018.
Kommentar: Keine Therapiestudie zur Apherese bei Glomerulonephritiden
73. Matalon A, Markowitz GS, Joseph RE, Cohen DJ, Saal SD, Kaplan B et al. Plasmapheresis treatment of recurrent FSGS in adult renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 2001; 56(4):271-278.
Kommentar: betrifft Transplantation
74. Matic G, Michelsen A, Hofmann D, Winkler R, Tiess M, Schneidewind JM et al. Three cases of C-ANCA-positive vasculitis treated with immunoabsorption: possible benefit in early treatment. *Ther Apher* 2001; 5(1):68-72.
Kommentar: 3 Fallberichte, IA
75. Matsiata P, Dosquet P, Louzir H, Druet E, Druet P, Avrameas S. IgA polyspecific autoantibodies in IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1990; 79(3):361-366.
Kommentar: keine Therapiestudie
76. McKenzie PE, Taylor AE, Woodroffe AJ, Seymour AE, Chan YL, Clarkson AR. Plasmapheresis in glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1979; 12(3):97-108.
Kommentar: Übersichtsarbeit
77. Mistry-Burchardi N, Schoner-marck U, Samtleben W. Apheresis in lupus nephritis. *Ther Apher* 2001; 5(3):161-170.
Kommentar: Review ohne eigene Daten, Plasmapherese
78. Mitwalli AH. Adding plasmapheresis to corticosteroids and alkylating agents: does it benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(6):1524-1528.
Kommentar: Kein selektives Aphereseverfahren
79. Mogk M, Welcker M, Helmke K. [Case report: treatment of anti-basement membrane glomerulonephritis with immunoabsorption]. *Immun Infekt* 1995; 23(5):187-189.
Kommentar: Fallbericht
80. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994; 23(6):817-827.
Kommentar: Studie zu Nebenwirkungen des Plasmaaustauschs. Keine Therapiestudie
81. Moreso F, Poveda R, Gil-Vernet S, Carreras L, Garcia-Osuna R, Grino JM et al. [Therapeutic immunoabsorption in Goodpasture disease]. *Med Clin (Barc)* 1995; 105(2):59-61.
Kommentar: Kein selektives Aphereseverfahren
82. Moriconi L, Passalacqua S, Pretagostini R, Battaglia G, Russo G, De Palo T et al. Apheresis in primary focal segmental glomerulosclerosis of native and transplanted kidneys: a therapeutic protocol. *J Nephrol* 2000; 13(5):347-351.
Kommentar: Protokollvorschlag zur Immunadsorption/Plasmaaustausch bei primär fokaler segmentaler Glomerulosklerose. Unklar, ob auch klinische Fälle beschrieben werden, keine Interventionsstudie
83. Moriconi L, Lenti C, Puccini R, Pasquariello A, Rindi P, Batini V et al. Proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis: role of circulating factors and therapeutic approach. *Ren Fail* 2001; 23(3-4):533-541.
Kommentar: Studie, siehe Einzelauswertung

84. Muso E, Mune M, Fujii Y, Imai E, Ueda N, Hatta K et al. Low density lipoprotein apheresis therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. Kansai-FGS-Apheresis Treatment (K-FLAT) Study Group. *Kidney Int Suppl* 1999; 71:S122-S125.
Kommentar: Fallserie (n=8) und prospektive einarmige Studie (n=17) zur LDL-Apherese bei nephrot. Syndrom, keine operationalisierten klinischen Outcomeparameter
85. New Zealand Glomerulonephritis Study Group, Bailey RR, Hannan SF, Neale TJ, Williams LC. The New Zealand Glomerulonephritis Study: introductory report. *Clin Nephrol* 1989; 31:239-246.
Kommentar: Reine Beobachtungsstudie, keine Intervention
86. Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, et al. Effect of per- and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Transplantation* 2001; 71:628-633.
Kommentar: betrifft Transplantation
87. OTA - US Congress Office of Technology Assessment. The Safety, Efficacy, and Cost Effectiveness of Therapeutic Apheresis. Banta H, editor. 23-6-1983. Washington. Health Technology Case Study 23.
Ref Type: Generic
Kommentar: Plasmapherese
älterer HTA-Bericht zu unselektiven Apherese
88. Palmer A, Cairns T, Dische F, Gluck G, Gjørstrup P, Parsons V et al. Treatment of rapidly progressive glomerulonephritis by extracorporeal immunoadsorption, prednisolone and cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6(8):536-542.
Kommentar: n= 10, Fallserie (n=3 mit SLE)
, siehe Einzelauswertung
89. Pasatiempo AM, Kroser JA, Rudnick M, Hoffman BI. Acute renal failure after intravenous immunoglobulin therapy. *J Rheumatol* 1994; 21(2):347-349.
Kommentar: Studie zum akuten Nierenversagen nach i.v.-Gabe von Immunglobulinen
90. Pegoraro AA, Singh AK, Arruda JA, Dunea G, Bakir AA. A simple method to detect an albumin permeability factor in the idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000; 58(3):1342-1345.
Kommentar: Grundlagenarbeit zur Erkennung eines Albumin-Permeabilitäts-Faktors beim nephrot. Syndrom
91. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43(6):1377-1384.
Kommentar: Studie zur Therapie des steroid-resistenten idiopathischen nephrot. Syndroms mit CyA
92. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 1991; 40(4):757-763.
Kommentar: Kein selektives Apherese-Verfahren
93. Rifle G, Chalopin JM, Zech P, Deteix P, Ducret F, Vialtel P et al. Treatment of idiopathic acute crescentic glomerulonephritis by immunodepression and plasma-exchanges. A prospective randomised study. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981; 18:493-502.
Kommentar: Kein selektives Apherese-Verfahren
94. Rifle G, Dechelette E. Treatment of rapidly progressive glomerulonephritis by plasma exchange and methylprednisolone pulses. A prospective randomized trial of cyclophosphamide. Interim analysis. The French Cooperative Group. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:263-267.
Kommentar: Kein selektives Apherese-Verfahren
95. Risler T, Braun N, Bach D, Funfstuck R, Grabensee B, Grupp C et al. The German Glomerulonephritis Therapy Study: 10 years of controlled randomized trials for the treatment of idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19(3-4):196-200.
Kommentar: n=929, keine selektiven Aphereseverfahren
96. Rosenfeld S, Braun N, Di Nicuolo A, Guagnin M, Risler T. Proceedings of the 2nd Internet Congress on Biomedical Science in Tokio (Japan)
Kinetics of immunological and biochemical parameters during protein-A immunoadsorption in patients with recurrent focal and segmental glomerulosclerosis, CD-ROM publication. Murase S, Taniguchi Y, Mukai J, Ishikawa H, Tsudal M, Yamamura M et al., editors. unknown . 1996. Fujitsu.
Ref Type: Electronic Citation
Kommentar: CD-ROM publication, experimentelle Daten
97. Sakai S, Sakai O. [Therapeutic apheresis in the treatment of drug-resistant primary glomerulonephritis]. *Nippon Rinsho* 1992; 50 Suppl:139-147.
Kommentar: Artikel in Japanisch
98. Scheler F, Weber MH, Braun N. Glomerulonephritisformen. In: Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller HD, editors. *Lehrbuch der inneren Medizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1992: 412-440.
Kommentar: Lehrbuchtext

99. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(3):418-426.
Kommentar: keine Therapiestudie. Übersicht über Nierenbiopsien
100. Schifferli J, Leski M, Favre H, Imbach P, Nydegger U, Davies K. High-dose intravenous IgG treatment and renal function [see comments]. *Lancet* 1991; 337(8739):457-458.
Kommentar: Keine Studie über Apheresen
101. Shiokawa Y. [Clinical study on therapeutic plasmapheresis --mechanism of its efficacy, indications, and clinical application. b. Removal of antigen-antibody complex and clinical indications]. *Nippon Rinsho* 1984; 42(8):1861-1865.
Kommentar: Artikel in Japanisch
102. Shoenfeld Y, Ferrone S, Bombardieri S. New aspects in the treatment of immunomediated diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9(6):663-673.
Kommentar: Review ohne eigene Daten
103. Sieberth HG, Maurin N. The therapy of rapidly progressive glomerulonephritis. *Klin Wochenschr* 1983; 61(20):1001-1010.
Kommentar: Kein selektives Aphereseverfahren
104. Simpson IJ, Doak PB, Williams LC, Blacklock HA, Hill RS, Teague CA et al. Plasma exchange in Goodpasture's syndrome. *Am J Nephrol* 1982; 2(6):301-311.
Kommentar: Kein selektives Aphereseverfahren
105. Stegmayr BG, Almroth G, Berlin G, Fehrman I, Kurkus J, Norda R et al. Plasma exchange or immunoadsorption in patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. A Swedish multi-center study. *Int J Artif Organs* 1999; 22(2):81-87.
Kommentar: Prospektive Vergleichsstudie zwischen Plasmapherese und Immunadsorption zur Behandlung der RPGN
, siehe Einzelauswertung
106. Takeuchi A, Yoshizawa N, Kubota T, Niwa H. A clinicopathologic study of focal segmental glomerulosclerosis: comparison between nephrotic and non-nephrotic focal segmental glomerulosclerosis. *Jpn J Med* 1989; 28(5):577-584.
Kommentar: keine Interventionsstudie
107. Terman DS, Buffaloe G, Mattioli C, Cook G, Tillquist R, Sullivan M et al. Extracorporeal immunoadsorption: initial experience in human systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1979; 2(8147):824-827.
Kommentar: Fallbericht (n=1)
108. The International Committee for Nomenclature and Nosology of Renal Disease. A handbook of kidney nomenclature and nosology, criteria for diagnosis including laboratory procedures. Boston: Little Brown, 1975.
Kommentar: keine Interventionsstudie
109. USRDS Coordinating Center. Incidence of reported ESRD: All patients, by detailed primary diagnosis. <http://www.USRDS.org>. 2001.
Ref Type: Internet Communication
Kommentar: Epidemiologische Studie, keine Interventionsstudie
110. Velosa JA, Holley KE, Torres VE, Offord KP. Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc* 1983; 58(9):568-577.
Kommentar: Keine Interventionsstudie. Studie zur Wertigkeit der Proteinurie als prognostischer Faktor der Nierenfunktion bei fokal segmentaler Glomerulosklerose
111. Weber M, Marx M, Merkel F. Goodpasture-Syndrom. Neues zur Immunpathogenese, Diagnose und Therapie. *Internist Berl* 1995; 36(3):227-235.
Kommentar: Review ohne eigene Daten
112. Weber M. Glomerulonephritiden und Vaskulitiden. In: Franz HE, Risler T, editors. *Nephrologie für Klinik und Praxis*. Landsberg, Germany: Ecomed, 1999: 1-32.
Kommentar: Buchkapitel, keine Primärstudie
113. Welcker M, Helmke K. Therapie immunologisch bedingter Glomerulonephritiden mittels kombinierter Immunadsorption und ivIg-Therapie. *Immun Infekt* 1995; 23(4):140-141.
Kommentar: Fallbeschreibungen Immunadsorption bei Glomerulonephritis, siehe Einzelauswertung
114. Wilson CB, Dixon FJ. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int* 1973; 3(2):74-89.
Kommentar: Veraltet, keine selektiven Aphereseverfahren

115. Yap HK, Sakai RS, Bahn L, Rappaport V, Woo KT, Ananthurman V et al. Anti-vascular endothelial cell antibodies in patients with IgA nephropathy: frequency and clinical significance. Clin Immunol Immunopathol 1988; 49(3):450-462.
Kommentar: keine Therapiestudie
116. Yokohari R, Uwatoko S, Kinoshita M. [Clinical study on therapeutic plasmapheresis --mechanism of its efficacy, indication, and clinical application. a. Removal of antibodies and the clinical indications]. Nippon Rinsho 1984; 42(8):1855-1860.
Kommentar: Artikel in Japanisch
117. Yokoyama K, Sakai S, Sigematsu T, Takemoto F, Hara S, Yamada A et al. LDL adsorption improves the response of focal glomerulosclerosis to corticosteroid therapy. Clin Nephrol 1998; 50(1):1-7.
Kommentar: Unkontrollierte Studie (n=14) Fallserie zur Verbesserung des Ansprechens der Kortikoid-Therapie durch LDL-Apherese
118. Yorioka N, Taniguchi Y, Nishida Y, Okushin S, Amimoto D, Yamakido M. Low-density lipoprotein apheresis for focal glomerular sclerosis. Ther Apher 1997; 1(4):370-371.
Kommentar: Fallbericht, LDL-Apherese bei glomerulärer Sklerose
119. Yorioka N, Taniguchi Y, Amimoto D, Katsutani M, Kumagai J, Yamakido M. Plasmapheresis for removal of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies: a case report. Ther Apher 1998; 2(4):314-316.
Kommentar: n=1, Fallbericht zur LDL-Apherese bei fokaler glomerulärer Sklerose
LDL-Apherese
120. Zaeuner I, Boehler J, Bach D, et al. Therapie und Prognose der rapid progressiven Glomerulonephritis. Ergebnisse der deutschen prospektiven Multicenterstudie. Nieren Hochdruckkrankh 1995; 24:442.
Kommentar: Zur Therapie und Prognose, keine selektiven Aphereseverfahren
121. Zaeuner I, Bach D, Braun N, et al. Long term prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis 10 years after randomized treatment with immunosuppression alone or with additional plasmapheresis. Kidney Blood Press Res 2000; 23:221-282.
Kommentar: Zur Therapie und Prognose, keine selektiven Aphereseverfahren

Einzelauswertungen zur Glomerulonephritis

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Braun et al. 2000: Immunoadsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythematoses. Nephrol Dial transplant 15:1367-72 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Keine dezidierte Fragestellung/Hypothese. Einfluss der IA auf klinische Parameter, die Kinetik von Immunglobulinen, Autoantikörpern und zirkulierenden Immunkomplexen bei schwerem SLE. |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | n=8, davon 3 Pat., mit pathologisch erhöhtem Serum-Kreatinin prä IA, wovon zwei Patienten dialysepflichtig waren. Einschlusskriterien: therapieresistenter SLE. |
| Intervention | ProteinA-Immunoadsorption (Citem 10, Excorim, Lund, Schweden), alle Pat. bis auf zwei wurden in zweitägigem Rhythmus behandelt, die Letzteren täglich. Während der IA-Behandlung erfolgte keine Immunsuppression in den ersten drei Wochen, nach Eintritt der Remission wurden die Pat. mit Cyclophosphamid eingestellt, zwei Pat. erhielt Cyclophosphamid i.v. |
| Vergleichsintervention | keine |
| Verblindung | keine |
| Randomisation | keine |
| Outcomes | Anti-dsDNA-AK-Titer, Anti-dsDNA iGG3-AK, ANA-Titer, Serum-Kreatinin, U-Albumin, kumulativer Prednisolon-Menge, Lupusaktivität (SLAM), C3, C4, IgA, IgM, IgG, C1q- und C3-Immunkomplexe |
| Follow up | 54 ± 10 Monate |
| Drop Outs | 0 |
| Intention-To-Treat-Analyse | |
| Statistische Auswertung | Nicht beschrieben, Darstellung von Mittelwert oder Median mit Angabe eines Streuungsmaßes (SEM, SD, Varianz?). Signifikanztests werden nicht beschrieben. |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | Level III |
| Ergebnisse | Rückgang von SLAM von 23,8 auf 7,9, $p < 0,001$ (wann gemessen?) Der tägliche Prednisolon-Verbrauch blieb gleich, die Dialysepflichtigkeit der beiden Patienten endete unter der IA-Behandlung, Abfall des Serum-Kreatinins von $2,3 \pm 2,1$ auf $0,9 \pm 0,2$ (p?). Rückgang der Proteinurie bei allen Pat., im Mittel von etwa 7 auf etwa 2 g/die (nur grafische Darstellung). Bezüglich der o.g. Immunologischen Parameter kam es bei den meisten Pat. zu einem Abfall der Werte. |
| Fazit der Verfasser | IA ist höchst effektiv bei der Elimination von Autoantikörpern und Immunkomplexen und induziert möglicherweise eine Remission. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Mangelhafte Darstellung der Meßzeitpunkte. Ebenfalls mangelhafte Darstellung der statistischen Methoden. Es wird nicht klar, ob der Effekt auf die IA und oder die Immunsuppression zurückzuführen ist. Unheitliche Vorbehandlung der Pat. Aufgrund der geringen Fallzahl ist die Validität zur positiven Auswirkung der IA auf Nierenfunktion bzw. Dialysepflichtigkeit gering. Eine valide Aussage zur Wirksamkeit des Verfahrens kann an Hand dieser Studie nicht gemacht werden. |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Esnault VLM et al (1999): Effect of protein A immunadsorption in nephrotic syndrome of various etiologies. J Am Soc Nephrol 10:2014-2017 |
| Studientyp nach Durchsicht | Prospektive Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Einfluss der Protein A-Immunadsorption auf die Proteinurie beim nephrotischen Syndrom unterschiedlicher Genese. |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | Pat. mit nephrot. Syndrom (Proteinurie > 3g/d und S-Albumin < 35g/L). Keine Immunsuppressiva, keine i.v. -IgG, keine ACE-Hemmer n=10 |
| Intervention | Protein A Apherese (Immunosorba); 5 IA-Sitzungen innerhalb von 8 Tagen, weitere 5 Sitzungen wurden angeschlossen, wenn die Proteinurie sich nicht auf unter 3g/d drücken ließ. |
| Vergleichsintervention | keine |
| Verblindung | keine |
| Randomisation | keine |
| Outcomes | Primäres Outcome: Abfall der Proteinurie nach IA. Sekundäres Outcome: Anstieg d. Proteinurie nach Beendigung der IA. Biokompatibilität (Verträglichkeit) der IA bei Pat. mit nephrot. Syndrom IgG-Titer, Hkt, C3, C4, S-Fibrinogen, Cholesterin-Spiegel, S-Kreatinin |
| Follow up | 3 Wochen |
| Drop Outs | 1 Pat. mit Problemen beim Gefäßzugang |
| Intention-To-Treat-Analyse | |
| Statistische Auswertung | Deskriptive Darstellung; Korrelation zwischen Abnahme der Proteinurie und Proteinurielevel vor Beginn der IA; keine Signifikanzbestimmung. Es erfolgte keine Fallzahlanalyse, um vorab festzulegen, wie groß das Patientenkollektiv sein muss, um valide Aussagen über den beobachteten Effekt der Intervention machen zu können. Der ausgeschlossene Patient hätte ausgewertet müssen, da die Behandlung wegen Komplikationen abgebrochen wurde. |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | Evidenz-Level III |
| Ergebnisse | Darstellung der Ergebnisse als Mittelwert ± Standardabweichung. Rückgang der Proteinurie von 12,6 auf 3,35 g/24h (Rückgang von 75,4%). IgG-Titer sinkt von 5,54 auf 0,89 g/l (Abfall von 83,9%), Hkt sinkt von 37.3 auf 32,6, S-Alb sinkt von 25,4 auf 18,6 g/l, C3 (Abfall um 18,9%), C4 (Abfall um 21,9%) und Fibrinogen (Abfall um 38,6%) sinkt, Cholesterin (Abfall von 20,9%) sinkt, geringer Krea-Abfall (um 7,9%) Wiederanstieg der Proteinurie nach Ende der IA: 3 Wochen nach Beendigung liegt die Proteinurie wieder bei 67% d. Ausgangswertes. |
| Fazit der Verfasser | IA bewirkt einen kurzfristigen Abfall der Proteinurie. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Es zeigt sich ein kurzfristiger Abfall der Proteinurie. Beschreibung eines Surrogatparameters, klinische Outcomes werden nicht erfasst. Keine Aussage zur externen Validität möglich. Sehr kurzer Beobachtungszeitraum. Änderung des Studienprotokolls nach dem 6. Pat. Keine valide Aussage zum Verfahren möglich |

| | |
|---|---|
| Autoren und Titel der Studie | Funauchi et al. (1997): Combination of immunoadsorption therapy and high-dose methylprednisolon in patients with nephritis; possible indications in patients with early stage. J Clin Lab Immunol, 49:47-57 |
| Studientyp nach Durchsicht | Therapiestudie mit nicht- randomisierter Vergleichsgruppe |
| Fragestellung/ Indikation | Vergleich der Immunadsorption und der Plasma-Doppelfiltration bei der Lupus-Nephritis |
| Untersuchungskollektiv (Ein-/ Ausschlusskriterien) | n=18; Einschluss: system. Lupus erythematoses. Nicht-Ansprechen auf die Therapie mit Kortikosteroiden. |
| Intervention | Immunadsorption (Selesorb, Dextransulfat), 500 mg Methylprednisolon nach jeder Behandlung |
| Vergleichsintervention | Plasmodoppelfiltration Säule 1: Plasmaflo OP-05, 2. Säule: Cascadeflo AC 1760, 500 mg Methylprednisolon nach jeder Behandlung |
| Verblindung | keine |
| Randomisation | nicht beschrieben |
| Outcomes | Aktivität des Lupus (Japan. Gesundheitsministerium), anti-DNA-Antikörper, Immunglobuline, Albumin, Komplement-Aktivität, S-Kreatinin, Kreatinin-Clearance, Eiweiss im Urin, nephrot. Syndrom (ja/nein), |
| Follow up | 6 Monate |
| Drop Outs | 0 |
| Intention-To-Treat | nicht beschrieben |
| Statistische Auswertung | Darstellung der Mittelwerte (Median \pm SD?), Signifikanztests mittels Fisher's-Test, Student-t-Test |
| Evidenzbew. formal | Level II |
| Ergebnisse | Verbesserung der klinischen Befunde in beiden Gruppen (Unterschiede?). <u>Die antiDNA-AK-Titer fielen in beiden Gruppen sign. ab, in der IA-Gruppe war der Abfall sign. stärker (Abfall auf 17 vs. 60%).</u> Die Serum IgG-Level fielen in beiden Gruppen, zu den Zeitpunkten 1 Woche und 3 Monate waren die prozentualen Veränderungen in der IA-Gruppe signifikant größer. Die Komplement-Aktivität (CH50) stieg in beiden Gruppen signifikant, zwischen den Gruppen bestand kein sign. Unterschied. Der Serum-Albumin-Spiegel stieg in beiden Gruppen, zwischen den Gruppen bestand kein sign. Unterschied. Die Serum-Kreatinin-Werte zeigten keine sign. Veränderungen in den beiden Gruppen. Die Proteinurie zeigte in der IA-Gruppe einen sign. Abfall nach 3 + 6 Monaten und in der DF-Gruppe einen sign. Abfall nach 3 Monaten. Zwischen den Gruppen war <u>kein</u> sign. Unterschied. Patienten mit nephrot. Syndrom oder niedrigen anti-DNA-AK-Titern zeigen ein schlechtes Ansprechen auf IA. |
| Fazit der Verfasser | Anti-DNA-AK werden durch IA selektiver entfernt. Vorteil der IA bei Pat. imn einer frühen Phase d. Erkrankung und bei Pat. in einem frühen Stadium der Erkrankung. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Bei mangelhafter Beschreibung der statistischen Auswertung (Power?). und unterschiedlichen, nicht näher beschriebenen Begleitmedikationen (Vergleichbarkeit der beiden Gruppen?) lässt sich eine klinisch relevante Überlegenheit der Immunapherese nicht nachzuvollziehen. Die Aussage, dass Pat. in nicht-fortgeschrittenen Stadien besser ansprechen, lässt sich nicht nur durch Einzelfallbetrachtung untermauern. „Keine signifikante Korrelation zwischen Proteinurie und der Nierenhistologie bei den zwei Pat.,die ein Klasse IV-Stadium der Erkrankung zeigten und schlecht ansprachen.“ -> Der Umkehrschluss, dass frühe Stadien dann gut ansprechen, ist nicht haltbar und müsste durch ein entsprechendes Studien-Design nachgewiesen werden. Beide Verfahren zeigen Wirksamkeit bezüglich der Parameter: AK-Elimination, Reduktion d. Proteinurie, Anstieg d. Komplement-Aktivität, Anstieg d. Serum-Albumins, Abfall der Proteinurie. Ob der beobachtete Effekt durch die Apheresen oder durch die hochdosierte Kortikoid-Gabe eintrat, kann anhand der Studie nicht beantwortet werden. |

| | |
|---|--|
| Autoren und Titel der Studie | Haas et al. 1998. Plasma immunadsorption treatment in patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 13:2013-6 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Keine dezidierte Fragestellung/Hypothese. Effekt der IA auf die Proteinurie und die glomeruläre Permeabilitäts-selektivität. |
| Beschreibung des Untersuchungs-kollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | n=8, davon 3 Pat. nach NTX mit fokaler segmentaler Glomerulosklerose bzw. mit dem Rezidiv in der Transplantatniere. |
| Intervention | Sechs Patienten: ProteinA-Säulen (Immuno-adsorba, Excorim, Schweden). Zwei Patienten: Anti-IgG-Säulen (Therasorb, München, Deutschland). Keine Aussage zur Begleitmedikation. 1 Zyklus beinhaltet 5 IA-Behandlungen innerhalb von 10 Tagen. Bei Nicht-Ansprechen auf die Therapie wurde der Zyklus wiederholt (Definition des Ansprechens: Reduktion der Proteinurie um >50%). |
| Vergleichs-intervention | keine |
| Verblindung | keine |
| Randomisation | keine |
| Outcomes | GFR, Bestimmung der Größenselektivität der Filtration (58 ?), Nachweis des Permeabilitätsfaktors, IgA, IgM, IgG, 24h-Proteinurie. Messung GVV zur Bestimmung des Albumin-Leckage der Nephrene. |
| Follow up | Untersuchung (wann?) nach der IA-Therapie |
| Drop Outs | 0 |
| Intention-To-Treat-Analyse | |
| Statistische Auswertung | Mittelwerte ± SEM, Student-t-Test |
| Evidenz formal | Level III |
| Ergebnisse | Reduktion von IgA, M und G bei allen Pat. (Signifikanz?) Die Proteinurie wurde bei 4 Pat. um 50% reduziert. Die mittlere GFR und die Eiweißausscheidung werden nicht beeinflusst. Die fraktionelle Clearance für 58 ? große Dextranmoleküle steigt von 0,0133 auf 0,009). Bei 2 Pat. ist der GVV-Test vor der Behandlung positiv (5,4 und 4,6%, positiv ab 3%). Einmal bei IgG-Apherese und einmal Protein A-Apherese. Nach der Behandlung sinken die Werte auf 0,8 und 0,7% ab. Bei einem Pat. nach ProteinA-Apherese kommt es zu einem Anstieg von 0 auf 2,9%. |
| Fazit der Verfasser | Ein positiver GVV-Test vor der IA-Behandlung hat einen hohen Vorhersagewert für ein Ansprechen auf die IA-Therapie, wobei ein negativer prätherapeutischer Test die Möglichkeit eines Ansprechens nicht ausschließt. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Keine Aussage zur Begleitmedikation. Es werden zwei verschiedene Interventionen (ProteinA-Adsorption und IgG-Adsorption) und zwei verschiedene Patientengruppen (Transplantiert und Nicht-Transplantiert) miteinander verglichen. 4 von 8 Pat., reagieren mit einer Verbesserung der Proteinurie auf die IA. Davon ist ein Pat. nierentransplantiert, ein anderer wurde mittels einer Igg-Apherese behandelt. Zwei dieser Pat. hatten prätherapeutisch einen positiven GVV-Wert. Ein Pat., der auf die IA mit einem Abfall der Proteinurie reagierte, zeigte einen Anstieg des GVV-Wertes von 0 auf 2,9 ±0,8! Betrachtet man die Pat. nach Erkrankungen und Intervention, so zeigte 1 Pat. von 4 mit FSGS in der Nativniere mit Protein A-Apherese eine Verbesserung der Proteinurie. In Anbetracht der Fallzahl kann keine Aussage zur Wertigkeit der Protein A-Apherese gemacht werden. Mit der vorliegenden unstrukturierten Studie im Zusammenhang mit der kleinen Fallzahl kann der Einfluss der Intervention auf das Outcome der Pat. nicht bewertet werden. |

| | |
|---|--|
| Autoren und Titel der Studie | Moriconi et al. 2001. Proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis: role of of circulating factors and therapeutic approach. Renal Failure 23: 533-41 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Im Text kein explizite Fragestellung. Indikation: Einfluss auf die Proteinurie und den Permeabilitätsfaktor bei FSGS. |
| Beschreibung des Untersuchungs-kollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | n=4. Pat. mit nephrot. Syndrom, keine Besserung durch Kortikoide, Azathioprin oder Cyclosporin A. |
| Intervention | Immunosorba (Excorim, Lund, Schweden). Unterschiedliche Therapie bezüglich der Immunsuppression. |
| Vergleichs-intervention | keine |
| Verblindung | keine |
| Randomisation | keine |
| Outcomes | Serum-Albumin, Serum-Kreatinin, U-Kreatinin, U-Albumin, Nierenbiopsie, Bestimmung des Permeabilitätsfaktors |
| Follow up | 25 Wochen |
| Drop Outs | 0 |
| Intention-To-Treat-Analyse | |
| Statistische Auswertung | keine, deskriptive Darstellung |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | Level III |
| Ergebnisse | Pat. 4,5,6 zeigen keine Verbesserung der Nierenfunktion und der Proteinurie, wobei Pat. 6 sogar eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit Dialysepflichtigkeit zeigt. Pat. 7 zeigt eine Normalisierung des PF-Wertes, eine Normalisierung des Serum-Kreatinins und eine Abnahme der Proteinurie. |
| Fazit der Verfasser | Es gibt FSGS-Formen, die der Therapie durch IA nicht zugänglich sind |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | In dem vorliegenden Kollektiv zeigt sich bei 3 von 4 Pat. kein positiver Effekt. Durch die Fallzahl ist die Aussage nur sehr eingeschränkt möglich. Die Wertigkeit des PF als Parameter für eine Outcome-Messung wird nicht klar. Die Aussagen zu den PF-Werten vor und nach der Behandlung sind unklar. |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Palmer et al. 1991: treatment of rapidly progressive glomerulonephritis by extracorporeal immunoabsorption, prednisolone and cyclophosphamide. Nephrol Dial Transplant 6: 536-42 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Effekt der Kombination von IA mit Prednisolon und Cyclophosphamid bei der Therapie der RPGN. Im Text kein explizite Fragestellung. |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | n=10. 2 pat. mit Wegenerscher Granulomatose, 5 Pat. mit Polyarteriitis. 3 Pat. mit SLE. Einschluss: Dialysepflichtigkeit, Indikation zum Plasmaaustausch. |
| Intervention | Immunosorba, Methylprednisolon 1g/d für 3 Tage, danach 20 mg/d. Cyclophosphamid, initial 2,5 mg/kg KG, Reduktion in Abhängigkeit von der Leukocytenzahl. 9 Patienten wurden in einem Zyklus behandelt, ein Pat. in 2 Zyklen. Die Pat. wurden im Mittel 7x (4-10x) einer IA unterzogen. |
| Vergleichsintervention | keine |
| Verblindung | keine |
| Randomisation | keine |
| Outcomes | Serum-Albumin, Serum-Kreatinin, U-Kreatinin, U-Albumin |
| Follow up | 179-806 Tage |
| Drop Outs | 0 |
| Intention-To-Treat-Analyse | |
| Statistische Auswertung | keine, deskriptive Darstellung |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | Level III |
| Ergebnisse | Es zeigt sich eine Abnahme der IgG-Titer nach IA-Behandlung. Nach sechs Monaten ist der Titer wieder angestiegen und erreicht in einem Teil der Fälle das Niveau vor der Behandlung. C3 und C4 bleiben unverändert (keine Tabelle). IgA und IgM sinken (keine Tabelle). Bei 4 Patienten (von 5 mit Polyarteriitis) mit erhöhten ANCA-Titern fällt der Wert nach der Behandlung ab, wobei bei 2 Patienten ein Wiederanstieg der Werte nach 1 Monat und bei einem der beiden Pat. ein erneuter Anstieg nach 6 Monaten zu verzeichnen ist. Bei 3 Pat. mit SLE und erhöhten dsDNA-AK fallen die Werte auf Normalwerte ab, bei einem der 3 Pat. kommt es im Monat 1 und 3 zu einem Wiederanstieg. Bei 4 Patienten mit histologischen Zeichen einer nekrotisierenden Glomerulitis vor IA zeigte sich nach Therapie dieser Befund nicht mehr. Der prozentuale Anteil an Halbmonden ("crescents") war in fast allen Fällen nach IA erniedrigt. Der Prozentsatz der Glomerulosklerose war nach Therapie nicht eindeutig geringer. Insgesamt kam es nach der Therapie zu einem Rückgang der aktiven Entzündungsreaktion. 9 von 10 Pat. zeigten eine Verbesserung der Nierenfunktion i. Sinne der Diuresesteigerung (ohne Daten). Sieben Pat. blieben dialysefrei. Ein Pat. verstarb 6 Monate nach IA, ein anderer 20 Monate nach IA. Ein Pat. führt nun eine Peritonealdialyse durch. Bei 6 von 7 Pat., die nicht mehr dialysepflichtig waren, kam es nach IA zu einem Abfall des Serum-Kreatinins. |
| Fazit der Verfasser | Die IA ist in Kombination mit der Immunsuppression eine geeignete Methode zur Behandlung der RPGN. Zirkulierende Antikörper incl. ANCA und dsDNA-AK können schnell entfernt werden. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Keinerlei statistische Auswertung i. Sinne von Signifikanztests. Die Fallserie zeigt, dass die Kombination von Prednisolon, Cyclophosphamid und IA eine Reihe von Laborparametern beeinflussen kann (ANCA, dsDNA-AK, Serum-Kreatinin). Es kommt in einigen Fällen zu einem histo- |

| | |
|--|---|
| | logisch nachweisbaren Rückgang der Entzündungsaktivität an den Glomeruli und in 7 von 10 Patienten kann eine Dialysefreiheit gewonnen werden (wichtigster Punkt). Da keine Kontrollgruppe existiert (Plasmapherese) und keine Abgrenzung zur Auswirkung der Begleitmedikation möglich ist, ist eine Aussage bezüglich des Nutzens der IA nicht möglich. |
|--|---|

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Stegmayr et al. 1999. Plasma exchange or immunoadsorption in patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Int J Artif Organs, 22:81-7 |
| Studientyp nach Durchsicht | Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe |
| Fragestellung/ Indikation | Vergleich der Wirksamkeit der Immunadsorption mit der Plasmapherese bei Patienten mit rapid progressiver Glomerulonephritis (RPGN) |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 53 Pat. wurden in die Studie aufgenommen. Pat. mit RPGN (Einschluss). Ausschluss: HIV, Hepatitis A,B,C-Virus-Träger, Pat. mit kongest. Herzinsuffizienz, Malignome, Septikämien, |
| Intervention | Gabe von Methylprednisolon und Cyclophosphamid in beiden Armen. Immunadsorption (IA)(Citem 10, Immunosorba, Excorim AB, Lund, Schweden) ohne Gabe von Humanalbumin. Plasmaaustausch (PE) mit Substitution von Albumin. |
| Vergleichsintervention | Methylprednisolon und Cyclophosphamid s.o. Plasmapherese mit Substitution von Humanalbumin (Zntrifugation oder Filtration) |
| Verblindung | nicht beschrieben |
| Randomisation | nicht näher beschrieben |
| Outcomes | Primäres Outcome: Def. d. Responder: Verbesserung der Kreatinin-Clearance um mind. 20 ml/min oder wenn der Patient nicht mehr dialysepflichtig wurde und eine Krea-Clearance von mehr als 10 ml/min aufrechterhalten werden konnte. |
| Follow up | 6 Monate |
| Drop Outs | 9 Patienten: 1x lost to follow-up, 8x bestätigte sich die histol. Diagnose nicht |
| ITT-Analyse | nicht beschrieben |
| Statistische Auswertung | Student t-test, Wilcoxon-Test, Fishers Test, Univariate lineare Korrelation, Regressionsanalyse |
| Evidenzbewertung n. formalen Kriterien | Evidenz-Level I |
| Ergebnisse | Darstellung der Ergebnisse als MW ± SD. n= 44 1.Pat. mit Goodpasture Sy: n=6, 2 Pat. verstorben (resp. oder kard. Versagen), ansonsten keine Daten 2. Pat. ohne GP-Syndrom: n=38 - Verbesserung der Krea-Clearance vom Ausgangswert auf jeweils 49 ml/min (hier jetzt Median!) nach 3 u. 6 Monaten in beiden Gruppen p<0,001. Zwischen IA und PE-Gruppe bestand kein sign. Unterschied. Eine weitere sign. Verbesserung der Krea-Clearance vom 3. bis zum 6. Monat bestand in PE-Gruppe p=0,022. - Absinken des Serum-Kreatinins um 25% bei 15 v. 18 Pat. in der IA Gruppe und bei 17 von 20 Pat. in der PE-Gruppe. Zwischen den Gruppen kein sign. Unterschied. - Als Responder wurden in der PE-Gruppe 65% und in der IA-Gruppe 78% identifiziert (n.s.). Die Rate an Nebenwirkungen zeigte in beiden Gruppen keine sign. Unterschiede, wobei auch die NW in beiden Gruppen als meist leicht und in keinem Fall als schwer bewertet wurden. Drei Pat. verstarben, 2 in der IA-Gruppe und 1 in der PE-Gruppe an Septikämie (2x) und Peritonitis (1x) nach Sigmaperforation. |
| Fazit der Verfasser | Es zeigen sich keine Unterschiede im Outcome zwischen IA und PE jeweils in Kombination mit Immunsuppression. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Keine Kontrollgruppe ohne Apherese-Verfahren (Selbstkritik der Autoren, wobei zum Zeitpunkt des Studiendesigns eine Kontrollgruppe als unethisch angesehen wurde). Keine Daten bei den Pat. mit Goodpasture-Syndrom. Fazit: Keine Überlegenheit der Immunadsorption gegenüber dem Plasmaaustausch bei gleichzeitiger Immunsuppression mit Cyclophosphamid und Methylprednisolon. Schlechtes Outcome der Pat. mit GP-Syndrom. |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Welcker et al. 1995. Therapie immunologisch bedingter Glomerulonephritiden mittels kombinierter Immunadsorption und IVIG-Therapie. Immun Infekt 23: 140-141 |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Im Text kein explizite Fragestellung. Indikation: Einfluss von kombinierter Therapie mittels IA und intravenöser Immunglobulingabe (IVIG) bei Autoimmun-Glomerulonephritis. |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | n=10, 7 Pat. mit SLE und 3 Pat. mit Wegener'scher Granulomatose, die jeweils eine Proteinurie > 1g/die aufwiesen. |
| Intervention | Phenylalanin-350-Immunadsorptionseinheit (Gambro BMM-AK10, PH-350-Adsorptionsfilter, Asahi, Tokio, Japan). 3 IA-Behandlungen gefolgt von 3 Immunglobulininfusionen 10g 7s-Immunglobuline aus humaner Präparation (Venimmun®, Behringwerke AG, Marburg) an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Die bisherige Therapie der Pat. wurde fortgeführt. |
| Vergleichsintervention | keine |
| Verblindung | keine |
| Randomisation | keine |
| Outcomes | Allgemeinzustand, Proteinurie, S-Kreatinin, CRP, BKS zusätzlich bei SLE: ANA-Titer zusätzlich bei Wegener: c-ANCA-Titer |
| Follow up | 24 – 40 Wochen |
| Drop Outs | 0 |
| Intention-To-Treat-Analyse | |
| Statistische Auswertung | Nicht beschrieben, bei SLE-Pat. Darstellung von Mittelwert oder Median. |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | Level III |
| Ergebnisse | SLE: Rückgang der BKS von 70 auf 45 (Einheit?mm/h?), Rückgang des CRP von 15 auf 10mg/dl. Rückgang der Proteinurie von 3000 auf 1250 mg/l. Die ANA-Titer verändern sich nicht. Wegener: Verbesserung des Allgemeinbefindens. Abfall des CRP bei einem von 3 Pat. von 325 auf 100 mg/dl. Bei den beiden anderen Pat. Absinken des CRP von 50 bzw. 30 auf etwa 0 mg/dl. Die c-ANCA-Titer steigen bei einem Pat. und sinken bei 2 Pat. ab (einmal Anstieg auf fast 200%, einmal Abfall auf 30% bzw. 0%. Die Proteinurie steigt bei einem Pat. von 1200 auf 1500 mg/l, Bleibt bei einem Pat. etwa gleich bei 1100 mg/l und sinkt beim dritten Pat. von 400 auf 150 mg/l. Das S-Kreatinin sinkt bei einem Pat. Von 2,2 auf 1,3 Mg/dl, steigt bei einem Pat. von 1,4 auf 1,8 und bleibt bei einem Pat. im Normbereich. |
| Fazit der Verfasser | Die IA ist ein effektives additives Verfahren bei Glomerulonephritiden bei SLE. Die Wirksamkeit der Therapie im Rahmen einer Wegenerschen Granulomatose ist nur bedingt gegeben. |

| | |
|--|--|
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Keine Angabe der Statistik (MW, Median, Streuungsmaße, Signifikanztests). Lediglich grafische Darstellung der Ergebnisse. Die Angabe der c-ANCA-Titer erfolgt nur in Prozent des Ausgangswertes. Das Allgemeinbefinden als Outcome-Parameter ist nicht operationalisiert. Problematisch ist die gleichzeitige Anwendung zweier Interventionen (IA + IVIG). Folgende Aussage ist zulässig: Beim SLE bewirkt die <u>Kombination</u> von IA + IVIG einen Rückgang von BKS und CRP, es kommt zu einem Rückgang der Proteinurie, die ANA-Titer sinken leicht ab. Die externe Validität der Aussage ist aufgrund des kleinen Patientenkollektives gering. Bezüglich der Wegener'schen Granulomatose kann überhaupt keine valide Aussage gemacht werden. |
|--|--|

32.22. HLA-Sensibilisierung bei Nierentransplantation

Übersicht

| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
|--|---|
| | <u>Übersichtsarbeiten u. Primärstudien zu Tinnitus und Hörsturz</u> |
| verschickt zur 55. Sitzung | A. A. Alarabi, B. Wikstrom, U. Backman, B. G. Danielson, G. Tufvesson, and O. Sjoberg. Pretransplantation immunoadsorption therapy in patients immunized with human lymphocyte antigen: effect of treatment and three years' clinical follow-up of grafts. <i>Artif.Organs</i> 17 (8):702-707, 1993. |
| verschickt zur 55. Sitzung | P. Gjorstrup. Anti-HLA antibody removal in hyperimmunized ESRF patients to allow transplantation. The Collaborative Study Group on Anti-HLA Antibody Removal. <i>Transplant.Proc.</i> 23 (1 Pt 1):392-395, 1991 |
| verschickt zur 55. Sitzung | C. Hiesse, F. Kriaa, P. Rousseau, H. Farahmand, A. Bismuth, D. Fries, and B. Charpentier. Immunoadsorption of anti-HLA antibodies for highly sensitized patients awaiting renal transplantation. <i>Nephrol Dial.Transplant</i> 7 (9):944-951, 1992 |
| verschickt zur 55. Sitzung | R. M. Higgins, D. J. Bevan, B. S. Carey, C. K. Lea, M. Fallon, R. Buhler, R. W. Vaughan, P. J. O'Donnell, S. A. Snowden, M. Bewick, and B. M. Hendry. Prevention of hyperacute rejection by removal of antibodies to HLA immediately before renal transplantation. <i>Lancet</i> 348 (9036):1208-1211, 1996. |
| verschickt zur 55. Sitzung | F. Kriaa, P. Rousseau, C. Hiesse, H. Farahmand, J. F. Brocard, P. Rieu, O. Lantz, C. Farquet, A. Bismuth, G. Benoit, and . Anti-HLA antibodies depletion on protein A-sepharose columns in hyperimmunized patients awaiting renal transplantation. <i>Ann Med Interne (Paris)</i> 143 Suppl 1:39-42, 1992 |
| verschickt zur 55. Sitzung | F. Kriaa, Y. Laurian, C. Hiesse, G. Tchernia, and B. Charpentier. Five years' experience at one centre with protein A immunoadsorption in patients with deleterious allo/autoantibodies (anti-HLA antibodies, autoimmune bleeding disorders) and post-transplant patients relapsing with focal glomerular sclerosis. <i>Nephrol Dial.Transplant</i> 10 Suppl 6:108-110, 1995. |
| verschickt zur 55. Sitzung | F. Mastrangelo, R. Pretagostini, P. Berloco, L. Poli, P. Cinti, P. Patruno, L. Alfonso, L. Pompei, F. Carboni, S. Rizzelli, and . Immunoadsorption with protein A in humoral acute rejection of kidney transplants: multicenter experience. <i>Transplant Proc</i> 27 (1):892-895, 1995. |
| verschickt zur 55. Sitzung | A. Palmer, D. Taube, K. Welsh, M. Bewick, P. Gjorstrup, and M. Thick. Removal of anti-HLA antibodies by extracorporeal immunoadsorption to enable renal transplantation. <i>Lancet</i> 1 (8628):10-12, 1989. |
| verschickt zur 55. Sitzung | R. Pretagostini, P. Berloco, L. Poli, P. Cinti, A. Di Nicuolo, P. De Simone, M. Colonnello, A. Salerno, D. Alfani, and R. Cortesini. Immunoadsorption with protein A in humoral rejection of kidney transplants. <i>ASAIO J</i> 42 (5):M645-M648, 1996 |
| verschickt zur 55. Sitzung | A. V. Reisaeter, T. Leivestad, D. Albrechtsen, H. Holdaas, A. Hartmann, G. Sodal, A. Flatmark, and P. Fauchald. Pretransplant plasma exchange or immunoadsorption facilitates renal transplantation in immunized patients. <i>Transplantation</i> 60 (3):242-248, 1995 |
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| | keine |

c) Gutachten und Stellungnahmen

Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt:

| | |
|----------------------------|--|
| verschickt zur 46. Sitzung | Deutsche Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie; Hr. Prof. Kühn |
| verschickt zur 46. Sitzung | BV Med, Berlin |

Kommentiertes Literaturverzeichnis zur HLA-Sensibilisierung bei Nierentransplantation

1. Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD, III, Ko CW, Kirk AD, Welch PG et al. Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(2):366-373.
Kommentar: Transplantation. Im Abstract kein Hinweis auf Immunadsorption. Immunadsorption als Schlagwort benannt.
2. Abe M, Sannomiya A, Koike T, Sato S, Sageshima J, Kitajima K et al. Removal of anti-donor antibody by double-filtration plasmapheresis to prevent chronic rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30(7):3108-3109.
Kommentar: Membran-Doppelfiltration nach Nierentransplantation
3. Adams MB, Kauffman HM, Jr., Hebert LA, Hussey CV, Duquesnoy RJ, Tomasulo PA. Plasmapheresis in the treatment of renal allograft rejection. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1979; 9:252-255.
Kommentar: Plasmapherese
4. Aeschbacher B, Wiedmer W, Stuck A, Gaenger KH, Frey FJ, Nydegger UE. [Immunoadsorption of anti-B antibodies as preparation for an ABO-incompatible kidney transplantation]. *Schweiz Med Wochenschr* 1987; 117(19):716-722.
Kommentar: Fallbericht, Immunadsorption
5. Agishi T, Takahashi K, Yagisawa T, Ota K. Immunoadsorption of anti-A or anti-B antibody for successful kidney transplantation between ABO incompatible pairs and its limitation. Japanese Biosynsorb Research Group. *ASAIO Trans* 1991; 37(3):M496-M498.
Kommentar: Prospektive Studie, Immunadsorption, ABO-Inkompatibilität
6. Agishi T, Takahashi K, Ota K, Yagisawa T. Comparative evaluation of immunoadsorption and double filtration plasmapheresis for removal of anti-A or -B antibody in ABO-incompatible kidney transplantation. Japanese Biosynsorb Research Group. *Transplant Proc* 1992; 24(2):557-558.
Kommentar: Bericht der Studie von Agishi 1991, ABO-Inkompatibilität
7. Alarabi A, Backman U, Wikstrom B, Sjoberg O, Tufveson G. Pretransplantation plasmapheresis in HLA-sensitized patients: five years experience. *Transplant Proc* 1995; 27(6):3448.
Kommentar: Erfahrungsbericht (Plasmapherese)
8. Alarabi A, Backman U, Wikstrom B, Sjoberg O, Tufveson G. Plasmapheresis in HLA-immunosensitized patients prior to kidney transplantation. *Int J Artif Organs* 1997; 20(1):51-56.
Kommentar: Fallserie, Plasmapherese (n=23)
9. Alarabi AA, Nilsson B, Nilsson U, Wikstrom B, Danielson BG. Complement activation during tryptophan immunoadsorption treatment. *Artif Organs* 1993; 17(9):782-786.
Kommentar: Experimentelles
10. Alarabi AA, Wikstrom B, Backman U, Danielson BG, Tufvesson G, Sjoberg O. Pretransplantation immunoadsorption therapy in patients immunized with human lymphocyte antigen: effect of treatment and three years' clinical follow-up of grafts. *Artif Organs* 1993; 17(8):702-707.
Kommentar: Fallserie, Immunadsorption (n=8)
11. Bennett AD, Bensinger WI, Raja R, Baquero A, McAlack RF. Immunoadsorption and renal transplant in two patients with a major ABO incompatibility. *Transplantation* 1987; 43(6):909-911.
Kommentar: 2 Einzelfallberichte, Immunadsorption
12. Barocci S, Nocera A. In vitro removal of anti-HLA IgG antibodies from highly sensitized transplant recipients by immunoadsorption with protein A and protein G sepharose columns: a comparison. *Transpl Int* 1993; 6(1):29-33.
Kommentar: Experimentelle Studie, Immunadsorption, keine klin. Outcomes
13. Barz D, Hickstein H, Bast R, Templin R, Wegener S. Erfahrungen mit der Protein-A-Immunadsorption zur Entfernung von donorspezifischen HLA-Antikörpern während der akuten Rejektionsphasen nach Nierentransplantation. Abstrakt der European Society for Haemapheresis/Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. 1995.
Ref Type: Generic
Kommentar: Kongressabstract
14. Belson A, Yorgin PD, Al Uzri AY, Salvatierra O, Higgins J, Alexander SR. Long-term plasmapheresis and protein A column treatment of recurrent FSGS. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(12):985-989.
Kommentar: Fallbericht, Rezidivtherapie nach NierenTx, keine HLA-Sensibilisierung

15. Bevan DJ, Carey BS, Lea CK, Vaughan RW, Rigden SPA, Higgins RM et al. Antibody removal and subsequent transplantation of a highly sensitised paediatric renal patient. *Transpl Int* 1996; 9(2):155-160.
Kommentar: Fallbericht, Immunadsorption
16. Bevan DJ, Carey BS, Vaughan RW, Hillis AN, Fallon M, Higgins RM et al. Anticipation of highly sensitised renal patients' immunoadsorption requirements by prescreening using protein A minicolumns. *Transpl Int* 1996; 9 Suppl 1:S20-S24.
Kommentar: Retrospektive Studie, Immunadsorption
17. Bevan DJ, Carey BS, Vaughan RW, Fallon M, Higgins RM, Hendry BM et al. Modulation of anti-HLA antibody production following renal transplantation in sensitised, immunoadsorbed patients. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2):1448.
Kommentar: Retrospektive Fallserie (n=13), Immunadsorption bei Nierentransplantation
18. Bevan DJ, Gallagher JJ, Vaughan RW, Koffman CG. Immunoadsorption in HLA-sensitised renal patients. *EDTNA-ECRA J* 2002; 26:15-20.
Kommentar: Erfahrungsbericht
19. Bittencourt MC, Rebibou JM, Saint HY, Chabod J, Dupont I, Chalopin JM et al. Impaired renal graft survival after a positive B-cell flow-cytometry crossmatch. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(8):2059-2064.
Kommentar: Experimentelle Untersuchung
20. Blake P, Sutton D, Cardella CJ. Plasma exchange in acute renal transplant rejection. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:249-252.
Kommentar: Plasmaaustausch bei Nierentransplantation, stationär
21. Bohmig GA, Regele H, Saemann MD, Exner M, Druml W, Kovarik J et al. Role of humoral immune reactions as target for antirejection therapy in recipients of a spousal-donor kidney graft. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(4):667-673.
Kommentar: Fallbericht, Immunadsorption
22. Bohmig GA, Exner M, Watschinger B, Wenter C, Wahrmann M, Osterreicher C et al. C4d deposits in renal allografts are associated with inferior graft outcome. *Transplant Proc* 2001; 33(1-2):1151-1152.
Kommentar: Experimentelles
23. Bohmig GA, Regele H, Exner M, Derhartunian V, Kletzmayer J, Saemann MD et al. C4d-positive acute humoral renal allograft rejection: effective treatment by immunoadsorption. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(11):2482-2489.
Kommentar: Fallserie, Immunadsorption
24. Increasing anti-HLA antibody titres during immunoadsorption onto staphylococcal protein A despite effective antibody removal in HLA presensitized patients waiting for kidney transplantation. 6. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Immungenetik.: 1998.
Kommentar: Kongress-Abstract, Immunadsorption bei Nierentransplantation
25. Braun N, Faul C, Wernet D, Schnaidt M, Stuhler G, Kanz L et al. Successful transplantation of highly selected CD34+ peripheral blood stem cells in a HLA-sensitized patient treated with immunoadsorption onto protein A. *Transplantation* 2000; 69(8):1742-1744.
Kommentar: Fallbericht (n=1), Immunadsorption bei Nierentransplantation
26. Brocard JF, Farahmand H, Fassi S, Plaisant B, Fries E, Cantarovich M et al. Attempt at depletion of anti-HLA antibodies in sensitized patients awaiting transplantation using extracorporeal immunoadsorption, polyclonal IgG, and immunosuppressive drugs. *Transplant Proc* 1989; 21(1 Pt 1):733-734.
Kommentar: fallberichte (n=4), Immunadsorption bei Nierentransplantation
27. Burke GW, Colona J, Noto T, Reik R, Ciancio G, Roth D et al. Removal of preformed cytotoxic antibody using PROSORBA (Staph Protein-A-Silica) column without immunosuppression. *Transplant Proc* 1997; 29(4):2249-2251.
Kommentar: Fallberichte (n=3), Immunadsorption bei Nierentransplantation
28. Cardella CJ, Sutton D, Uldall PR, deVeber GA. Intensive plasma exchange and renal-transplant rejection. *Lancet* 1977; 1(8005):264.
Kommentar: Plasmaaustausch
29. Charpentier BM, Hiesse C, Kriaa F, Rousseau P, Farahmand H, Bismuth A et al. How to deal with the hyperimmunized potential recipients. *Kidney Int Suppl* 1992; 38:S176-S181.
Kommentar: Übersichtsartikel
30. Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Mauyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D et al. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* 2001; 71(5):652-658.
Kommentar: Studie zur Nierentransplantation, Immunadsorption nicht beurteilt
31. Dantal J, Testa A, Bigot E, Souillou JP. Effects of plasma-protein A immunoadsorption on idiopathic nephrotic syndrome recurring after renal transplantation. *Ann Med Interne (Paris)* 1992; 143 Suppl 1:48-

51.
Kommentar: Fallberichte (n=3), Immunadsorption (IA) nach NierenTx, zur Rezidivtherapie nephrotisches Syndrom, keine HLA-Sensibilisierung
32. Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330(1):7-14.
Kommentar: Immunadsorption (IA) nach NierenTx, zur Rezidivtherapie nephrotisches Syndrom, keine HLA-Sensibilisierung
33. Dantal J, Godfrin Y, Koll R, Perretto S, Naulet J, Bouhours JF et al. Antihuman immunoglobulin affinity immunoadsorption strongly decreases proteinuria in patients with relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(9):1709-1715.
Kommentar: Immunadsorption zur Rezidivtherapie nach NierenTX, keine HLA-Sensibilisierung
34. Esnault V, Bignon JD, Testa A, Preud'homme JL, Vergracht A, Soullou JP. Effect of protein A immunoadsorption on panel lymphocyte reactivity in hyperimmunized patients awaiting a kidney graft. *Transplantation* 1990; 50(3):449-453.
Kommentar: Fallserie (n=6), Immunadsorption bei Nierentransplantation
35. Esnault VL, Besnier D, Testa A, Coville P, Simon P, Subra JF et al. Effect of protein A immunoadsorption in nephrotic syndrome of various etiologies. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(9):2014-2017.
Kommentar: Fallserie, n=9. Immunadsorption zur Rezidivtherapie nach NierenTx, keine HLA-Sensibilisierung, siehe Einzelauswertung
36. Eurotransplant Foundation. Eurotransplant International Foundation: Annual Report 2000. 2001. jaars-verslagen.
Ref Type: Report
Kommentar: Bericht Eurotransplant
37. Fassbinder W, Scheuermann EH, Stutte HJ, Bechstein PB, Fursch A, Ernst W et al. Improved graft prognosis by treatment of steroid resistant rejections with ATG and plasmapheresis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983; 20:362-367.
Kommentar: Plasmapherese
38. Fauchald P, Leivestad T, Albrechtsen D, Willassen Y, Jacobsen A, Flatmark A. Plasma exchange and immunoadsorption prior to renal transplantation in allosensitized patients. *Transplant Proc* 1990; 22(1):149-150.
Kommentar: Offene kontrollierte Studie (?), Immunadsorption
39. Frasca G, Vangelista A, DiFelice A, D'Arcangelo GL, Sermasi G, Zucchelli P et al. The rationale for plasmapheresis in renal graft rejection. *Life Support Syst* 1984; 2(2):131-136.
Kommentar: Plasmapherese
40. Gil-Vernet S, Grino JM, Martorell J, Castelao AM, Seron D, Diaz C et al. Anti-HLA antibody removal by immunoadsorption. *Transplant Proc* 1990; 22(4):1904-1905.
Kommentar: Übersicht, Immunadsorption
41. Gjorstrup P. Anti-HLA antibody removal in hyperimmunized ESRF patients to allow transplantation. The Collaborative Study Group on Anti-HLA Antibody Removal. *Transplant Proc* 1991; 23(1 Pt 1):392-395.
Kommentar: Prospektive Studie (n=45), Immunadsorption
42. Hakim RM, Milford E, Himmelfarb J, Wingard R, Lazarus JM, Watt RM. Extracorporeal removal of anti-HLA antibodies in transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 1990; 16(5):423-431.
Kommentar: Prospektive Fallserie (n=14), Immunadsorption bei Nierentransplantation
43. Hickstein H, Korten G, Bast R, Barz D, Templin R, Schneidewind JM et al. Protein A immunoadsorption (i.a.) in renal transplantation patients with vascular rejection. *Transfus Sci* 1998; 19 Suppl:53-57.
Kommentar: Fallserie (N=9), Immunadsorption bei Nierentransplantation
44. Hickstein H, Korten G, Bast R, Barz D, Nizze H, Schmidt R. Immunoadsorption of sensitized kidney transplant candidates immediately prior to surgery. *Clin Transplant* 2002; 16(2):97-101.
Kommentar: Fallserie (n=6), Immunadsorption bei Nierentransplantation
45. Hiesse C, Kriaa F, Rousseau P, Farahmand H, Bismuth A, Fries D et al. Immunoadsorption of anti-HLA antibodies for highly sensitized patients awaiting renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(9):944-951.
Kommentar: Fallserie, Immunadsorption bei Nierentransplantation
46. Higgins RM, Bevan DJ, Carey BS, Lea CK, Fallon M, Buhler R et al. Prevention of hyperacute rejection by removal of antibodies to HLA immediately before renal transplantation. *Lancet* 1996; 348(9036):1208-1211.
Kommentar: Prospektive einarmige Studie (n=13), Immunadsorption bei Nierentransplantation

47. Higgins RM, Bevan DJ, Vaughan RW, Phillips AO, Snowden S, Bewick M et al. 5-year follow-up of patients successfully transplanted after immunoadsorption to remove anti-HLA antibodies. *Nephron* 1996; 74(1):53-57.
Kommentar: Fallberichte, Immunadsorption bei Nierentransplantation
48. Hillebrand G, Castro LA, Illner WD, Schleibner S, Land W, Gurland HJ. [Combined immunosuppression (cyclosporin, azathioprine, methylprednisolone) in patients at immunological risk after kidney transplantation]. *Z Urol Nephrol* 1985; 78(12):667-671.
Kommentar: Studie zur Immunsuppression bei Nierentransplantations-Hoch-Risiko-Patienten
49. Hirano Y, Ohira T, Ishikawa A, Ushiyama T, Suzuki K, Fujita K. [A case of renal transplantation from an ABO-incompatible donor successfully pretreated with double filtration plasmapheresis]. *Hinyokika Kiyo* 1996; 42(11):887-890.
Kommentar: Fallbericht, Membran-Doppelfiltration
50. Horch B, Erley C, et al. Erfolgreiche Behandlung der perakuten Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation mittels Immunadsorption und 15-Deoxpergualin. *Transplantation S* 2000, 135. 2000.
Ref Type: Abstract
Kommentar: Kongress-Abstract, Fallbericht
51. Howell WM, Navarrete C. The HLA system: an update and relevance to patient-donor matching strategies in clinical transplantation. *Vox Sang* 1996; 71(1):6-12.
Kommentar: Zur Pathophysiologie, HLA-Sensibilisierung
52. Hyden H. Enzyme therapy and immuno-adsorption by an extra-corporeal device. *Biomater Med Devices Artif Organs* 1980; 8(1):1-11.
Kommentar: Einzelfallberichte n=2, Immunadsorption
53. Ishikawa A, Itoh M, Ushiyama T, Suzuki K, Fujita K. Experience of ABO-incompatible living kidney transplantation after double filtration plasmapheresis. *Clin Transplant* 1998; 12(2):80-83.
Kommentar: 2 Fallberichte (Filtrationsplasmapherese) nach NierenTx
54. Jansen M, Gabriel H, Banyai S, Pidlich J, Weidinger F, Horl WH et al. Regression of coronary atherosclerosis and amelioration of renal function during LDL-immunoadsorption therapy in a renal transplant recipient. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108(14):425-431.
Kommentar: Fallbericht, LDL-Apherese
55. Jansen M, Schmalldienst S, Mayr W, et al. Long-term IgG-immunoadsorption (IA) in highly sensitized renal transplant recipients. *Kidney Blood Pressure Research* 2000; 23 (P 379):214-347.
Kommentar: Poster
56. Jolimoy C, Rivat C, Regnault V, Mousson C, Guignier F, Voisin P et al. Specific anti-HLA antibody immunoadsorption with columns of fibroblasts or membrane proteins coupled to microcarriers --methodology. *Transplant Proc* 1995; 27(2):1667-1668.
Kommentar: Methodisches
57. Kaden J, Janisch W, Groth J, May G, Kaden K, Nitschke H et al. [Effect of plasmapheresis treatment on immunoglobulin and immune complex levels in patients following kidney transplantation]. *Z Urol Nephrol* 1984; 77(5):277-284.
Kommentar: Plasmapherese
58. Kirubakaran MG, Disney AP, Norman J, Pugsley DJ, Mathew TH. A controlled trial of plasmapheresis in the treatment of renal allograft rejection. *Transplantation* 1981; 32(2):164-165.
Kommentar: Plasmapherese
59. Kobayashi T, Yokoyama I, Nagasaka T, Liu D, Kato T, Tokoro T et al. Comparative study of antibody removal before pig-to-baboon and human ABO-incompatible renal transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32(5):1097.
Kommentar: Studie (?)
60. Kobayashi T, Yokoyama I, Morozumi K, Nagasaka T, Hayashi S, Uchida K et al. Comparative study of the efficacy of removal of anti-ABO and anti-gal antibodies by double filtration plasmapheresis. *Xenotransplantation* 2000; 7(2):101-108.
Kommentar: Studie, Membran-Doppelfiltration bei NierenTx (n=29)
61. Kriaa F, Rousseau P, Hiesse C, Farahmand H, Brocard JF, Rieu P et al. Anti-HLA antibodies depletion on protein A-sepharose columns in hyperimmunized patients awaiting renal transplantation. *Ann Med Interne (Paris)* 1992; 143 Suppl 1:39-42.
Kommentar: Prospektive Studie (n=15), Immunadsorption bei Nierentransplantation, gleiche Studienpopulation und Auswertung wie Hiesse 1992
62. Kriaa F, Hiesse C, Farahmand H, Bismuth A, Charpentier B. [Immunoadsorption of anti-HLA antibodies on protein A-sepharose columns in hyperimmunized recipients waiting for transplantation]. *Ann Med Interne (Paris)* 1994; 145(5):324-327.

- Kommentar:** Prospektive Studie (Fallserie, n=15, Immunadsorption bei Nierentransplantation), gleiche Studienpopulation und Auswertung wie Hiesse 1992
63. Kriaa F, Laurian Y, Hiesse C, Tchernia G, Charpentier B. Five years' experience at one centre with protein A immunoadsorption in patients with deleterious allo/autoantibodies (anti-HLA antibodies, autoimmune bleeding disorders) and post-transplant patients relapsing with focal glomerular sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 Suppl 6:108-110.
Kommentar: Retrospektive Fallserie (n=20 mit HLA-Sensibilisierung), Protein A-Immunadsorption **betrifft Transplantation**
64. Kriaa F, Laurian Y, Hiesse C, Tchernia G, Charpentier B. Five year experience with protein A immunoadsorption in patients with allo/auto-antibodies (anti-HLA antibodies, autoimmune bleeding disorders) and transplant patients with relapsing focal glomerular sclerosis. *Transplant Proc* 1995; 27(1):1031-1032.
Kommentar: siehe Kriaa 1995 *Nephrol Dial Transpl* (gleiche Studie und Auswertung), **betrifft Transplantation**
65. Kupin WL, Venkat KK, Hayashi H, Mozes MF, Oh HK, Watt R. Removal of lymphocytotoxic antibodies by pretransplant immunoadsorption therapy in highly sensitized renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51(2):324-329.
Kommentar: Fallserie (n=6), Immunadsorption bei Nierentransplantation
66. Laundry GJ, Bradley BA. The predictive value of epitope analysis in highly sensitized patients awaiting renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59(8):1207-1213.
Kommentar: Zur Pathophysiologie, keine klinische Studie
67. Mackay I, Sato A. The HLA System. *N Engl J Med* 2002; 343:702-709.
Kommentar: Übersicht, zum HLA-System
68. Mastrangelo F, Pretagostini R, Berloco P, Poli L, Cinti P, Patruno P et al. Immunoadsorption with protein A in humoral acute rejection of kidney transplants: multicenter experience. *Transplant Proc* 1995; 27(1):892-895.
Kommentar: Fallserie (n=16), Immunadsorption bei Nierentransplantation
69. Matic G, Hofmann D, Winkler R, Tiess M, Michelsen A, Schneidewind JM et al. Removal of immunoglobulins by a protein A versus an antihuman immunoglobulin G-based system: evaluation of 602 sessions of extracorporeal immunoadsorption. *Artif Organs* 2000; 24(2):103-107.
Kommentar: Methodisches, kein Bezug zur Nierentransplantation
70. Mendez R, Sakhrani L, Aswad S, Minasian R, Obispo E, Mendez RG. Successful living-related ABO incompatible renal transplant using the BIOSYNSORB Immunoadsorption Column. *Transplant Proc* 1992; 24(5):1738-1740.
Kommentar: Fallserie (n=10), Immunadsorption bei Nierentransplantation, ABO-Inkompatibilität
71. Mittal KK. Standardization of the HLA typing method and reagents. Report of a workshop held on November 11, 1976, by the Bureau of Biologics, Food and Drug Administration, United States Department of Health, Education and Welfare. *Vox Sang* 1978; 34(1):58-63.
Kommentar: Übersichtsartikel
72. Miura S, Okazaki H, Sato T, Amada N, Terashima T. Beneficial effects of double-filtration plasmapheresis on living related donor renal transplantation in presensitized recipients. *Transplant Proc* 1995; 27(1):1040-1041.
Kommentar: Übersicht (Studie, Membran-Doppelfiltration?)
73. Mourani C, Mallat S, Akatcherian C, Moussalli A. Reversible severe vascular rejection after plasmapheresis. *J Med Liban* 1998; 46(1):40-42.
Kommentar: Fallbericht Plasmapherese nach Nierentransplantation
74. Naik RB, Ashlin R, Wilson C, Smith DS, Lee HA, Slapak M. The role of plasmapheresis in renal transplantation. *Clin Nephrol* 1979; 11(5):245-250.
Kommentar: Übersicht (Plasmapherese)
75. Nelson PW, Eschliman P, Shield CF, Aeder MI, Luger AM, Pierce GE et al. Improved graft survival in cadaveric renal retransplantation by flow crossmatching. *Arch Surg* 1996; 131(6):599-603.
Kommentar: Immunadsorption oder andere Apheresen nicht beurteilt
76. O'Rourke RW, Osorio RW, Freise CE, Lou CD, Garovoy MR, Bacchetti P et al. Flow cytometry crossmatching as a predictor of acute rejection in sensitized recipients of cadaveric renal transplants. *Clin Transplant* 2000; 14(2):167-173.
Kommentar: Apherese nicht beurteilt
77. Olivari MT, May CB, Johnson NA, Ring WS, Stephens MK. Treatment of acute vascular rejection with immunoadsorption. *Circulation* 1994; 90(5 Pt 2):II70-II73.
Kommentar: 3 Fallberichte, Immunadsorption nach NierenTx

78. OTA - US Congress Office of Technology Assessment. The Safety, Efficacy, and Cost Effectiveness of Therapeutic Apheresis. Banta H, editor. 23-6-1983. Washington. Health Technology Case Study 23.
Ref Type: Generic
Kommentar: Plasmapherese
älterer HTA-Bericht zu unselektiven Apheresen
79. Palmer A, Taube D, Welsh K, Brynner H, Delin K, Gjorstrup P et al. Extracorporeal immunoadsorption of anti-HLA antibodies: preliminary clinical experience. *Transplant Proc* 1987; 19(5):3750-3751.
Kommentar: Fallserie (n=4), Immunadsorption bei Transplantation
80. Palmer A, Taube D, Welsh K, Bewick M, Gjorstrup P, Thick M. Removal of anti-HLA antibodies by extracorporeal immunoadsorption to enable renal transplantation. *Lancet* 1989; 1(8628):10-12.
Kommentar: Prospektive Fallserie (n=10), Immunadsorption bei Nierentransplantation
81. Persson NH, Bucin D, Ekberg H, Kallen R, Omnell PM, Simanaitis M et al. Immunoadsorption in acute vascular rejection after renal transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27(6):3466.
Kommentar: Kurzbericht einer retrospektiven Fallserie (n=12), Immunadsorption bei Nierentransplantation
82. Pretagostini R, Berloco P, Poli L, Cinti P, Di Nicuolo A, De Simone P et al. Immunoadsorption with protein A in humoral rejection of kidney transplants. *ASAIO J* 1996; 42(5):M645-M648.
Kommentar: Fallserie (n=23), Immunadsorption bei Nierentransplantation
83. Raja R, Bannett A, Caruana R, Baquero A. Removal of antibodies with immunoadsorption from an ABO incompatible recipient prior to renal transplant. *ASAIO Trans* 1986; 32(1):102-103.
Kommentar: Fallbericht, Immunadsorption bei Nierentransplantation
84. Raja R, McAlack R, Mendez M, Bannett A. Technical aspects of antibody immunoadsorption prior to ABO-incompatible renal transplant. *Transplant Proc* 1987; 19(6):4525-4527.
Kommentar: Fallberichte (n unbekannt), Immunadsorption
85. Ramos A, Ruiz JC, de Francisco AL, Gomez-Fleitas M, Arias M. Removal of xenoreactive antibodies by protein-A immunoadsorption: experience in 22 patients. *Xenotransplantation* 2000; 7(1):14-20.
Kommentar: Retrospektive Studie (n=23), Immunadsorption, nicht Nierentransplantationsspezifisch, Xenograft, keine HLA-Antikörper
86. Reisaeter AV, Fauchald P, Leivestad T, Holdaas H, Hartmann A, Pfeffer P et al. Plasma exchange in highly sensitized patients as induction therapy after renal transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26(3):1758.
Kommentar: Plasmaaustausch
87. Reisaeter AV, Leivestad T, Albrechtsen D, Holdaas H, Hartmann A, Sodal G et al. Pretransplant plasma exchange or immunoadsorption facilitates renal transplantation in immunized patients. *Transplantation* 1995; 60(3):242-248.
Kommentar: Prospektive Studie (n=100, davon n=10 mit Immunadsorption bei Nierentransplantation)
88. Rodriguez L, Caldumbide I, Martinez L, Scagliotti P, Quiroga T. HLA antigen expression and panel reactive antibodies. *Transplant Proc* 1995; 27(2):1811-1812.
Kommentar: Übersicht, Pathophysiologie
89. Ross CN, Gaskin G, Gregor-Macgregor S, Patel AA, Davey NJ, Lechler RI et al. Renal transplantation following immunoadsorption in highly sensitized recipients. *Transplantation* 1993; 55(4):785-789.
Kommentar: Fallserie (n=5), Immunadsorption bei Nierentransplantation
90. Rydberg L, Nyberg G, Attman PO, Mjornstedt L, Tufveson G, Blohme I. Characterization of the anti-A antibody binding in an ABO-incompatible living donor renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(8):1162-1165.
Kommentar: Fallbericht, Immunadsorption bei Nierentransplantation
91. Salmela KT, von Willebrand EO, Kyllonen LE, Eklund BH, Hockerstedt KA, Isoniemi HM et al. Acute vascular rejection in renal transplantation--diagnosis and outcome. *Transplantation* 1992; 54(5):858-862.
Kommentar: Übersicht und Fallserie (nur Plasmapherese)
92. Sato T, Okazaki H, Jimbo M, Iguro T, Miura K, Ishizaki M et al. Outcome of renal transplantation after DFPP treatment in presensitized recipients. *Transplant Proc* 1989; 21(1 Pt 1):737-738.
Kommentar: Übersicht, Fallserie (?) Membran-Differential-Filtration bei Nierentransplantation
93. Schneidewind J, Gliesche T, Sehland D, Ramlow W, Wolfsdorff B, Bast R et al. [Protein A immunoadsorption at a new apheresis procedure for elimination of HLA antibodies]. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 32:360-365.
Kommentar: Fallserie (n=5), Immunadsorption bei Nierentransplantation und Leukämie
94. Scornik JC. Detection of alloantibodies by flow cytometry: relevance to clinical transplantation. *Cytometry* 1995; 22(4):259-263.
Kommentar: Pathophysiologie

95. Shimmura H, Tanabe K, Ishikawa N, Tokumoto T, Fuchinoue S, Takahashi K et al. Removal of anti-A/B antibodies with plasmapheresis in ABO-incompatible kidney transplantation. *Ther Apher* 2000; 4(5):395-398.
Kommentar: Fallserie (n=67), Immunadsorption oder Plasmapherese
96. Souillou JP, Guyot C, Guimbretiere J, Girard M, Ythier A, Bignon JD et al. Plasma exchange in early kidney graft rejection associated with anti-donor antibodies. *Nephron* 1983; 35(3):158-162.
Kommentar: Plasmaaustausch
97. Tanabe K, Takahashi K, Agishi T, Toma H, Ota K. Removal of anti-A/B antibodies for successful kidney transplantation between ABO blood type incompatible couples. *Transfus Sci* 1996; 17(3):455-462.
Kommentar: Deskriptive Fallserie, Immunadsorption und Plasmapherese
98. Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, Tokumoto T, Ishikawa N, Kawai T et al. Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 1998; 65(2):224-228.
Kommentar: Fallserie, Plasmapherese und Immunadsorption nach NierenTx erwähnt, aber nicht evaluiert
99. Taube D. Immunoadsorption in the sensitized transplant recipient. *Kidney Int* 1990; 38(2):350-358.
Kommentar: Übersicht
100. Taube DH, Williams DG, Cameron JS, Bewick M, Ogg CS, Rudge CJ et al. Renal transplantation after removal and prevention of resynthesis of HLA antibodies. *Lancet* 1984; 1(8381):824-828.
Kommentar: Übersicht, Plasmaaustausch
101. Thiel G, Binet J, Bock A. Treatment of acute rejection. *Ren Fail* 1996; 18(3):433-443.
Kommentar: Übersicht zur Therapie der Abstoßungsreaktion bei Nierentransplantation
102. Vangelista A, Frasca GM, di Felice A, Liviano dG, Bonomini V. [Effect of plasmapheresis in kidney transplantation--a controlled study]. *Z Urol Nephrol* 1986; 79(6):311-316.
Kommentar: Plasmapherese bei Nierentransplantation
103. Wingard RL. Immunoadsorption: a novel treatment for sensitized kidney transplant candidates. *ANNA J* 1990; 17(4):288-94, 328.
Kommentar: Übersicht, Immunadsorption
104. Yamazaki Y, Kawaguchi H, Ito K, Takahashi K, Toma H, Ota K. ABO incompatible kidney transplantation in children. *J Urol* 1995; 154(2 Pt 2):914-916.
Kommentar: Fallserie, Immunadsorption bei Kindern (n=7)

Einzelauswertungen zur HLA-Sensibilisierung bei Nierentransplantation

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Reisaeter AV, Leivestad T, Albrechtsen D, Holdaas H, Hartmann A, Sodal G et al. Pretransplant plasma exchange or immunoabsorption facilitates renal transplantation in immunized patients. <i>Transplantation</i> 1995; 60(3):242-248. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Auswertung eines Programms zur Entfernung von HLA-Antikörpern bei sensibilisierten Patienten und Evaluation des Nieren-Transplantatüberlebens |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 100 Patienten mit wiederholt positivem Cross-Match-Test gegen potentiellen Lebend-Nieren-Spender und Patienten mit > 50% PRA (mehr als 50% panel reactive antibodies), mit durchschnittlichem Alter 40 (zwischen 20 und 72 Jahren), alle unter Hämodialyse, wurden in ein HLA-Antikörper-Eliminationsprogramm eingeschlossen. 52 Männer, 48 Frauen. Von den 78 Patienten, die auf eine Niere aus einer Leiche warteten, hatten 48 schon eine Nierentransplantation. Von den 22 Patienten, die auf eine Lebendspende warteten, hatten 9 schon eine Nierentransplantation. Von diesen 57 zur Retransplantation anstehenden Patienten hatten 53 das erste Nierentransplantat aufgrund einer Abstoßungsreaktion verloren. |
| Intervention | Immunadsorption (IA) bei n=10 Patienten vor Transplantation mit Protein A (Exocrim) 3 Mal pro Woche für 3 Wochen. Nach der 1. Woche 30 mg/Tag Prednisolon, dann auf 15 mg/Tag reduziert und 0,5-1,0 mg/kg/Tag Cyclophosphamid bis zur Transplantation. Plasmaaustausch bei n=90 Patienten mit verändertem medikamentösem Therapieschema (Prednisolon und Cyclophosphamid). |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | HLA-Sensibilisierung im Cross-match-Test (Titer), Transplantatüberleben, Abstoßungsreaktionen |
| Follow up | 5 Jahre |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Kaplan-Meier-Methode für Transplantatüberleben, Vergleich der Kurven mittels Mantel-Haenszel-Test |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | (nur Immunadsorption) Bei 6 von 10 Pat. fiel der Antikörper-Reaktions-Test (panel reactivity test) ab, 3 Pat. wurden nach IA mit einer Lebendspende versehen, bei allen 3 war nach der IA der Cross-Match-Test negativ. 2 Pat. mit Titer-Abfall wurden nach IA mit einer Kadaver-Spende versorgt, für 3 Patienten nach IA konnte kein Spender gefunden werden. Das Transplantatüberleben kann nicht für diejenigen Patienten mit Plasmaaustausch bzw. mit IA getrennt dargestellt werden. |
| Fazit der Verfasser | Eine hohe Rate an Transplantationen, eine zu andern Zentren vergleichbare Rate an Transplantatüberleben und keine hyperakuten Abstoßungsreaktionen wurden beobachtet. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Das Transplantatüberleben kann mit dieser Studie für die mit Immunadsorption behandelten Patienten nicht beurteilt werden. |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Hiesse C, Kriaa F, Rousseau P, Farahmand H, Bismuth A, Fries D et al. Immunoadsorption of anti-HLA antibodies for highly sensitized patients awaiting renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 1992; 7(9):944-951. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Erfolg der Immunadsorption und der nachfolgenden Nierentransplantation bei hyperimmunisierten Patienten mit terminalem Nierenversagen |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 15 hyperimmunisierte (HLA-sensibilisierte) Patienten (12 weiblich, 3 männlich) mit terminalem Nierenversagen auf der Warteliste zur Nierentransplantation wurden ausgewählt bei Vorliegen eines persistierend positiven Panel Reactive Tests (PRA mittels Komplement-Lymphozytotoxizitätstest) $\geq 80\%$ (mind. 1 Jahr lang) (mit Ausnahme von 1 Patienten mit PRA von 65%). Die konkreten Auswahlkriterien werden jedoch nicht berichtet. Patienten mit PRA $< 50\%$ unmittelbar vor Immunadsorption wurden nicht ausgeschlossen. Patienten, deren Antikörper-Titer vor Immunadsorption $> 1:128$ war, wurden ausgeschlossen wegen vermuteter Unwirksamkeit der Apherese. Alle Pat. hatten in der Vorgeschichte multiple Transfusionen und einen positiven Cross-Match-Test mit potentiellen Spendern |
| Intervention | Immunadsorption (IA) mittels an Sepharose gekoppelten Staphylokokkenprotein A (Excorim) nach Plasmadifferentialtrennung. 3-7 Immunadsorptionen alle zwei Tage, entsprechend dem Ausmass der Titer-Senkung und der Toleranz. Immunsuppressionsprotokoll vom Tag vor der ersten IA an (Prednisolon 0,5 mg/Kg mit Reduktion auf 10 mg/Tag und Cyclophosphamid 2,5 mg/kg bei den ersten 9 Patienten). Nach dem IA-Schema einmalige Infusion von polyklonalem IgG und für 2 Monate Co-Trimoxazol. Nach IA wurden die Patienten auf eine prioritäre Transplantationswarteliste gesetzt und eine Transplantation mit einem Spender bei Vorliegen eines negativen T- und B-Zell-Cross-Match-Tests mit Seren nach Immunadsorption akzeptiert. Wenn ein Spender innerhalb von 2 Monaten nicht gefunden wurde, wurde mit kompatiblen Spendern unter Verwendung aller Seren zum Cross-Match-Tests transplantiert, wobei diejenigen Spenderantigene ausgeschlossen wurden, gegen die Antikörperspezifitäten bestanden. |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Auswirkung der IA auf Serum-IgG, prozentualen PRA-Test und HLA-Antikörper-Titer Transplantationsergebnisse: Zeit bis zum Transplantatversagen, Zeit bis zum Tod, Zahl der akuten Abstoßungsreaktionen |
| Follow up | 36 Monate nach Transplantation |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | 12 Pat. erhielten ein Nierentransplantat von der Leiche. Hohe Variabilität in der durchschnittlichen Entwicklung des prozentualen PRA-Tests (59+/-29% vor und 22+/- 25% nach IA). Kein Abfall des PRA bei 4 Patienten. Die Höhe des PRA-Test vor IA war nicht für die Höhe des Abfalls nach IA prädiktiv. |

| | |
|--|---|
| | <p>Bei den 5 Pat. mit historisch positivem Cross-Match-Test verstarb 1 an Myokardinfarkt nach Tubulonephritis. Bei 2 Pat. wurden die Transplantatnieren wegen akuter Abstoßung verloren (Graft-Überlebensrate 40% nach 3 Jahren).</p> <p>Bei den 7 Pat. mit historisch und aktuell vor Transplantation negativem Cross-Match-Test funktionierte eine Niere nicht (eine Abstoßungsreaktion wurde histologisch ausgeschlossen), die anderen 6 funktionierten bis 3 Jahre nach Transplantation.</p> <p>Bei den 12 Patienten insgesamt Transplantatüberlebensrate von 66% bis 3 Jahre nach Transplantation.</p> |
| Fazit der Verfasser | <p>Faktoren, die den Erfolg der Immunadsorption und der nachfolgenden Transplantation bei HLA-sensibilisierten Patienten voraussagen konnten, wurde nicht gefunden. Problematisch bleiben weiterhin die fehlenden Auswahlkriterien für Patienten, die von einer Immunadsorption profitieren könnten, und die fehlende Möglichkeit, den Antikörper-Rebound nach Immunadsorption zu begrenzen.</p> <p>Die Methode der Wahl bei HLA-sensibilisierten Patienten ist die Suche eines kompatiblen Spenders und die Transplantation bei im Cross-Match-Test negativen historischen und aktuellen Seren</p> |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Fallserie mit geringer Patientenzahl und begrenzter Aussagekraft. Prädiktive Faktoren für den Erfolg der Immunadsorption mit nachfolgender Transplantation konnten nicht gefunden werden. Die Erfolgsrate der Transplantation bei Patienten mit historisch positivem Cross-Match-Test scheint trotz Immunadsorption gering.</p> |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Gjorstrup P. Anti-HLA antibody removal in hyperimmunized ESRF patients to allow transplantation. The Collaborative Study Group on Anti-HLA Antibody Removal. <i>Transplant Proc</i> 1991; 23(1 Pt 1):392-395. |
| Studientyp nach Durchsicht | Prospektive Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Ergebnisse der Transplantation bei HLA-sensibilisierten Patienten nach Immunadsorption |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 45 HLA-sensibilisierte Pat. (20 weiblich, 25 männlich) mit positivem Panel Reactive Test (PRA) zwischen 70 und 100% (mit Ausnahme von 3 Patienten) über mindestens 1 Jahr. 18 Pat. davon hatten bisher ein Transplantat, 8 hatten 2 und 2 hatten vier Transplantate verloren, 14 davon aufgrund einer akuten Abstoßung. Alle Pat. hatten bisher multiple Transfusionen. |
| Intervention | Immunadsorption (IA) mit Protein A/Seapharose (Excorim), Schema von 4-8 Behandlungen alle 2 Tage, jeweils alternierend zur Dialyse bei 45 Pat. auf der Transplantatwarteliste. Das Schema wurde bei Bedarf wiederholt. Cyclophosphamid 2,5 mg/kg oral zur Verhinderung der Antikörper-de-novo-Synthese mit Reduktion auf 1 mg/kg/Tag innerhalb von 2 Wochen, außerdem Prednisolon mit späterer Reduktion zum Beginn der IA. Nach der letzten IA-Behandlung IgG-Gabe (20-40 g in einer Dosis). Transplantation der Pat. auf der Warteliste mit Leichen-Nieren, wenn der Post-Immunadsorptions-Cross-Match-Test negativ war. Nach Transplantation Schema mit Anti-Thymozyrten-Globulin für 7-14 Tage, Immunsuppression mit Cyclophosphamid, Azathioprin und Prednisolon. |
| Vergleichsintervention | Nein |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Einfluss der IA auf auf IgG, anti-HLA-Antikörper-Titer und %PRA Überleben der Transplantatniere |
| Follow up | Mindestens 12 Monate |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Transplantation bei 32 Patienten. 1-Jahres-Überlebensrate bei den Transplantierten 81%, entsprechende Graft-Überlebensrate 60%. Bei den 22 Patienten mit positivem Cross-Match vor IA (historisch positiv), funktionierten 13 Nierentransplantate 1 Monate und länger, 9 wurden verloren (5 davon wegen akuter Abstoßung, 1 wegen chronischer Abstoßung und 3 wegen nicht-immunologischen Ursachen). Bei den historisch im Cross-Match-Test negativen Patienten funktionierten 4 Transplantate mindestens 12 Monate, 6 wurden verloren (3 davon wegen akuter Abstoßung, 2 wegen chronischer Abstoßung und 1 wegen chirurgischer Komplikationen). Eine klare Korrelation der Transplantatenergebnisse mit der Zahl der Immunadsorptionen war nicht möglich. Keine schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden berichtet. |
| Fazit der Verfasser | Vor dem Hintergrund generell niedriger Transplantat-Überlebensraten bei Patienten mit positivem Cross-Match-Test erscheint ein 12-Monats-Überleben der Nierentransplantate nach IA bei historisch positiven Patienten von 60% in dieser Studie akzeptabel. Daten zu Subgruppen müssen vorsichtig interpretiert werden. |

| | |
|--|---|
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Fallserie. Ob die Graft-Überlebensrate von 60% bei HLA-sensibilisierten Patienten mit positivem Cross-Match-Test auf die Immunadsorption zurückzuführen ist, kann mit dieser Studie nicht beurteilt werden, zumal eine Korrelation der Transplantatenergebnisse mit Immunadsorptionscharakteristika und Patientencharakteristika nicht möglich ist. |
|--|---|

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Palmer A, Taube D, Welsh K, Bewick M, Gjørstrup P, Thick M. Removal of anti-HLA antibodies by extracorporeal immunoadsorption to enable renal transplantation. Lancet 1989; 1(8628):10-12. |
| Studientyp nach Durchsicht | Prospektive Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Ergebnisse der Transplantation bei HLA-sensibilisierten Patienten nach Immunadsorption (IA) |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 10 Patienten (7 weiblich, 3 männlich). 7 Pat. davon hatten bisher ein Transplantat, 3 zwei Transplantate verloren. Bei 2 Patienten hatte ein Plasmaaustausch HLA-Antikörper nicht wirksam entfernt. Positiver Panel Reactive Test vor IA zwischen 79 und 100%. |
| Intervention | Immunadsorption (IA) mit Protein A/Sepharose (Excorim), 3-9 Immunadsorptionen pro Patient vor Transplantation (in Abhängigkeit von HLA-Titern) Zu Beginn der IA Prednisolon und Cyclophosphamid mit Reduktionsschema und Ranitidin und Cotrimoxazol zur Infektionsprophylaxe. Gabe von polyklonalem IgG bei 1 Patienten. Den Patienten wurden die ersten geeigneten Transplantatnieren gegeben, mit denen der Cross-Match-Test negativ war. |
| Vergleichsintervention | Nein |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Einfluss der IA auf anti-HLA-Antikörper-Titer, Überleben der Transplantatnieren. |
| Follow up | 3-23 Monate nach Transplantation |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | 7/10 Pat. erhielten eine Transplantation. 6 dieser 7 Patienten hatten vor Transplantation einen positiven Cross-Match-Test mit dem Spender. Nach Transplantation waren alle Cross-Match-Tests jedoch negativ. Eine Transplantatniere funktionierte wegen schwerer Abstoßung unmittelbar nach der Transplantation nicht, die Niere eines weiteren Pat. wurde 1 Jahr nach Transplantation wegen chronischer Abstoßung verloren. Die Hälfte der Patienten hatten einen deutlichen HLA-Antikörper-Rebound innerhalb 1 Monat nach IA. |
| Fazit der Verfasser | Die IA ist eine wirksame und sichere Methode zur Entfernung von HLA-Antikörpern. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Bei fehlender Kontrollgruppe bleibt unklar, worauf die Rate an Transplantatabstoßungen bei diesen HLA-sensibilisierten Patienten zurückzuführen ist, insbesondere die Trennung von der Wirkung der starken Immunsuppression vor Transplantation und der Behandlung des Transplantats mit Anti-Leukozyten-Antikörpern oder Anti-Thymozyten-Globulin ist nicht möglich. Die Nachbeobachtungszeit variiert deutlich und liegt bei 2 Pat. nur bei 3 Monaten. Die Studie kann allenfalls der Hypothesengenerierung dienen. |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Kriaa F, Laurian Y, Hiesse C, Tchernia G, Charpentier B. Five years' experience at one centre with protein A immunoabsorption in patients with deleterious allo/autoantibodies (anti-HLA antibodies, autoimmune bleeding disorders) and post-transplant patients relapsing with focal glomerular sclerosis. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 1995; 10 Suppl 6:108-110. |
| Studientyp nach Durchsicht | Retrospektive Fallserie unter teilweiser Verwendung von Patienten aus Hiesse et al. 1992 |
| Fragestellung/ Indikation | Erfolg der Entfernung von Anti-HLA-Antikörpern mittels Immunadsorption und nachfolgender Nierentransplantation bei hyperimmunisierten Patienten |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | Auswahl von 20 HLA-sensibilisierten (hyperimmunisierten) Pat. (15 männl., 5 weiblich) mit terminalem Nierenversagen mit persistierendem historischen Panel reactive Test von > 80% für mindestens 1 Jahr (Ausnahme: 1 Patient mit niedrigerem PRA-Test). Weitere Details der Verfahren und der Auswahlkriterien siehe Hiesse et al. 1992 3 Patienten hatten als Grunderkrankung eine rezidivierende fokale segmentale Glomerulosklerose, 4 Pat. hatten hämorrhagische und hämatologische Erkrankungen. |
| Intervention | Details siehe Hiesse et al. 1992 |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Details siehe Hiesse et al. 1992 |
| Follow up | 12-24 Monate |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | 14 Pat. erhielten ein Nierentransplantat von der Leiche. Alle Transplantierten hatten unmittelbar vor Transplantation negative Cross-Match-Tests. Insgesamt war 12 Monate nach Transplantation die Transplantat-Überlebensrate bei 43% und 24 Monate nach Transplantation bei 36% (5/14) Bei den 10 Pat. mit historisch positivem Cross-Match-Test verstarb 1 Patient an Myokardinfarkt nach Tubulonephritis, und 4 Transplantate wurden akut abgestossen. Die Höhe des PRA-Abfalls nach IA, die initialen Antikörper-Titer vor IA, die Präsenz spezifischer Antikörper gegen kreuzreagierende Antigen-Gruppen und die historischen Cross-Matches waren für den Erfolg der Transplantation prädiktiv. |
| Fazit der Verfasser | Die Immunadsorption ist ein sicheres Verfahren. Ein einheitlicher Effekt der Immunadsorption auf den Panel- Reactive-Test konnte nicht gefunden werden. Problematisch nach IA stellt sich der Antikörper-Rebound dar. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Retrospektive Fallserie mit beschränkter Aussagekraft. Nach 2 Jahren ist die Transplantat-Überlebensrate gering. Die Wirkung der Immunadsorption auf das Transplantatüberleben kann nicht beurteilt werden. |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Higgins RM, Bevan DJ, Carey BS, Lea CK, Fallon M, Buhler R et al. Prevention of hyperacute rejection by removal of antibodies to HLA immediately before renal transplantation. Lancet 1996; 348(9036):1208-1211. |
| Studientyp nach Durchsicht | Prospektive Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Kann eine hyperakute Nierentransplantatabstoßung bei Patienten mit HLA-Sensibilisierung durch Entfernung der Anti-HLA-Antikörper unmittelbar vor Transplantation verhindert werden? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 13 HLA-sensibilisierte Patienten (8 weiblich, 5 männlich) mit folgendem Einschlusskriterien: Persistierende Sensibilisierung (über 2 Jahre), keine verfügbare Transplantatniere trotz Registrierung im Transplantatregister Großbritanniens, psychologische und physische Eignung. |
| Intervention | Nach HLA-Antikörper-Testung und teilweise einmaligem Immunadsorptions-Testlauf (8 Stunden) wurden bei den 13 Patienten entweder eine einmalige Immunadsorption (Protein A, Excorim) oder 2 wiederholte Immunadsorptionen angewendet. Alle Pat. erhielten unmittelbar vor Transplantation eine Immunadsorption mit dem Ziel, einen negativen (flusszytometrisch gemessenen) Cross-Match zu erreichen. Ein Transplantat wurde den Patienten dann angeboten, wenn es kein „verbotenes“ (inkompatibles) Antigen enthielt. Alle 13 Pat. hatten zunächst einen positiven Cross-Match-Test gegen die angebotene Niere. Prophylaktische Therapie mit Anti-Thymozyten-Globulin 6 oder 2 mg/kg/Tag je nach Hersteller. Immunsuppression mit Prednisolon, Cyclosporin und Cyclophosphamid zur Transplantation über 3 Wochen. Dann Cyclosporin oral für 3 Monate, im Anschluss daran Azathioprin. |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Transplantationsergebnisse: Nierenbiopsie bei 9/13 Patienten, Transplantatversagen, Tod, Zahl der akuten Abstoßungsreaktionen |
| Follow up | 9 bis 42 Monate nach Transplantation |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | 9 Patienten hatten einen positiven zytotoxischen Cross-Match-Test, die anderen 4 Patienten hatten einen positiven flusszytometrischen Cross-Match, wobei 2 davon im zytotoxischen Cross-Match negativ waren. 1 Patient von 13 verstarb 9 Tage nach Transplantation mit postoperativem Ileus und Herzversagen bei glomerulärer Thrombose und interstitieller Hämorrhagie (akute tubuläre Nekrose). Insgesamt funktionierten 6/13 Transplantate nicht, davon 3 wegen akuten Abstoßungsreaktion(en). |
| Fazit der Verfasser | Die Verfasser schließen, dass die Immunadsorption bei 8/13 Pat. die sofortige Transplantatabstoßung wirksam verhindern konnte, da bei Patienten mit positivem zytotoxischen Cross-Match-Test fast regelhaft eine hyperakute Abstoßungsreaktion auftrat. Das Wiederauftreten Spender-spezifischer Antikörper wurde allerdings nicht untersucht. Obgleich die formale Testung in einer randomisierten kontrollierten Studie nicht erreichbar ist, rechtfertigen nach Meinung der Autoren die Ergebnisse |

| | |
|--|--|
| | <p>zur Immunadsorption vor Nierentransplantation weitere Studien. Die Verfasser verweisen auf eine eigene Langzeit-Studie an 6 HLA-sensibilisierten Patienten mit Immunadsorption (Higgins et al. Nephron 1996), in der bei einem durchschnittlichen Follow-up von 76 Monaten zwei Transplantatnieren aufgrund chronischer Abstoßung verloren wurden, bei den verbleibenden 4 jedoch das Transplantatüberleben und dessen Funktion gut war.</p> |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Fallserie mit geringer Patientenzahl und begrenzter Aussagekraft. Die Wirkung der Immunadsorption auf das Transplantatüberleben kann ohne jegliche kontemporäre Kontrolle nicht valide beurteilt werden, obgleich bei der hohen Misserfolgsrate der Nierentransplantation bei Patienten mit positivem zytotoxischen Cross-Match-Test eine Wirkung der Immunadsorption möglich erscheint.</p> |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Mastrangelo F, Pretagostini R, Berloco P, Poli L, Cinti P, Patruno P et al. Immunoabsorption with protein A in humoral acute rejection of kidney transplants: multicenter experience. <i>Transplant Proc</i> 1995; 27(1):892-895. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Wirksamkeit der Protein A-Immunoabsorption als Therapie bei bestehender Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 16 Patienten in einem Nieren-Transplantationsprogramm (zwischen 21 und 57 Jahren) mit akuter vaskulärer Abstoßungsreaktion bei 7 Lebendtransplantaten und 9 Leichen-Nierentransplantaten und gleicher immunsuppressiver Therapie nach Transplantation (Cyclosporin, Steroide, Azathioprin) Die Abstoßungsreaktion basierte auf den Kriterien „allgemeiner klin. Eindruck“, „frühe Abstoßung“, „Präsenz von HLA-Antikörpern“ und „vaskuläre Läsionen in der Transplantatbiopsie“. Der PRA war zwischen 50 und 100%. Alle Pat. waren oligurisch, hatten Proteinurie und erhöhte Kreatinin-Spiegel |
| Intervention | Beginn der Behandlung bei Diagnose einer vaskulären Abstoßung, Anti-HLA-Antikörpern und fehlender Wirksamkeit einer dreitägigen Steroidtherapie: Protein A-Immunoabsorption (IA, Excorim). Eine Apherese pro Tag für 3 Tage, dann 1 Apherese alle 2 Tage während der 2. bis 4. Woche. Weitere IA je nach klinischem Status, nach der 6. Behandlung IgG-Gabe. Alle Patienten erhielten ein Immunsuppressionsregime (Prednisolon, OKT3, Cyclosporin) |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Komplikationen, Antikörperentfernung, Nierenfunktion und Patienten-Outcome |
| Follow up | Stark variierend |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | 12 Patienten hatten eine zügige Urinproduktion und einen Abfall des Plasma-Kreatinin innerhalb von 2 Wochen nach Therapie. Bei 3 dieser 12 Patienten verschlechterte sich die Nierenfunktion bis zur Dialysepflichtigkeit wieder. 4 der 16 Patienten zeigten nach Therapie keine Veränderung und mussten wieder dialysiert werden. |
| Fazit der Verfasser | Die Autoren schlussfolgern, dass die Immunoabsorption in Kombination mit Steroiden, Cyclosporin und OKT3 in der Therapie der vaskulären Abstoßungsreaktion wirksam sein könnte, obgleich unklar sei, welche dieser Therapiemodalitäten für die Verbesserung der Transplantatfunktion verantwortlich ist. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Ob die Immunoabsorption bei den 16 Patienten überhaupt eine Wirkung zeigte, kann mit dieser Studie nicht nachgewiesen werden. |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Pretagostini R, Berloco P, Poli L, Cinti P, Di Nicuolo A, De Simone P et al. Immunoabsorption with protein A in humoral rejection of kidney transplants. ASAIO J 1996; 42(5):M645-M648. Die Patientendaten zeigen, dass in dieser Auswertung ein Teil der Patienten aus der Studie von Mastrangelo 1995 doppelt ausgewertet wurde. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Wirksamkeit der Immunadsorption (IA) mit Protein A bei akuter Nierentransplantatabstoßungsreaktion |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 23 Patienten mit Nierentransplantatabstoßung (22 nach Lebend-Nierentransplantation, 1 nach Leichennieren-Transplantation). Alle Patienten hatten dasselbe Immunsuppressionsprotokoll mit Cyclosporin A, Steroiden, Azathioprin und Anti-Thymozyten-Globulin oder OKT3. Die Diagnose der akuten Abstoßung basierte auf der Klinik, frühen Abstoßungszeichen, positivem direkten Cross-Match-Test und vaskulären Läsionen in der Biopsie. |
| Intervention | IA nach folgendem Schema: 2 Tage täglich IA, danach 2-tägig. Nach der 6., 7. und 9. Apherese IgG-Gabe. Durchschnittl. Zahl der IA-Apherese pro Patient 7,3 |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | IgG-Abfall, Serum-Kreatinin, Ergebnisse des Cross-Match-Tests nach IA, Nierenfunktion und Patienten-Outcome |
| Follow up | Stark variierend |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Bei 22/23 Patienten wurde ein negativer Cross-Match-Test erreicht. 10/23 Patienten mussten dialysiert werden, 6 davon hatten keine Verbesserung der Nierenfunktion und blieben weiterhin an der Dialyse (1 der 6 verstarb). 13/23 Patienten hatten eine zügige Urinproduktion und einen Abfall des Plasma-Kreatinin innerhalb von 2 Wochen nach Therapie. Bei 3 dieser 13 Patienten verschlechterte sich die Nierenfunktion bis zur Dialysepflichtigkeit wieder. |
| Fazit der Verfasser | IA kann wirksam und zügig IgG entfernen und ist eine geeignete Behandlungsmethode zur Therapie der frühen humoralen Abstoßung. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Die Ergebnisse der Immunadsorption in dieser Fallserie sind nicht detailliert berichtet, insbesondere die Dauer der jeweiligen Besserung. Ob die Erniedrigung der zirkulierenden HLA-Antikörper für den Verlauf nach der Abstoßungsreaktion verantwortlich ist, kann mit dieser Studie nicht valide beantwortet werden. Insbesondere eine Trennung von der Wirkung der Steroide, des Cyclosporin, des Cyclophosphamids und des OKT3 ist nicht möglich. |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Alarabi A, Backman U, Wikstrom B, Sjoberg O, Tufveson G. Pretransplantation plasmapheresis in HLA-sensitized patients: five years experience. Transplant Proc 1995; 27(6):3448. |
| Studientyp nach Durchsicht | Follow-up einer Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Wirksamkeit der Immunadsorption (IA) vor Transplantation bei HLA-immunisierten Patienten |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 10 HLA-immunisierte chronisch dialysierte Patienten (6 männlich, 4 weiblich) mit bisher 1-2 vorherigen Nierentransplantationen mit der Folge von Abstoßungsreaktionen und multiplen Bluttransfusionen. Einschlusskriterien: HLA-Sensibilisierung und panel reactive Antikörper (PRA) gegen mindestens 50% der Zellen einer zufälligen Lymphozytenauswahl. |
| Intervention | Tryptophan (IM-TR 350)-Immunadsorption (Immusorba): 3 Sitzungen pro Woche für eine Dauer von 4 Wochen. Gesamtzahl der IA-Behandlungen: 10+/-2. Immunsuppressionsregime vom 1.Tag der IA an(Cyclosporin, Prednisolon, dann Cyclophosphamid). Bei 4 Patienten Gabe von Anti-Lymphozyten-Globulin für 7-10 Tage als prophylaktische Therapie. Die Langzeit-Immunsuppression nach Transplantation bestand aus Cyclosporin, Azathioprin und Steroiden. |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Transplantat- und Patientenüberleben, Panel-Zell-Reaktivität, Entwicklung der Antikörper-Titer |
| Follow up | Durchschnittl. Follow-up 23 Monate |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Vergleich von Mittelwerten bei Laborparametern mittels Student-t-Tests, sonst keine Statistik |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Nierentransplantation (von der Leiche) bei 8/10 Patienten. 1/7 Pat. verlor das Transplantat wegen akuter Abstoßung und verstarb 10 Monate später. 2 der verbleibenden 7 Pat. hatten ein frühes Transplantatversagen wegen Nierenarterienthrombose bzw. Stenose der Nierenarterienanastomose. Zum Zeitpunkt des Follow-up waren 5/8 Transplantate funktionstüchtig (Transplantatüberlebensrate 63%). Der PRA vor Behandlung (66+/-17%) sank nach IA auf 9+/-17%. Bei 5 Patienten gab es einen Rebound des PRA nach Transplantation bis zu 100% in den ersten 2 Monaten. |
| Fazit der Verfasser | Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die Tryptophan-Immunadsorption eine nützliche Therapie und eine Alternative zur Plasmapherese ist und wegen der dramatischen Reduktion der zytotoxischen Antikörper die Ziele erfüllt. Das 1-Jahres-Überleben des Transplantats von 63% ist zufriedenstellend. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Fallserie mit beschränkter Aussagekraft. Diese Studie zeigte einen hohen Rebound an Antikörpern nach Immunadsorption. Inwiefern die Transplantatüberlebensrate durch die Immunadsorption beeinflusst wurde, kann nicht valide beurteilt werden. |

32.23. Dilatative Kardiomyopathie

Übersicht

| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
|--|--|
| | Primärstudien |
| verschickt zur 48. Sitzung | W. V. Dörrfel, S. B. Felix, G. Wallukat, S. Brehme, K. Bestvater, T. Hofmann, F. X. Kleber, G. Baumann, and P. Reinke. Short-term hemodynamic effects of immunoadsorption in dilated cardiomyopathy [see comments]. <i>Circulation</i> 95 (8):1994-1997, 1997. |
| verschickt zur 48. Sitzung | W. V. Dörrfel, G. Wallukat, G. Baumann, and S. B. Felix. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy. <i>Ther Apher</i> 4 (3):235-238, 2000. |
| verschickt zur 48. Sitzung | S. B. Felix, A. Staudt, W. V. Dörrfel, V. Stangl, K. Merkel, M. Pohl, W. D. Docke, S. Morgera, H. H. Neumayer, K. D. Wernecke, G. Wallukat, K. Stangl, and G. Baumann. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. <i>J Am Coll Cardiol</i> 35 (6):1590-1598, 2000. |
| verschickt zur 48. Sitzung | S. B. Felix, A. Staudt, M. Landsberger, and et al. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. <i>J Am Coll Cardiol</i> 39 (4):646-652, 2002. |
| verschickt zur 48. Sitzung | J. Müller, G. Wallukat, M. Dandel, H. Bieda, K. Brandes, S. Spiegelsberger, E. Nissen, R. Kunze, and R. Hetzer. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. <i>Circulation</i> 101 (4):385-391, 2000. |
| verschickt zur 48. Sitzung | I. Schimke, J. Müller, F. Priem, I. Kruse, B. Schon, J. Stein, R. Kunze, G. Wallukat, and R. Hetzer. Decreased oxidative stress in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy one year after immunoglobulin adsorption. <i>J Am Coll Cardiol</i> 38 (1):178-183, 2001. |
| verschickt zur 48. Sitzung | A. Staudt, F. Schaper, V. Stangl, A. Plagemann, M. Böhm, K. Merkel, G. Wallukat, K. D. Wernecke, K. Stangl, G. Baumann, and S. B. Felix. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoadsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution. <i>Circulation</i> 103 (22):2681-2686, 2001. |
| verschickt zur 48. Sitzung | G. Wallukat, P. Reinke, W. V. Dörrfel, H. P. Luther, K. Bestvater, S. B. Felix, and G. Baumann. Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. <i>Int J Cardiol</i> 54 (2):191-195, 1996. |
| | Übersichtsarbeiten |
| verschickt zur 48. Sitzung | R. H. Halfmann. Immunoadsorption as a new treatment option for patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. <i>Perfusion</i> 15 (4):333-336, 2000. |
| verschickt zur 48. Sitzung | R. Hetzer, S. Schuler, H. Warnecke, and et al. Heart transplantation in cardiomyopathy. <i>Herz</i> 10 (3):149-153, 1985. |
| verschickt zur 48. Sitzung | A. M. Keogh, D. W. Baron, and J. B. Hickie. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. <i>Am J Cardiol</i> 65 (13):903-908, 1990. |
| verschickt zur 48. Sitzung | V. V. Michels, P. P. Moll, F. A. Miller, A. J. Tajik, J. S. Chu, D. J. Driscoll, J. C. Burnett, R. J. Rodeheffer, J. H. Chesebro, and H. D. Tazelaar. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. <i>N Engl J Med</i> 326 (2):77-82, 1992. |
| verschickt zur 48. Sitzung | B. E. Strauer, R. Kandolf, G. Mall, B. Maisch, T. Mertens, H. R. Figulla, B. Schwartzkopf, M. Brehm, and H. P. Schultheiss. [Update 2001. Myocarditis--cardiomyopathy]. <i>Med Klin</i> 96 (10):608-625, 2001 |
| verschickt zur 48. Sitzung | C. Wegner, F. Hessel, and J. Wasem. Gesundheitsökonomische Analyse der Therapie von Patienten mit idiopathischer Dilatativer Kardiomyopathie Update zum Zwischenbericht einer Untersuchung im Auftrag der PlasmaSelect AG. Lehrstuhl für Allgemeine BWL und Gesundheitsmanagement Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald. 1-24, 2001. |
| verschickt zur 57. Sitzung | Wallukat G, Müller J, Hetzer R. Specific Removal of Beta1-Adrenergic Autoantibodies from Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. <i>N Engl J Med</i> 2002; 347(22):1806 |

| | |
|---|--|
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| | keine |
| c) Gutachten und Stellungnahmen | |
| Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt: | |
| verschickt zur 46. Sitzung | Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Medizinische Poliklinik, Herr Prof. Vetter, Frau Dr. Zeiter, Bonn |
| verschickt zur 46. Sitzung | BV Med, Berlin |

Kommentiertes Literaturverzeichnis zur dilatativen Kardiomyopathie

1. Bagger JP, Baandrup U, Rasmussen K, Moller M, Vesterlund T. Cardiomyopathy in western Denmark. *Br Heart J* 1984; 52(3):327-331.
Kommentar: Epidemiologische Studie
2. Berglin E, Kjellstrom C, Mantovani V, Stelin G, Svalander C, Wiklund L. Plasmapheresis as a rescue therapy to resolve cardiac rejection with vasculitis and severe heart failure. A report of five cases. *Transpl Int* 1995; 8(5):382-387.
Kommentar: Plasmapherese, Fallbericht (n=5)
3. BVMed. Die Therapeutische Apherese - der Einsatz innovativer extrakorporaler Therapieverfahren. 2001. Ref Type: Generic
Kommentar: Informationsblatt des BVMed
4. Caforio AL, Grazzini M, Mann JM, Keeling PJ, Bottazzo GF, McKenna WJ et al. Identification of alpha- and beta-cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 85(5):1734-1742.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie
5. Caforio AL, Keeling PJ, Zachara E, Mestroni L, Camerini F, Mann JM et al. Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1994; 344(8925):773-777.
Kommentar: Epidemiologische Studie
6. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989; 80(3):564-572.
Kommentar: Epidemiologische Studie
7. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy [see comments]. *N Engl J Med* 1994; 331(23):1564-1575.
Kommentar: Übersichtsarbeit zum Krankheitsbild
8. Deng MC, Loebe M, El Banayosy A, Gronda E, Jansen PG, Viganò M et al. Mechanical Circulatory Support for Advanced Heart Failure : Effect of Patient Selection on Outcome [Record Supplied By Publisher]. *Circulation* 2001; 103(2):231-237.
Kommentar: mechanische Kreislaufunterstützung, keine Studie zur Apherese
9. Dörffel WV, Felix SB, Wallukat G, Brehme S, Bestvater K, Hofmann T et al. Short-term hemodynamic effects of immunoadsorption in dilated cardiomyopathy [see comments]. *Circulation* 1997; 95(8):1994-1997.
Kommentar: Fallserie (n=9), Immunadsorption, siehe Einzelauswertung
Comment in: *Circulation* 1997 Apr 15;95(8):1979-80
10. Dörffel WV, Wallukat G, Baumann G, Felix SB. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy. *Ther Apher* 2000; 4(3):235-238.
Kommentar: Fallbericht (n=9), IA, β 1-AABs, Immunadsorption, vermutlich gleiches Patientenkollektiv wie Dörffel 1997 *Circulation*, siehe Einzelauswertung
11. Felix SB, Staudt A, Dörffel WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6):1590-1598.
Kommentar: n=18, IA +IgG vs Medikation, Studie zu Surrogatparametern nach Immunadsorption bei Kardiomyopathie, siehe Einzelauswertung
12. Felix SB, Staudt A, Landsberger M, et al. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(4):646-652.
Kommentar: n=11, IA bei DCM vs IA bei Gesunden (n=9), Studie mit experimentellem Anteil (Zellkulturen) zur Wirkung der Immunadsorption bei Kardiomyopathie, vermutlich teilweise gleiches Patientenkollektiv wie Felix 2000 *J Am Coll Cardiol*, siehe Einzelauswertung
13. Figulla HR, Stille SM, Mall G, Heim A, Kreuzer H. Myocardial enterovirus infection with left ventricular dysfunction: a benign disease compared with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(5):1170-1175.
Kommentar: Immunadsorption nicht erwähnt
14. Fu ML, Wallukat G, Hjalmarson A, Hoebeke J. Characterization of anti-peptide antibodies directed against an extracellular immunogenic epitope on the human alpha 1-adrenergic receptor. *Clin Exp Immunol* 1994; 97(1):146-151.
Kommentar: Pathophysiologie

15. Fu ML, Schulze W, Wallukat G, Hjalmarson A, Hoebcke J. A synthetic peptide corresponding to the second extracellular loop of the human M2 acetylcholine receptor induces pharmacological and morphological changes in cardiomyocytes by active immunization after 6 months in rabbits [published erratum appears in Clin Immunol Immunopathol 1996 Jul;80(1):101]. Clin Immunol Immunopathol 1996; 78(2):203-207.
Kommentar: Tierstudie
16. Grunig E, Brown B, Franz W, Zehelein J, Rottbauer W, Frey N et al. Klinik und Verlauf der dilatativen Kardiomyopathie. Z Kardiol 1995; 84 Suppl 4:39-40.
Kommentar: Übersichtsarbeit zum Krankheitsbild, pathophysiologische Arbeit
17. Gruetzmacher P, Vallbracht C, Scheuermann E, Kurz P, Schoeppe W. Combined LDL apheresis and hemodialysis in a patient with end-stage renal disease and accelerated coronary atherosclerosis. ASAIO Trans 1991; 37(3):M435-M436.
Kommentar: Fallbericht (n=1), Ziel war nicht die Entfernung von Antikörpern bei dilatativer Kardiomyopathie
18. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, Wikeby L, Andreassen AK, Ihlen H et al. Immunomodulating Therapy With Intravenous Immunoglobulin in Patients With Chronic Heart Failure [Record Supplied By Publisher]. Circulation 2001; 103(2):220-225.
Kommentar: Immunadsorption nicht erwähnt
19. Halfmann RH. Immunoadsorption as a new treatment option for patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Perfusion 2000; 15(4):333-336.
Kommentar: Übersicht zu zwei Studien, keine Primärarbeit
20. Hetzer R, Schuler S, Warnecke H, et al. Heart transplantation in cardiomyopathy. Herz 1985; 10(3):149-153.
Kommentar: Immunadsorption nicht evaluiert, Übersicht zu Transplantation
21. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group [see comments]. JAMA 2000; 283(10):1295-1302.
Kommentar: Immunadsorption nicht erwähnt
22. Jahns R, Boivin V, Siegmund C, Inselmann G, Lohse MJ, Boege F. Autoantibodies activating human beta1-adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. Circulation 1999; 99(5):649-654.
Kommentar: Pathophysiologie
23. Kandolf R, Ameis D, Kirschner P, Canu A, Hofschneider PH. In situ detection of enteroviral genomes in myocardial cells by nucleic acid hybridization: an approach to the diagnosis of viral heart disease. Proc Natl Acad Sci U S A 1987; 84(17):6272-6276.
Kommentar: Pathophysiologie
24. Kasper EK, Agema WR, Hutchins GM, Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients [see comments]. J Am Coll Cardiol 1994; 23(3):586-590.
Kommentar: Pathophysiologie
25. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. Circulation 1999; 99(8):1091-1100.
Kommentar: Pathophysiologie
26. Keck BM, Bennett LE, Fiol BS, Daily OP, Novick RJ, Hosenpud JD. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT International Registry for Thoracic Organ Transplantation. Clin Transpl 1998;39-52.
Kommentar: Übersichtsarbeit
27. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. Am J Cardiol 1990; 65(13):903-908.
Kommentar: Arbeit zu prognostischen Parametern bei Kardiomyopathie, keine Immunadsorption
28. Koriakova NN, Rozhdestvenskaia ED, Zlokazov VB. [The evaluation of the efficacy of hemosorption and plasmapheresis in IHD complicated by chronic heart failure]. Ter Arkh 1996; 68(5):71-73.
Kommentar: Artikel in Russisch, Plasmapherese
29. Kuhl U, Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP. Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. Heart 1996; 75(3):295-300.
Kommentar: Pathophysiologie
30. Kühl U, Seeberg B, Schultheiss HP, Strauer BE. Immunohistological characterization of infiltrating lymphocytes in biopsies of patients with clinically suspected dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 1994; 15:62-66.
Kommentar: Pathophysiologie

31. Laske A, Carrel T, Bauer E, Schonbeck M, Schmid ER, von Segesser LK et al. [Blood transfusion and reducing the need for blood in heart transplantation]. *Helv Chir Acta* 1991; 57(6):883-888.
Kommentar: Plasmaaustausch
32. Lauer B, Padberg K, Schultheiss HP, Strauer BE. Autoantikörper gegen kardiales Myosin bei Patienten mit Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 1995; 84(4):301-310.
Kommentar: Pathophysiologie
33. Limas CJ. Cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy: a pathogenetic role? [editorial; comment]. *Circulation* 1997; 95(8):1979-1980.
Kommentar: Comment on: *Circulation* 1997 Apr 15;95(8):1994-7
34. Loew H. [Use of dialysis and related procedures in edematous diseases and lung failure without renal failure]. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1989; 95:226-232.
Kommentar: Übersichtsarbeit
35. Magnusson Y, Wallukat G, Waagstein F, Hjalmarson A, Hoebeke J. Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Characterization of antibodies against the beta 1-adrenoceptor with positive chronotropic effect. *Circulation* 1994; 89(6):2760-2767.
Kommentar: Pathophysiologie
36. Maisch B, Herzum M, Hufnagel G, Bethge C, Schonian U. Immunosuppressive treatment for myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl O:153-161.
Kommentar: Veröffentlichung zur Immunsuppression
37. Mann DL. Autoimmunity, immunoglobulin adsorption and dilated cardiomyopathy: has the time come for randomized clinical trials? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(1):184-186.
Kommentar: Übersichtsarbeit
38. Matsui S, Fu ML, Katsuda S, Hayase M, Yamaguchi N, Teraoka K et al. Peptides derived from cardiovascular G-protein-coupled receptors induce morphological cardiomyopathic changes in immunized rabbits. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29(2):641-655.
Kommentar: Tierstudie
39. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103(18):2254-2259.
Kommentar: Immunglobulintherapie
40. Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Driscoll DJ et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326(2):77-82.
Kommentar: Epidemiologische Arbeit, Immunadsorption nicht evaluiert
41. Muller J, Wallukat G, Dandel M, Bieda H, Brandes K, Spiegelsberger S et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101(4):385-391.
Kommentar: n=34, IA vs Medikation, 17 mit Immunadsorption behandelt, gleiches Patientenkollektiv wie Schimke 2000 *J Am Coll Cardiol*, siehe Einzelauswertung
42. Nakamura H, Yamamura T, Umemoto S, Fukuta S, Shioi T, Matsumori A et al. Autoimmune response in chronic ongoing myocarditis demonstrated by heterotopic cardiac transplantation in mice. *Circulation* 1996; 94(12):3348-3354.
Kommentar: Tierstudie
43. Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP, Kuhl U. Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99(16):2124-2131.
Kommentar: Pathophysiologie
44. Orlov VN, Grachev SP, Lekokhmakher SS, Gavrillov AO, Radzevich AE. [Effect of gravitation plasmapheresis on central hemodynamics and indices of myocardial metabolism in patients with acute complicated myocardial infarct]. *Kardiologija* 1987; 27(12):16-19.
Kommentar: Artikel in Russisch, Plasmapherese
45. Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, Schwimmbeck PL, Poller W, Kandolf R et al. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation* 1999; 99(7):889-895.
Kommentar: Pathophysiologie
46. Pengo V, Biasiolo A, Marson P, De Silvestro G, Agostini C, Livi U. Immunosuppressive treatment in a heart transplantation candidate with antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol* 1996; 15(5):504-507.
Kommentar: Fallbericht (n=1), Plasmapherese
47. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investiga-

- tors [see comments]. N Engl J Med 1999; 341(10):709-717.
Kommentar: Pathophysiologie bei Herversagen
48. Rau T. Literaturoberwertung zur Immunadsorption bei idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie (DCM). 28-10-1999.
49. Ronco C, Ricci Z, Bellomo R, et al. A novel approach to the treatment of chronic fluid overload with a new plasma separation device. Cardiology 2001; 96(3-4):202-208.
Kommentar: keine therapeutische Apherese
50. Scharf C, Brunner HP, Oechslin E, Kiowski W. Indikationen und Erfolge der Herztransplantation. Ther Umsch 2000; 57(5):333-338.
Kommentar: Übersichtsarbeit
51. Schimke I, Muller J, Priem F, Kruse I, Schon B, Stein J et al. Decreased oxidative stress in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy one year after immunoglobulin adsorption. J Am Coll Cardiol 2001; 38(1):178-183.
Kommentar: n=31, IA vs Medikation, Studie zu Surrogatparametern bei Immunadsorption, gleiches Patientenkollektiv wie Müller 2000 Circulation, siehe Einzelauswertung
52. Schultheiss HP, Kuhl U, Janda I, Melzner B, Ulrich G, Morad M. Antibody-mediated enhancement of calcium permeability in cardiac myocytes. J Exp Med 1988; 168(6):2105-2119.
Kommentar: Laborstudie
53. Schulze K, Becker BF, Schauer R, Schultheiss HP. Antibodies to ADP-ATP carrier--an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy--impair cardiac function. Circulation 1990; 81(3):959-969.
Kommentar: Laborstudie
54. Staudt A, Schaper F, Stangl V, Plagemann A, Bohm M, Merkel K et al. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoadsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution. Circulation 2001; 103(22):2681-2686.
Kommentar: n=25, IA +IgG vs Medikation, Studie zur Immunhistologie nach Immunadsorption, vermutlich teilweise gleiches Patientenkollektiv wie Felix 2000 J Am Coll Cardiol, siehe Einzelauswertung
55. Strauer BE, Kandolf R, Mall G, Maisch B, Mertens T, Figulla HR et al. [Update 2001. Myocarditis -- cardiomyopathy]. Med Klin 2001; 96(10):608-625.
Kommentar: Übersicht zur Pathophysiologie
56. Szucs TD. Pharmacoeconomics of angiotensin converting enzyme inhibitors in heart failure. Am J Hypertens 1997; 10(10 Pt 2):272S-279S.
Kommentar: Gesundheitsökonomische Veröffentlichung, Immunadsorption nicht erwähnt
57. Valensi P, Beaudet B, Despreaux G, Sachs RN, Sebaoun J. [Hypokinetic dilated cardiomyopathy complicating thyrotoxicosis. Hemodynamic study, myocardial histopathologic data, rapidly favorable effect of plasma exchange]. Ann Med Interne (Paris) 1989; 140(6):491-493.
Kommentar: Plasmaaustausch
58. Vatazin AV, Machulina NI, Karpova EG. [Myocardial reserve during filtration detoxification in patients with suppurative peritonitis]. Sov Med 1991;(9):8-11.
Kommentar: Artikel in Russisch, auch Plasmapherese
59. Wallukat G, Morwinski R, Magnusson Y, Hoebeke J, Wollenberger A. Autoantikörper gegen den beta 1-adrenergen Rezeptor bei Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie: Lokalisation von zwei Epitopen. Z Kardiol 1992; 81 Suppl 4:79-83.
Kommentar: Pathophysiologie
60. Wallukat G, Reinke P, Dörrfel WV, Luther HP, Bestvater K, Felix SB et al. Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. Int J Cardiol 1996; 54(2):191-195.
Kommentar: n=8, IA, Vorabveröffentlichung zu Dörrfel '97, siehe Einzelauswertung
61. Wallukat G, Müller, and R. Hetzer. Specific Removal of Beta1-Adrenergic Autoantibodies from Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. N Engl J Med 347 (22):1806, 2002
Kommentar: Letter To The Editor, Fallserie (n=8)
62. Warraich RS, Dunn MJ, Yacoub MH. Subclass specificity of autoantibodies against myosin in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: pro-inflammatory antibodies in DCM patients. Biochem Biophys Res Commun 1999; 259(2):255-261.
Kommentar: Übersichtsarbeit
63. Wegner C, Hessel F, Wasem J. Gesundheitsökonomische Analyse der Therapie von Patienten mit idiopathischer Dilatativer Kardiomyopathie, Update zum Zwischenbericht einer Untersuchung im Auftrag der PlasmaSelect AG. 25-12-2001.

Einzelauswertungen zur Dilatativen Kardiomyopathie

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Wallukat G, Reinke P, Dörffel WV, Luther HP, Bestvater K, Felix SB et al. Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. Int J Cardiol 1996; 54(2):191-195. |
| Studientyp nach Durchsicht | Unkontrollierte Pilotstudie |
| Fragestellung/ Indikation | Hat die IA Veränderung der Spiegel von anti-beta-1-adreno-Rezeptor Autoantikörpern sowie Änderung des Herzinsuffizienzschweregrades nach NYHA zur Folge? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 8 Patienten, keine weiteren Angaben, außer dem Schweregrad der Herzinsuffizienz: Vor Therapiebeginn 4 Patienten mit NYHA IV, je 2 Patienten mit dem Herzinsuffizienzschweregrad NYHA III bzw. II. |
| Intervention | IA mit Ig Therasorb, vier bis fünfmalig pro Woche, anschließend jeweils Substitution mit humanem Immunglobulin. |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | NYHA-Klassifizierung, β_1 -AABs Werte |
| Follow up | Nicht beschrieben |
| Drop Outs | Nicht beschrieben |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Nein |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | <p>Verbesserung der Herzinsuffizienz nach NYHA Stadien: von 4 Patienten mit Herzinsuffizienz Grad IV haben sich 3 Patienten auf den Grad III sowie 1 Patient auf den Grad II verbessert. Von 2 Patienten mit dem Herzinsuffizienzgrad III haben sich beide nach Herzinsuffizienzgrad II verbessert. Von 2 Patienten mit dem Herzinsuffizienzgrad II hat sich einer verbessert nach I, der weitere Patient ist in der gleichen Graduierung geblieben. Pauschale Angabe, dass sich die Höhe der anti-beta-1-adreno-Rezeptor Antikörper verringert haben. Nur einmalig eine konkrete Zahlenangabe für einen Patienten. Reduktion der anti-beta-1-adreno-Rezeptor-Autoantikörpermenge auf 8 % des Ausgangszustandes. Dabei hat dieser Patient auch eine funktionelle Verbesserung erfahren und konnte von Herzinsuffizienzgrad IV heruntergestuft werden auf II bis III. 75 Tage später hat dieser Patient erneut vermehrt Autoantikörper im Blut gehabt, die 97 % des Ausgangswertes erreichten. Begleitet war dieses durch einen Rückfall in die Herzinsuffizienzgraduierung IV.</p> <p>Dieser Patient erhielt ein Herztransplantat. Durch die begleitende Immunsuppressive Therapie wurden diese beta-1-adreno-Rezeptor- Autoantikörper erneut signifikant reduziert. Konkrete Zahlenangaben fehlen jedoch dann.</p> |
| Fazit der Verfasser | <p>Pauschale Angabe, dass die Zahl der Autorezeptorantikörper reduziert wurde. Bei einem Patienten kam es 75 Tage nach Beendigung der Therapie zu einem Wiederanstieg der Autoantikörper mit Verschlechterung des Herzinsuffizienzgrades. Dieser Patient wurde dann der Herztransplantation zugeführt. Ein Patient mit dem Herzinsuffizienzgrad II blieb auch nach der Behandlung in diesem Stadium. Alle anderen konnten um eine bzw. einmalig ein bis zwei Stufen niedriger eingestuft werden. Keine Angaben zur Wirtschaftlichkeit.</p> <p>Aus dieser Studie schlussfolgern die Autoren, dass diese zirkulierenden Autoantikörper in der Entwicklung und fehlenden Erholungsmöglichkeit</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>dieser Erkrankung eine wichtige Rolle einnehmen. Die Autoren berichten, dass diese Daten zeigen, dass die Immunadsorption eine effektive Maßnahme zur Elimination der entsprechenden Humanimmunglobine darstellt. Sie glauben, damit eine neue Therapiemaßnahme in der Behandlung der DCM gefunden zu haben. Darüber hinaus halten sie diese Methode auch geeignet als „bridging-to-transplant“. Weiterhin halten sie diese Methode für sicher in ihrer Durchführbarkeit bzw. Durchführung.</p> |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Keine Angaben zu der insgesamt durchgeführten Interventionsfrequenz und –dauer oder der begleitenden Erfassung von Messparametern. Keine Angaben zur Ethikkommission oder Interessenskonflikten Keine Angaben zu der insgesamt durchgeführten Interventionsfrequenz und –dauer, der Vor- bzw. Begleittherapie oder der begleitenden Erfassung von Messparametern.</p> <p>Diese Veröffentlichung stellt eine kurzfristige Veröffentlichung in einer internationalen Zeitschrift von Untersuchungsergebnissen dar, die 1 Jahr später besser und ausführlicher erläutert noch einmal veröffentlicht wurden (Dörffel et al. Circulation 1997, S. 1994 bis 1997).</p> <p>Auffällig ist, dass hier nur sehr wenig konkrete Angaben gemacht werden. Die Verfasser gehen ausführlicher auf die molekulare Ausgangssituation ein und ziehen Vergleiche zu einer Therapie mit Immunapherese bei familiärer Hypercholesterinämie und Autoimmunerkrankungen. Auch in ihrer Diskussion gehen sie mehr auf die Bedeutung dieser Autoantikörper bei der Erkrankung „idiopathische DCM“ ein, als auf eine genaue Interpretation der Untersuchungsergebnisse.</p> <p>Diese Studie an einem kleinen Kollektiv kann lediglich einen Ausgangspunkt zur weiteren kritischen Diskussion und weiteren klinischen Studien dieser Therapiemaßnahme darstellen. Es handelt sich dabei eindeutig um eine experimentelle Maßnahme zur Behandlung der idiopathischen DCM bei ansonsten austerapierten Patienten.</p> |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Dörfel WV, Felix SB, Wallukat G, Brehme S, Bestvater K, Hofmann T et al. Short-term hemodynamic effects of immunoabsorption in dilated cardiomyopathy [see comments]. Circulation 1997; 95(8):1994-1997. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Immunoabsorption als zusätzliche Therapiemaßnahme bei DCM-Patienten, die ihre normale Medikation (ACE-Hemmer, Digitalis, Diuretika und Beta-blocker) erhielten. |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 8 Männer und 1 Frau, mittleres Alter 44.6 Jahre, Range 25 bis 58 Jahre Einschlusskriterium: schwere Herzinsuffizienz, therapierefraktär bei normaler konservativer Medikation im Stadium der Herzinsuffizienz NYHA III oder IV. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 25 %. Immunoabsorber für Immunglobulin Ig – Therasorb der Firma Baxter. Extrakorporale Anwendung von Plasmapherese mit einem Plasmafilter (OP 05 der Firma Diamed). Max. Plasmaflussrate 40 ml pro Minute. Fortsetzung der oralen Medikation. Einen Tag vor Therapiebeginn intravenöse Gabe von Esmolol, Betablocker (25 ug/kg/ Minute). Danach orale Therapie mit Betablocker Metoprolol (tägliche Gabe zwischen 25 bis 100 mg, in mittlerer Tagesdosis von 59,4 mg). Einverständnis: Einverständniserklärung (informed consent) jedes Patienten. Protokollprüfung durch die Ethikkommission der Charite. |
| Intervention | IA (Therasorb) an 5 auf einander folgenden Tagen täglich. Senkung des IgG-Plasma-Gehaltes zwischen 20 und 30 %. Nach jeder Sitzung erhielten die Patienten eine Infusion mit ca. 35 g. polyklonalem IgG zur Wiederauffüllung der Serumspiegel. Während der Therapiesitzung Antikoagulation mit intravenöser Heparin-Gabe |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Vor dem Therapiebeginn Durchführung einer echokardiographischen und Linksherzkatheteruntersuchung. Messung zur Beurteilung des Outcomes: 4 x täglich über Rechtsherzkatheter mit Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter zur Bestimmung von systolischem und diastolischem arteriellem Blutdruck, systolischem und diastolischem pulmonal arteriellem Blutdruck, pulmonal-kapillärem Verschlussdruck, durchschnittlichem rechtsatrialem Druck und Herzzeitvolumen. Daraus errechnete Werte: Herzindex, Schlagvolumen, systemisch vaskulärer Widerstand, Schlagvolumenindex sowie pulmonaler Gefäßwiderstand. Vor- und nach Anwendung der Behandlung zweidimensionale Echokardiografie zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Messung der anti-beta Rezeptor-Antikörper nach jeder Anwendung sowie einmalig vor Beginn. |
| Follow up | Nicht beschrieben |
| Drop Outs | Nein |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Ergebnis werden ausgedrückt als Durchschnitt \pm Standardabweichung. Vergleiche der Messwerte vor und nach Therapie werden anhand des Wilcoxon-Tests bestimmt. Signifikanz wird angenommen bei einem Wert von $p > 0,05$. Hämodynamische Parameter wurden verglichen vor Therapiebeginn an Tag 1 gegen Tag 6 nach 5 Behandlungen. |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | Abfall der Immunglobulinwerte: IgG von $11,5 \pm 3,4$ auf $1,5 \pm 0,5$ g pro Liter. |

| | |
|--|--|
| | <p>IgA von $3,3 \pm 1,7$ auf $1,4 \pm 0,9$ g pro Liter. IgM von $1,9 \pm 1,4$ auf $0,4 \pm 0,1$ g pro Liter. Abfall der beta -1-adrenergen Rezeptorantikörper von $6,4 \pm 1,3$ auf $1,0 \pm 0,5$ relative Einheiten. Dieser Abfall wird, nach Angaben der Autoren, allmählich erreicht innerhalb von 6 Tagen nach 5 Behandlungen. Herzfrequenz von $88,0 \pm 23,1$ auf $84,0 \pm 20,8$ bpm (nicht signifikant). Mittlerer Blutdruck signifikant von $76,0 \pm 9,9$ auf $65,0 \pm 11,2$ mm Hg ($p < 0,05$). Mittlerer PAP-Abfall von $27,6 \pm 7,7$ auf $22,0 \pm 6,5$ mm hg ($p < 0,05$). PCWP von $16,8 \pm 7,4$ auf $12,8 \pm 4,7$ mm hg ($p < 0,05$). Rechtsatrialer Druck von $9,1 \pm 3,7$ auf $5,3 \pm 3,2$ mm hg ($p < 0,05$). CO-Anstieg signifikant von $3,7 \pm 0,8$ auf $5,5 \pm 1,8$ Liter pro Minute ($p < 0,01$). Cardiac-Index Anstieg von $2,0 \pm 0,42$ auf $2,9 \pm 0,79$ Liter x Minute⁻¹ ($p < 0,01$). SVI-Anstieg von $24,0 \pm 7,4$ auf $35,9 \pm 10,3$ ml pro qm ($p < 0,05$). Abfall des SVR von 1.465 ± 331 auf $949 \pm 3 \pm 351$ dyn x Sekunde x cm⁻⁵ ($p < 0,01$). Pulmonalgefäßwiderstand von 199 ± 57 auf 145 ± 69 dyn x Sekunde x cm⁻⁵ (p nicht signifikant). LVEF bei Echokardiografie stieg an von 20 % auf 21,9 % (nicht signifikant). Nach Angaben der Autoren bleibt der Hämatokritspiegel vor und nach der Behandlung durch die Infusion polyklonaler Immunglobuline weitgehend stabil; genaue Zahlen sind nicht genannt.</p> |
| Fazit der Verfasser | <p>Ziel der Autoren war zu zeigen, dass diese Therapiemaßnahme sicher durchführbar ist, therapeutische Verbesserungen beim Patienten nachweisbar werden und die hämodynamischen Parameter veränderbar sind. Die Ergebnisse seien als Pilotstudie geplant gewesen, deshalb sei auch auf eine Kontrollgruppe verzichtet worden. Angaben zur Wirtschaftlichkeit fehlen. Die Autoren ziehen den Schluss, eine randomisierte klinische Studie mit einer Kontrollgruppe durchzuführen. Die Autoren nehmen an, dass die Immunadsorption bei DCM eine vielversprechende Alternative des therapeutischen Spektrums für die akute hämodynamische Stabilisierung der Patienten darstellt. Sie sehen einen Sinn darin, eine größere Studie mit Vergleichsgruppe durchzuführen.</p> |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Es wurde eine sog. Pilotstudie ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Unklar bleibt, warum nicht Patienten aus der Vergangenheit vergleichbar zum Schweregrad der Erkrankung, Alter und Geschlecht als Vergleichsgruppe herangezogen wurden. Auffällig ist, dass die subjektive Einschätzung der Patienten nicht erhoben bzw. veröffentlicht wurde. Diese sich im experimentellen Stadium befindliche Therapieoption zeigt jedoch interessante Perspektiven auf. Es fehlen jedoch größere damit behandelte Patientenzahlen.</p> |

| | |
|--|--|
| Autoren und Titel der Studie | Dörffel WV, Wallukat G, Baumann G, Felix SB. Immunoabsorption in dilated cardiomyopathy. Ther Apher 2000; 4(3):235-238. |
| Studientyp nach Durchsicht | Pilotstudie, Anwendungsbeobachtung |
| Fragestellung/ Indikation | Welchen Einfluss haben Autoantikörper auf die kardiale Fehlfunktion bei dilatativer Cardiomyopathie (DCM)? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 9 Patienten (1 weibliche und 8 männliche) mit idiopathischer DCM und ausgeprägter Herzinsuffizienz (NYHA III-IV), LVEF < 30 %, die auf konventionelle medikamentöse Therapie (ACE-Hemmer, Digitalis, Diuretika) nicht mehr ansprechen. KHK als Nebenfund wurde durch Koronarangiographie ausgeschlossen. |
| Intervention | IA (ADA, Ig Therasorb, Baxter) OP 05 plasma filter (Diamed, Köln) an 5 aufeinander folgenden Tagen. Ersatz der Immunglobuline (0.5 g/kg) nach der letzten IA. Therapiebeginn mit β -Blocker 1 Tag vor IA. |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Bioassay zur Bestimmung der Autoantikörper gegen β 1-Adrenorezeptoren LVEF-Bestimmung vor und nach IA mittels Echocardiografie. Swan-Ganz Katheter zur Evaluation der Hämodynamik mit Bestimmung von cardiac output, art.RR, PAP, PCWP, RAP. Berechnung von CI, SVI, PVR, SVR. |
| Follow up | Nicht beschrieben |
| Drop Outs | Nicht beschrieben |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Ergebnisse werden als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt. Messungen vor und nach der IA werden mit Wilcoxon-Test geprüft. Als Signifikanzlevel wird $p=0,05$ angenommen. |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | IA wurde von allen Patienten – ohne Komplikationen - gut vertragen Reduktion des IgG von 11.5 ± 3.4 auf 1.5 ± 0.5 g/L, des IgA von 3.3 ± 1.7 auf 1.4 ± 0.9 g/L und IgM von 1.9 ± 1.4 auf 0.4 ± 0.1 g/L und des β_1 -AABs von 6.4 ± 1.3 auf 1.0 ± 0.5 U IA führt zu einer signifikanten Verbesserung des Cardiac output (3.7 ± 0.8 auf 5.5 ± 1.8 L/min $p < 0.01$) und Schlagindex (2.0 ± 0.42 auf 2.9 ± 0.79 L/min/m ² $p < 0.01$), Signifikante Verringerung des PCWP (von 16.8 ± 7.4 auf 12.8 ± 4.7 mmHg, $p < 0.05$) und des systemischen Gefäßwiderstandes (1465 ± 331 auf 949 ± 351 dyn x s x cm ⁻⁵ , $p < 0.01$) und Verbesserung der NYHA-Klassifizierung. |
| Fazit der Verfasser | Da alle Antikörper durch die IA eliminiert wurden, sei es Spekulation, die kardiodepressive Wirkung einem bestimmten Antikörper zuzuschreiben. Die pathophysiologische Bedeutung dieser Antikörper in vivo sei weiterhin unklar. Sollten Autoantikörper als Marker der Autoimmunität bei DCM dienen, würden ihre Entfernung nicht zu einer klinischen Besserung führen. Die Studienergebnisse würden jedoch nahe legen, dass die Autoantikörper eine Rolle in der Pathophysiologie der DCM spielen können. Der vorteilhafte Effekt der IA sei möglicherweise zum Teil auf die Entfernung von Zytokinen zurückzuführen. Es sei schwierig, einen antiidiotypischen Effekt der infundierten Immunglobuline auszuschließen. Die positiven hämodynamischen Effekte wurden jedoch schon vor der Immunglobulinsubstitution beobachtet. Durch die Untersuchung werde die Hypothese gestützt, dass Autoantikörper eine aktive Rolle bei der Pathophysiologie der DCM spielen. Die IA könne als ein therapeutische Werkzeug zur Verbesserung der |

| | |
|--|--|
| | cardiovasculären Funktion bei DCM -Patienten dienen. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Auffällig ist die Übereinstimmung des Patientenkollektivs mit (Dörffel, 1997). Bei exakt gleichen Altersmittelwerten ist von den gleichen Patienten auszugehen. Die Daten bzw. Ergebnisse der Pilotstudie (Dörffel, 1997) werden zusammengefasst dargestellt und verändert illustriert.</p> <p>Welche hämodynamischen Effekte auf die β-Blocker Therapie, die regelmäßig 1 Tag vor IA begonnen wurde, zurückzuführen sind, bleibt unklar. Pathophysiologische Einflussfaktoren und Wirkungsmechanismen und die daraus ableitbaren Hypothesen werden diskutiert. Es fehlt eine Kontrollgruppe. Die Studienergebnisse legen eine Wirkung der IA nahe und begründen die Durchführung einer zu fordernden, prospektiv randomisierten Studie.</p> |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Felix SB, Staudt A, Dörfel WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M et al. Hemodynamic effects of immunoabsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. J Am Coll Cardiol 2000; 35(6):1590-1598. |
| Studientyp nach Durchsicht | Randomisierte kontrollierte Studie, die nach Auffassung der Autoren nicht angemessen kontrolliert und verblindet und auch nicht verblindet ausgewertet wurde. |
| Fragestellung/ Indikation | Feststellung des akuten und mittelfristigen hämodynamischen Effektes der IA und anschließender IgG Substitution im Vergleich zu den Effekten der konventionellen medikamentösen Therapie bei Patienten mit DCM. |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 18 männliche Patienten mit DCM, NYHA III-IV, LVEF < 30%, therapierefraktär auf medikamentöse Therapie, stabile Medikation über mehr als 3 Monate vor Studienbeginn, Medikamente: ACE-Hemmer, Digitalis und Diuretika, Nitrate (n=13) β -Blocker (n=4) Einschlusskriterien: CI \leq 2.5 L/min/m ² oder PCWP \geq 16 mmHG (hämodynamisch Messung mit Swan-Ganz-Katheter). Ausschlusskriterien: Coronarangiographie zum Ausschluss KHK mit relevanten Stenose > 40%. 5 rechtsventrikuläre Myocardbiopsien mit histologischer Untersuchung bei allen Studienteilnehmern zum Ausschluss einer Myokarditis entsprechend den Dallas-Kriterien. Anamnestisch: arterieller Hypertonie, Myocardinfarkt, Herzversagen anderer Genese (z.B. Herzklappenerkrankung), akute Infektionserkrankung, Krebserkrankung oder chronischer Alkoholismus. Schriftliche Einverständniserklärung der Patienten und Anerkennung des Studienprotokolls durch die Ethikkommission der Charité, Berlin. |
| Intervention | IA/IgG-Gruppe (n=9) täglich 1 IA über 3 aufeinander folgende Tage. Anschließend 3-malige Wiederholung der IA im monatlichen Intervall mit 1 IA pro Tag an 2 aufeinander folgenden Tagen. Nach jeder IA-Serie i.v. - Substitution von polyklonalem IgG (Venimmun N) 0,5g/kg. Ig-Extraktion mit Therasorb (Baxter, München). |
| Vergleichsintervention | Kontrollgruppe ohne IA und IgG-Substitution (n=9) |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Ja |
| Outcomes | Kontrolle vor Behandlungsbeginn, nach IA und IA-Serie Immunhistologie: CD3,CD4,CD8. Hämodynamische Parameter (4 mal täglich): HR,CI,SVI,PCWP,RAP,BPmean, PAPmean,SVR,PVR 2D-Echocardiographie: LVEDD, LVEF Histologie, Blutrheologie, Labor: TNF α ,IL-6,sIL-2R,CD25, sTNF-R1 und sTNF-R2 |
| Follow up | Über 3 Monate jeweils monatlich |
| Drop Outs | Nicht beschrieben |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Alle Ergebnisse werden als Mittelwert mit Standardabweichung ausgegeben. Post-hoc Analyse mit Wilcoxon-Test. Ergänzend Mann-Whitney U Test, Bonferroni-Holm und Kruskal-Wallis. Signifikanz wurde bei p < 0.05 angenommen. |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | II b, da nicht angemessen kontrolliert und verblindet (selbst nach Angaben der Autoren) |
| Ergebnisse | Nach der ersten IA-Serie und IgG-Substitution Zunahme des cardiac index (CI) von 2.1(\pm 0.1) auf 2.8 (\pm 0.1) L/min/m ² (p < 0.01) und Schlagvolumen Index (SVI) von 27.8 (\pm 2.3) auf 36.2 (\pm 2.5) ml/m ² (p < 0.01). Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) von 1.428 (\pm 74) zu 997 (\pm 55) dyn.s.cm ⁻⁵ (p < 0.01). Die hämodynamische Verbesserung trat nach der |

| | |
|---|--|
| | <p>ersten IA auf, schon vor der IgG-Substitution. Die Verbesserungen bei CI, SVI und SVR hielten auch nach 3 Monaten noch an. Im Gegensatz dazu veränderte sich die Hämodynamik in der Kontrollgruppe über den 3-monatigen Beobachtungszeitraum nicht.</p> <p>Die Ethikkommission der Charité beendete die Studie nach 18 Patienten, nachdem die letzten hämodynamischen Evaluationsmessungen die signifikante Verbesserung der Hämodynamik für die IA/Ig-Gruppe dokumentiert hatten.</p> |
| <p>Fazit der Verfasser</p> | <p>Die vorliegenden Daten wiesen darauf hin, dass die Aktivierung des humoralen Immunsystems mit Produktion von kardialen Autoantikörpern eine funktionelle Rolle in der kardialen Fehlfunktion bei DCM-Patienten spielen. Die Modulation des Immunsystems durch IA und anschließender IgG-Substitution sei ein vielversprechender therapeutischer Ansatz, der den Autoimmunprozess beeinflusst.</p> <p>Die IA und anschließende IgG-Substitution verbessere die kardiovaskuläre Funktion bei DCM.</p> <p>Das Studiendesign sei nicht angemessen kontrolliert und verblindet gewesen, da die Kontrollgruppe keine Schein-Aphrese mit Reinfusion des Plasmas ohne IA erhalten hätte. Dieses Vorgehen wurde aus ethischen Gründen für unangemessen gehalten.</p> |
| <p>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</p> | <p>Es handelt sich um eine Studie mit geringer Patientenzahl und kurzer Nachbeobachtungsdauer. Ein größeres Patientenkollektiv konnte nicht untersucht werden, da die Ethikkommission die Studie abbrach. Die fehlende Schein-Apherese' in der Kontrollgruppe ist als methodischer Mangel anzusehen. Ebenso die von den Verfassern eingeräumte Tatsache, dass die Studie nicht angemessen kontrolliert und verblindet wurde.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie lassen eine Wirkung auf die kardiovaskuläre Funktion nachvollziehen, aber nur bedingt die Wirksamkeit der IA bei DCM-Patienten bestätigen.</p> |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Muller J, Wallukat G, Dandel M, Bieda H, Brandes K, Spiegelsberger S et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 2000; 101(4):385-391. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fallkontrollstudie mit 2 konsekutiven Kohorten |
| Fragestellung/ Indikation | Kann die Elimination von Autoantikörpern mittels Immunadsorption (IA) die Herzfunktion (-leistung) bei idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie (IDC) und die NYHA-Klassifikation über 1 Jahr verbessern? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 34 Patienten (32 männliche und 2 weibliche) mit IDC, Alter 47.5±10.6 Jahre, mit Indikation zur Herztransplantation. 17 Patienten der Kontrollgruppe wurden zur Interventionsgruppe (n=17) ‚gematched‘ unter Berücksichtigung von demographischen Daten, Schwere der IDC, NYHA-Klassifizierung, Hämodynamik und medikamentöser Therapie. Einschlusskriterien: NYHA Klasse II oder schlechter, ohne Hinweis auf KHK oder eine andere Herzerkrankung, LVEF unter 0,29%, LVIDd größer 64mm, Hinweis auf Antikörpertiter gegen beta-1-Adrenorezeptoren (β_1 -AABs) höher als 3.0 LU. Ausschlusskriterien: Vorhofflimmern, Infektionskrankheiten, alkoholinduzierte Kardiomyopathie, vorangegangene allergische Reaktion auf Schafsproteine und Hinweis auf Malignome. Abbruchkriterien: Aufreten unerwünschter Nebenwirkung bei IA und Verschlechterung des klinischen Zustandes des Patienten mit Indikation zur Herztransplantation. Primäre Endpunkte: Relativer Anstieg der LVEF um 40% und Abnahme der LVIDd um 10% Sekundäre Endpunkte: LVIDs, NYHA-Klassifikation und β_1 -AABs-Werte |
| Intervention | Alle Patienten erhielten eine medikamentöse, orale und standardisierte Herzinsuffizienztherapie mit ACE-Hemmern, Digitalis, Diuretika und orale Antikoagulantien. Alle Patienten erhielten erstmals oral β -Blocker (Bisoprolol). Die Dosierung wurde angepaßt um einen systolischen Blutdruck von 100-119 mmHg und eine Herzfrequenz von 60 bis 80/min innerhalb von 3 Monaten zu erreichen. Die Medikamentengabe erfolgte in der maximal tolerierten Dosierung. Bei der Interventionsgruppe wurde zusätzlich IA nach den Regeln der etablierten Methode zur LDL-Elimination (ohne IgG-Substitution) über 5 aufeinanderfolgende Tage zur Elimination von Antikörpern gegen beta-1-Adrenorezeptoren (β_1 -AABs) durchgeführt. Eine Reduktion des IgG unter 120 mg/dl wurde angestrebt, um die β_1 -AABs mit vertretbarem Infektionsrisiko zu eliminieren. Die durchschnittlich behandelte Plasmamenge war 26.1±5.7 (Range (15.2 bis 35.6 l). Die IA dauerte durchschnittlich 5.6±2.1 Stunden (Range 3.2 bis 7.0 Std.) |
| Vergleichsintervention | In der Kontrollgruppe ausschließlich die o.a. orale medikamentöse Standardtherapie mit ACE-Hemmern, Digitalis, Diuretika, Antikoagulantien und β -Blocker. Keine IA. |
| Verblindung | Nein / nicht beschrieben |
| Randomisation | Nein / nicht beschrieben |
| Outcomes | LVEF, LVIDd, LVIDs Labor: IgG, IgM, IgA, IgE und β_1 -AABs, klinische Untersuchung |
| Follow up | Nachbeobachtungszeitraum 1 Jahr. Untersuchungen im Abstand von 3 Monaten: Echokardiographie mit Erhebung von LVEF, LVIDd und LVIDs, klinischer Untersuchung, Laboruntersuchung inkl. IgG, IgM, IgA, IgE und β_1 -AABs. Primäre Endpunkte waren ein relativer Anstieg des LVEF um 40% und die Verringerung der LVIDd um 10%. Sekundäre Endpunkte waren LVIDs, NYHA-Klassifizierung und Höhe des β_1 -AABs |

| | |
|--|---|
| Drop Outs | Wegen akuter Verschlechterung der Herzfunktion mit Indikation zur Herztransplantation wurde die Studie bei 2 Patienten der Kontrollgruppe nach 3 Monaten abgebrochen. |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nicht beschrieben |
| Statistische Auswertung | Alle abhängige Variablen wurden mit MANOVA und ANOVA getestet. Ergänzende nonparametrische Test waren Kruskal-Wallis und Friedmann. Durchführung der Analysen mit SPSS 7.0 und SAS 6.10 for Windows. |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | II b |
| Ergebnisse | <p>Alle 17 Patienten berichteten nach IA spontan über eine deutliche Verbesserung ihres Wohlbefindens.</p> <p>Die Senkung des IgG unter 120 mg/dl durch IA konnte bei allen Patienten nach 5 Tagen IA erreicht werden.</p> <p>Die β_1-AABs wurden durch IA auf Werte unter 1.0 LU gesenkt. Innerhalb des 1-jährigen Nachbeobachtung konnte kein Wiederanstieg beobachtet werden.</p> <p>In der Behandlungsgruppe konnte nach 1 Jahr eine signifikante Steigerung der LVEF (von $22.3 \pm 3.3\%$ auf $37.9 \pm 7.9\%$, $p=0.0001$, relativer Anstieg um 69.9%) und eine signifikante Abnahme bei den LVIDd- (um 14,5 % von 74.5 ± 7.1 auf 63.7 ± 6.0 mm, $p=0.0001$ in der IA-Gruppe und 3.8%, $p=0.2342$ in der Kontrollgruppe) und LVIDs-Werten festgestellt werden.</p> <p>Die primären Endpunkte seien somit nicht erreicht.</p> <p>Die NYHA-Klassifizierung der Patienten der Behandlungsgruppe war signifikant verbessert ($p=0.0001$).</p> <p>In der Kontrollgruppe konnten keine signifikante Veränderung der untersuchten Parameter beobachtet werden.</p> |
| Fazit der Verfasser | <p>Die IA verbesserte signifikant die Herzleistung und den klinischen Befund nach 1 Jahr.</p> <p>Der von anderen Autoren (Wallukat et al. 1996 und Dörffel et al. 1997) beschriebene kurzfristige Effekt auf den ‚cardiac output‘ bei Patienten nach IA sei durch die erhobenen Daten nicht zu bestätigen.</p> <p>Die Studienergebnisse würden eine randomisierte Multi-Center-Studie rechtfertigen, u.a. zur Evaluation prädiktiver Faktoren oder Mediatoren zur Unterscheidung zwischen möglichen Respondern und non-Respondern auf die IA.</p> <p>Die pathogenetische Relevanz der β_1-AABs könne durch die Studie nicht bewiesen werden, aber die Ergebnisse ließen vermuten, dass Antikörper eine Rolle bei der Entstehung, dem Fortschreiten oder Aufrechterhalten einer IDC spielen.</p> <p>Aus den Daten ziehen die Autoren die Schlussfolgerung, dass wenigstens für eine Untergruppe der Patienten mit IDC die IA eine effektive und risikoarme Therapieoption darstelle, die das Potential habe, eine Herztransplantation aufzuschieben oder sogar zu erübrigen.</p> |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Die Ergebnisse der Studie lassen eine für die IA positive Langzeitwirkung auf die linksventrikuläre Struktur und Funktion des Herzens bei ausgewählten Patienten mit DCM möglich erscheinen. Die positiven Ergebnisse sollten mit größeren Patientenzahlen verifiziert und mit einem randomisierten und verblindeten Studiendesign überprüft werden.</p> <p>Die Autoren weisen selber darauf hin, dass die signifikante Verbesserungen der kardialen Funktion mit Verordnung der β-Blocker, der Optimierung der medikamentösen Therapie und der optimierten Patientenbetreuung erklärt werden könnten.</p> <p>Langzeitbeobachtungen zum Nachweis, ob die IA bei DCM-Patienten eine Herztransplantation erübrige oder aufschiebe, würde eine Bewertung der IA als Therapieoption erleichtern.</p> |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Schimke I, Muller J, Priem F, Kruse I, Schon B, Stein J et al. Decreased oxidative stress in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy one year after immunoglobulin adsorption. J Am Coll Cardiol 2001; 38(1):178-183. |
| Studientyp nach Durchsicht | Retrospektive Fallkontrollstudie, Substudie zu Müller 2000 |
| Fragestellung/ Indikation | Sind die beschriebenen Vorteile der IA bei IDC-Patienten (in Müller, 2000) mit der Reduktion des oxidativen Stresses (durch die IA) assoziiert? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | Datenanalyse bzw. Substudie aus der Arbeit von Müller 2000. 31 Patienten, Alter 47.8±10.3 Jahr, mit Indikation zur Herztransplantation, NYHA II und schlechter, LVEF <0.29, LVIDd >64mm, keine Hinweis auf KHK oder andere Herzerkrankungen. Ausschlusskriterien: Vorhofflimmern, Infektionskrankheiten, alkoholinduzierte Kardiomyopathie, vorangegangene allergische Reaktion auf Schafproteine und Hinweis auf Malignome. Alle Patienten erhielten eine medikamentöse, orale und standardisierte Herzinsuffizienztherapie mit ACE-Hemmern, Digitalis, Diuretika und orale Antikoagulantien. Alle Patienten erhielten erstmals oral β -Blocker (Bisoprolol), wobei die Dosierung angepasst wurde, um einen systolischen Blutdruck von 100-119 mmHg und eine Herzfrequenz von 60 bis 80/min innerhalb von 3 Monaten zu erreichen. Die Medikamentengabe erfolgte in der maximal tolerierten Dosierung. Zusätzlich erhielten alle Patienten täglich eine Ergänzungsdosis von Vitaminen, Mineralien und Spurenelemente (OrthoCorPlus, Orthomol, Langenfeld). Schriftliche Einverständniserklärung der Patienten (informed consent) und Prüfung des Protokoll durch die Ethikkommission der Humboldt Universität, Berlin. |
| Intervention | IA (n=16) Die IA (IgG-Therasorb) wurde nach den Regeln der etablierten Methode zur LDL-Elimination (ohne IgG-Substitution) über 5 aufeinander folgende Tage zur Elimination von Antikörpern gegen beta-1-Adrenorezeptoren (β_1 -AABs) durchgeführt. Eine Reduktion des IgG unter 120 mg/dl wurde angestrebt, um die β_1 -AABs mit vertretbarem Infektionsrisiko zu eliminieren. |
| Vergleichsintervention | Konventionelle medikamentöse Therapie (n=15) |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Messung von Plasmamarkern für oxidativen Stress: TBARS, LPO, anti-oxLDL-AB, Thiolgruppen und Vitamin E. Messung des anti- β_1 -AABs mittels Bioassays. Transthorakale Echocardiografie |
| Follow up | 1 Jahr |
| Drop Outs | 1 Patient wurde aus der 32 Patienten umfassenden ursprünglichen Studie (Müller, 2000) wegen einer hämolytischen Vorstudien-Probe ausgeschlossen. |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Die Ergebnisse werden als Mittelwert mit Standardabweichung ausgegeben. Log-Transformation zur Stabilisierung der Varianz. 2-Weg Wiederholungsmessung zur Analyse der Varianz (ANOVA), Student t-Test und Lineare Regression mit SPSS. |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | In der IA-Gruppe Abnahme der Marker für oxidativen Stress: TBARS (p=0.026), LPO (p=0.026) und anti-oxLDL-AB (p=0.044). Keine Veränderung in der Kontrollgruppe. Thiole unverändert in der IA-Gruppe, aber Abnahme in der Kontrollgruppe (p=0.001). Vitamin E - Akkumulation in beiden Gruppe (IA p=0.001, Kontrolle p=0.031). Reduktion der anti- β_1 -AABs-Werte um ca. 90 %. Hochsignifikante (p<0.0001) Verbesserung der |

| | |
|--|--|
| | Herzleistung (LVEF, LVIDd) und klinischem Befund, hier Verweis auf Müller 2000. Keine Veränderung in der Kontrollgruppe bezüglich der β_1 -AABs - Werte und der Herzleistung und des klinischen Befundes. |
| Fazit der Verfasser | Die Abnahme der Plasmaindikatoren für oxidativen Stress würden nicht zwangsläufig eine Reduktion des oxidativen Stresses im Herzen bedeuten. Neben dem Myocard könnten auch schlecht durchblutete periphere Muskeln und aktivierte Neutrophile für den oxidativen Stress im Plasma verantwortlich sein. Studien seien notwendig, um den oxidativen Stress in Myocardbiopsien und parallel im Plasma zu analysieren. Die Verbesserung von klinischem Befund und Herzleistung bei IDC-Patienten durch IA sei mit der Reduktion des oxidativen Stresses assoziiert. ‚Dies könne zum Wohl der IA bei diesen Patienten beitragen‘ (Anmerkung: Übersetzung!?) |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Die Studie wurde vom Hersteller (Orthomol, Langenfeld) der im Rahmen der Studie eingesetzten Vitaminpräparate und von Immundiagnostik, Bensheim unterstützt. Die Studienergebnisse geben Hinweise zur Bestätigung einer Assoziation von IA und der Reduktion des oxidativen Stresses. Wirkungsweise der IA und kausaler Zusammenhang mit der Senkung des oxidativen Stresses können nicht abgeleitet werden. Die klinische Bedeutung der Studienergebnisse für die Patienten bleibt unklar. |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Staudt A, Schaper F, Stangl V, Plagemann A, Bohm M, Merkel K et al. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoadsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution. Circulation 2001; 103(22):2681-2686. |
| Studientyp nach Durchsicht | Die Studie wird als randomisierte kontrollierte Studie deklariert. Nach Durchsicht erfüllt die Studie nicht die methodischen Kriterien, da das Studienprotokoll nicht dargelegt und die Stichprobenberechnung nicht dokumentiert wurde. |
| Fragestellung/ Indikation | Können IA und IgG-Substitution neben den hämodynamischen Verbesserungen auch die myocardiale Infektion bei DCM-Patienten beeinflussen? Dazu Untersuchung der immunhistologischen Veränderungen. |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 25 Patienten mit DCM wurden in die Studie aufgenommen. LVEF < 30% (2D Echokardiographie), NYHA III und IV. Einschlusskriterien: Positiver Hinweis auf β_1 -AABs Zeichen der Myocardinfektion: Lymphocyten >2.4 Zellen/mm ² Ausschlusskriterien: Coronarangiografie zum Ausschluss KHK. Anamnestisch: akute Infektionserkrankung, Krebserkrankung, chronischer Alkoholismus und Herzversagen anderer Genese IA-Gruppe (n=11, Alter: 50.1±3.3 Jahre, mittlere Krankheitsdauer, 4.0±0.4 Jahre) Kontrollgruppe (n=13, Alter: 49.8±3.4 Jahre, mittlere Krankheitsdauer 3.9±0.8 Jahre) Bei allen Patienten stabile Medikation über mehr als 3 Monate vor Studienbeginn mit ACE-Hemmer, Digitalis und Diuretika. 12 Patienten erhielten Nitrate. 16 Patienten erhielten β -Blocker in gleich bleibender Dosierung wenigstens über die letzten 6 Monate. Myocardiopsien mit histologischer Untersuchung bei allen Studienpatienten. Anerkennung des Studienprotokolls durch die Ethikkommission der Charité, Berlin. |
| Intervention | 12 Patienten mit IA und IgG-Substitution mit 4-maliger IA im monatlichen Intervall über 3 Monate. Nach jeder IA-Serie i.v. - Substitution von polyklonalem IgG (Venimmun N) 0,5g/kg zur Wiederherstellung der IgG Plasmaspiegel. IA mit Ig-Therasorb (Baxter) |
| Vergleichsintervention | 13 Patienten mit Fortführung der konventionellen medikamentösen Therapie ohne IA/IgG. |
| Verblindung | teilweise, bei der Bestimmung von LVEF, LVIDs und LVIDd und bei der Immunhistologie durch 2 unabhängige Untersucher |
| Randomisation | Ja (closed label) bei 12 Patienten |
| Outcomes | Echocardiographisch: LVEF, LVIDs und LVIDd (baseline und nach 3 Monaten) Laborchemisch: β_1 -AABs Immunhistologische Aufarbeitung der Myocardiopsien: anti-CD3, -CD4, -CD8 und LCA, HLA Klasse II Antigen (DP,DQ,DR) |
| Follow up | Über 3 Monate |
| Drop Outs | Nicht beschrieben |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nicht beschrieben |
| Statistische Auswertung | Ergebnisse werden als Mittelwert mit Standardabweichung ausgegeben. Post-hoc Analyse mit Wilcoxon-Test, Mann-Whitney U Test, ANOVA, Bonferroni-Holm und Kruskal-Wallis. Signifikanz wurde bei p< 0.05 angenommen. |
| Evidenz formal | II b, da methodische Kriterien nicht dokumentiert werden. |

| | |
|---|--|
| <p>Ergebnisse</p> | <p>Alle Patienten der Interventionsgruppe vertrugen die IA und die IgG-Substitution gut. Kein Auftreten größerer Komplikationen (wie z.B. Infektion, Blutungen oder Verschlechterung der Nierenfunktion) Reduktion der β_1-AABs-Werte von 4.3 ± 0.3 auf 1.1 ± 0.4 rel. Einheiten ($p < 0.01$). Histologisch: Abnahme der CD3-positiven Zellen (5.7 ± 0.8 auf 2.9 ± 0.5 Zellen/mm², $p < 0.01$ vs Baseline/Kontrollgruppe), CD-4 (2.3 ± 0.4 auf 0.8 ± 0.1 Zellen/mm², $p < 0.01$ vs Baseline/Kontrollgruppe) und CD-8 positiven-Lymphocyten (2.8 ± 0.5 auf 1.8 ± 0.3 Zellen/mm², $p < 0.05$ vs Baseline/Kontrollgruppe) innerhalb von 3 Monaten. Abnahme der LCA-positiven Zellen (20.0 ± 3.2 auf 9.9 ± 2.8 Zellen/mm², $p < 0.01$ vs Baseline/$p < 0.05$ vs Kontrollgruppe) und HLA class II antigen Expression ($2.1 \pm 0.7\%$ auf $1.1 \pm 0.4\%$, $p < 0.05$ vs Baseline/Kontrollgruppe) Keine Veränderung im Grad der Fibrosierung in beiden Gruppen im Beobachtungszeitraum. Anstieg der LVEF: $21.3 \pm 1.7\%$ (Range 15% bis 29%) auf $27.0 \pm 1.3\%$ (22%-36%) ($p < 0.01$) Verringerung des LVIDs: 59 ± 2.0 mm (Range 50 bis 72 mm) auf 55.0 ± 2.1 mm (40-68mm) ($p < 0.05$ versus baseline) und des LVIDd: 70.1 ± 1.9 mm (Range 60 bis 78 mm) auf 67.5 ± 1.7 mm (56-78mm) ($p = 0.2$ versus Kontrollgruppe). Im Beobachtungszeitraum keine signifikante Änderung des MAP. Nach 3 Monaten Verbesserung der NYHA in der IA/IgG-Gruppe ($p < 0.05$ versus baseline/Kontrollgruppe) und keine Symptomverbesserung in der Kontrollgruppe.</p> |
| <p>Fazit der Verfasser</p> | <p>Die Studie bestätigte immunhistologische Veränderungen durch die IA/IgG-Therapie bei Patienten mit länger bestehender DCM. Die IA mit anschließender IgG-Substitution könne bei DCM Patienten die myocardiale Entzündung, die das zelluläre und humorale Immunsystem einbeziehe, beeinflussen. Dieser therapeutische Ansatz verbessere signifikant den Entzündungsprozess im Myocardgewebe und stabilisiere die Herzfunktion. Groß angelegte Studien seien notwendig, um den Einfluss der IA und der IgG-Substitution auf den beobachteten Effekt zu evaluieren.</p> |
| <p>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</p> | <p>Die Verblindung ist methodenbedingt (bei IA ohne Schein-Apherese in der Kontrollgruppe) und wie beschrieben als nicht vollständig anzusehen. Die Bewertung der klinischen Ergebnisse tritt bei der Darstellung der vielen Laborparameter leider völlig in den Hintergrund. Die klinische Verbesserung anhand der NYHA-Klassifizierung ist nicht deutlich dargestellt. Die positive Wirkung der IA und IgG-Substitution auf die myocardiale Entzündung erscheint aus den Studienergebnissen nachvollziehbar. Mittel- und längerfristige Aussagen zur Wirkung der IA mit IgG-Substitution können bei dem kurzen Beobachtungszeitraum von 3 Monaten nicht getroffen werden. Es liegt die Vermutung nahe, dass die vorliegende Studie in Verbindung zur Veröffentlichung von Felix et al. 2000 steht. Nach Meinung der Auswerter handelt es sich um eine Zw eitauswertung unter Nutzung von Daten von Patienten, die bereits für andere Veröffentlichungen der gleichen Autorengruppe herangezogen wurden. Die Studie macht den Eindruck, dass die Patienten aus Felix et al. 2000 aufwendig hinsichtlich der Laborparameter ausgewertet wurden.</p> |

| | |
|--|---|
| Autoren und Titel der Studie | Felix SB, Staudt A, Landsberger M, et al. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoabsorption. J Am Coll Cardiol 2002; 39(4):646-652. |
| Studientyp nach Durchsicht | Fall-Kontrollstudie |
| Fragestellung/ Indikation | Kann die IA kardiodepressive Antikörper aus dem Plasma von Patienten mit DCM entfernen? Beschreibung von Effekten auf isolierte Cardiozyten von Ratten. |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 11 männliche Patienten mit DCM, NYHA III-IV, LVEF < 30%, therapierefraktär auf medikamentöse Therapie, stabile Medikation über mehr als 3 Monaten vor Studienbeginn, Medikamente: ACE-Hemmer, Digitalis und Diuretika, Nitrate(n=13). 6 Patienten erhielten β -Blocker in gleich bleibender Dosierung wenigstens über die letzten 6 Monate. IA-Gruppe (n=11, Alter: 51.5 \pm 3.4 Jahre, mittlere Krankheitsdauer, 3.7 \pm 0.6 Jahre) Kontrollgruppe (n=9, Alter: 49.7 \pm 3.3 Jahre) Einschlusskriterien: CI \leq 2.5 L/min/m ² Ausschlusskriterien: Koronarangiografie zum Ausschluss KHK. Myocardbiopsien mit histologischer Untersuchung bei allen Studienpatienten zum Ausschluss einer Myokarditis entsprechend den Dallas-Kriterien. Anamnestisch: akute Infektionserkrankung, Krebserkrankung, chronischer Alkoholismus und Herzversagen anderer Genese. Anerkennung des Studienprotokolls durch die Ethikkommission der Charité, Berlin |
| Intervention | IA-Gruppe (n=11) täglich 1 IA über 3 aufeinander folgende Tage. Danach i.v.-Substitution von polyklonalem IgG 0,5g/kg. Ig-Extraktion mit Therasorb (Baxter, München). Verweis auf beschriebenes Verfahren in Felix 2000. Hämodynamische Kontrolle mit Swan-Ganz-Katheter vor IA und nach jeder IA. Messung der Ca ²⁺ -abhängigen Fluoreszenz und der Zelllänge isolierter Cardiozyten. |
| Vergleichsintervention | IA bei 500 ml Blut von gesunden männlichen ‚age-matched‘ Spender (n=9, 49.7 \pm 3.3 Jahre) |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | IgG- und β_1 -AABs-Plasmaspiegel, Hämodynamische Kontrollmessungen CI,SV,HR,(Swan-Ganz Katheter) 4 mal täglich: Initial (baseline), 1 Tag vor IA und nach jeder IA |
| Follow up | Nicht beschrieben |
| Drop Outs | Nicht beschrieben |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Alle Ergebnisse werden als Mittelwert mit Standardabweichung ausgegeben. Univariate post-hoc Analyse mit Mann-Whitney U und Wilcoxon-Test., Ergänzend Bonferroni-Holm und Pearson's Produkt-Moment-Korrelation. |
| Evidenzbewertung formal | III |
| Ergebnisse | Senkung des IgG Plasmaspiegel von 10.7 \pm 0.6 auf 2.4 \pm 0.1 g/l (Mittelwert \pm Std.Abweichung) und Steigerung des CI von 2.2 \pm 0.1 auf 2.7 \pm 0.2 L/min/m ² (p<0.01). |
| Fazit der Verfasser | Die Entfernung zirkulierender negativ inotroper kardialer Autoantikörper aus dem Plasma könne zu der frühen hämodynamischen Verbesserung bei Patienten mit DCM beitragen. Die Studiendaten ließen annehmen, das diese Antikörper keine Epiphenomen im Zusammenhang mit DCM darstellen, sondern eine funktionelle Rolle bei der DCM spielen. Die nur wenige Patienten umfassende Studie habe nicht zur Klärung der Frage, welcher spezifische Antikörper bei der kardialen Fehlfunktion beteiligt sei, beitragen können. Hierzu seien weitere Studien erforderlich. |

| | |
|--|---|
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Es handelt sich um eine Studie mit geringer Patientenzahl und ohne Nachbeobachtung. Untersuchungskollektiv und Interventionsbeschreibung stimmen mit denen aus Felix 2000 überein, jedoch wird eine andere Fragestellung thematisiert. Es wird nicht deutlich, ob die 9 Patienten der IA-Interventionsgruppe aus Felix et al. 2000 zum Teil in die vorliegenden Studie mit 11 Patienten integriert wurden (z.B. stimmen die Ausschlusskriterien nicht mit denen in Felix 2000 überein).</p> <p>Der Versuch der Autoren, eine Korrelation zwischen hämodynamischen Effekten und Einfluß des ‚Column eluent‘ auf Rattenzellen darzustellen, ist allenfalls geeignet eine Wirksamkeitshypothese zu generieren.</p> <p>Zur Wirksamkeitsbewertung ist der Einschätzung der Autoren zu folgen, dass in jedem Fall die Durchführung einer prospektiven, kontrollierten Studie mit Nachbeobachtung und größerer Patientenzahl notwendig ist.</p> |
|--|---|

32.24. Tinnitus, Hörsturz

Übersicht

| | |
|---|--|
| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
| | <u>Übersichtsarbeiten u. Primärstudien zu Tinnitus und Hörsturz</u> |
| verschickt zur 55. Sitzung | G. B. Hughes, M. A. Freedman, T. J. Haberkamp, and M. E. Guay. Sudden sensorineural hearing loss. Otolaryngol.Clin North Am 29 (3):393-405, 1996. |
| verschickt zur 55. Sitzung | P. Weinaug. Die Spontanremission beim Hörsturz. HNO 32:348-351, 1984. |
| verschickt zur 55. Sitzung | J. Strutz. Therapie des Hörsturzes durch selektive extrakorporale Fibrinogen-Apherese. Zwischenbericht zur Pilotstudie TKMR004.STD. 2001. |
| verschickt zur 55. Sitzung | M. Suckfüll, J. Thiery, C. Wimmer, K. Mees, and K. Schorn. Hypercholesterinämie und Hyperfibrinogenämie beim Hörsturz. Laryngorhinootologie 76 (8):453-457, 1997 |
| verschickt zur 55. Sitzung | M. Suckfüll, J. Thiery, K. Schorn, E. Kastenbauer, and D. Seidel. Clinical utility of LDL-apheresis in the treatment of sudden hearing loss: a prospective, randomized study. Acta Otolaryngol 119 (7):763-766, 1999. |
| verschickt zur 55. Sitzung | M. Suckfüll, C. Wimmer, B. Jager, K. Schorn, and J. Thiery. Heparin-induced extracorporeal low-density-lipoprotein precipitation (H.E.L.P.) to improve the recovery of hearing in patients with sudden idiopathic hearing loss. Eur Arch Otorhinolaryngol. 257 (2):59-61, 2000 |
| verschickt zur 55. Sitzung | M. Suckfüll. Heparin-Induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation apheresis: a new therapeutic concept in the treatment of sudden hearing loss. Ther Apher 5 (5):377-383, 2001. |
| verschickt zur 48, 50 u. 55. Sitzung | M. Suckfüll. Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.-LDL-Apherese) für die Behandlung des Hörsturzes [Abschlussbericht zur klinischen Prüfung Nr. BR-0049-BBM-MT-H-0204]. 2002. |
| verschickt zur 55. Sitzung | C. Walch, W. Anderhuber, and M. Walzl. Die H.E.L.P.-Therapie (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation) beim Hörsturz. Laryngorhinootologie 75 (11):641-645, 1996 |
| verschickt zur 57. Sitzung | M. Suckfüll. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. The Lancet, Vol. 360, December 7, 2002, 1811 - 1817 |
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| | keine |
| c) Gutachten und Stellungnahmen | |
| Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt: | |
| verschickt zur 46. Sitzung | Apherese-Forschungsinstitut, Köln |
| verschickt zur 46. Sitzung | Braun Melsungen AG |
| verschickt zur 46. Sitzung | BV Med, Berlin |
| verschickt zur 46. Sitzung | Deutsche Gesell für HNO Heilkunde sowie der BV der HNO Ärzte |
| verschickt zur 50. Sitzung | Ergänzende Stellungnahme Braun Melsungen vom 15.02.2002 |
| verschickt zur 55. Sitzung | MDK Hamburg. Gutachten: Anwendung der HELP-Therapie (heparininduzierte, extrakorporale LDL-Elimination) bei akutem Hörsturz. 2000 |

Kommentiertes Literaturverzeichnis Tinnitus/ Hörsturz

1. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. Plasma Removal with Return of Corpuscles (Plasmapheresis). *J Pharmacol Exp Ther* 1941; 5:625-641.
Kommentar: zur Plasmapherese (Methode)
2. Alexiou C, Arnold W, Fauser C, Schratzenstaller B, Gloddek B, Fuhrmann S et al. Sudden sensorineural hearing loss: does application of glucocorticoids make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 2001; 127(3):253-258.
Kommentar: Veröffentlichung zur Infusionstherapie mit Glukokortikoiden
3. Axelsson A, Lindgren F. Is there a relationship between hypercholesterolaemia and noise-induced hearing loss? *Acta Otolaryngol* 1985; 100(5-6):379-386.
Kommentar: Veröffentlichung zur Pathophysiologie
4. Bommer J. Biokompatibilität. In: Franz HE, editor. Blutreinigungsverfahren. Technik und Klinik. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1990: 98-113.
Kommentar: Methodisches
5. Braun B. Gebrauchsanweisung / Fachinformation H.E.L.P.-Apherese-Kit. 2002.
Ref Type: Generic
Kommentar: Gebrauchsanweisung
6. Brookes GB. Immune complex-associated deafness: preliminary communication. *J R Soc Med* 1985; 78(1):47-55.
Kommentar: Veröffentlichung zur Pathophysiologie
7. Browning GG, Gatehouse S, Lowe GD. Blood viscosity as a factor in sensorineural hearing impairment. *Lancet* 1986; 1(8473):121-123.
Kommentar: Veröffentlichung zur Pathophysiologie, rheologische Überlegungen
8. Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen. Hyperbare Sauerstofftherapie, Abschlussbericht des Bundesausschusses. 11-4-2000.
Ref Type: Generic
Kommentar: Abschlussbericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" zur Bewertung der HBO bei Tinnitus/Hörsturz
9. Burschka MA, Hassan HA, Reineke T, van Bebber L, Caird DM, Mosges R. Effect of treatment with Ginkgo biloba extract EGb 761 (oral) on unilateral idiopathic sudden hearing loss in a prospective randomized double-blind study of 106 outpatients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258(5):213-219.
Kommentar: Veröffentlichung zur Therapie mit Ginkgo-Präparaten
10. BVMed. Die Therapeutische Apherese - der Einsatz innovativer extrakorporaler Therapieverfahren. 2001.
Ref Type: Generic
Kommentar: Informationsblatt des BVMed
11. Byl F. Sudden hearing loss: eight years experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope* 1994; 94:647-662.
Kommentar: Epidemiologie und Prognostik des Hörsturzes
12. Ciuffetti G, Scardazza A, Serafini G, Lombardini R, Mannarino E, Simoncelli C. Whole-blood filterability in sudden deafness. *Laryngoscope* 1991; 101(1 Pt 1):65-67.
Kommentar: n=16, Untersuchungen zum Zusammenhang Rheologie und Hörsturz
13. De Kleyn A. Sudden complete or partial loss of function of the octavus system in apparently normal persons. *Acta Otolaryngol* 1944; 32:407-429.
Kommentar: Medizingeschichtliche Veröffentlichung
14. Deutsche Tinnitus Liga e.V. Tinnitus Info. 2000.
Ref Type: Generic
Kommentar: Informationsblatt der Selbsthilfegruppe
15. DG HNO Kopf- und Hals Chirurgie. Leitlinie Hörsturz. AWMF-Leitlinienregister Nr. 017/010 Online-Dokument. 2001.
Ref Type: Generic
Kommentar: Leitlinie der Fachgesellschaft
16. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987; 316(6):297-303.
Kommentar: Veröffentlichung zur Therapie des Kutanen T-Zell Lymphoms

17. Eisenhauer T, Armstrong VW, Wieland H, Fuchs C, Nebendahl K, Scheler F et al. Selective continuous elimination of low density lipoproteins (LDL) by heparin precipitation: first clinical application. *ASAIO Trans* 1986; 32(1):104-107.
Kommentar: Übersichtsartikel und Einzelfallberichte (n=3)
18. Eisenman D, Arts A. Effectiveness of Treatment for Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 2000; 126(9):1161 f.
Kommentar: Übersichtsartikel
19. Fessenden JD, Coling DE, Schacht J. Detection and characterization of nitric oxide synthase in the mammalian cochlea. *Brain Res* 1994; 668(1-2):9-15.
Kommentar: Experimentelle Arbeit
20. Fettermann B, Saunders E, Luxford W. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otolaryngol* 1996; 17:529-536.
Kommentar: retrospektive Untersuchung von 837 Patientenakten hinsichtlich Prognostik und Therapie
21. Friedrich G, Ott E. Prospektive randomisierte Studie zum Wirkungsvergleich zwischen 10% HES 200/0.5 und 6% HES 200/0.5 bei Hörsturzpatienten. *Laryngorhinootologie* 1991; 70(12):670-674.
Kommentar: Veröffentlichung zum Vergleich verschiedener Infusionskonzentrationen
22. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90(4):2126-2146.
Kommentar: Übersichtsarbeit zum Myokardinfarkt
23. Gates GA, Cobb JL, D'Agostino RB, Wolf PA. The relation of hearing in the elderly to the presence of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119(2):156-161.
Kommentar: Arbeit zur Pathophysiologie des Hörsturzes
24. Goldwin B, Khan MJ, Shivapuja B, Seidman MD, Quirk WS. Sarthran preserves cochlear microcirculation and reduces temporary threshold shifts after noise exposure. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118(5):576-583.
Kommentar: Veröffentlichung zur Pathophysiologie
25. Haas A, Walzl M, Eckhardt M, Walzl B, Faulborn J, Feigl B. Influence of a single HELP application on hemorheology and retinal hemodynamics. *Ophthalmologica* 1996; 210(3):171-174.
Kommentar: n=10, Untersuchung zum Einfluss des HELP-Verfahrens auf Patienten mit Retina-Erkrankungen
26. Haberkamp TJ, Tanyeri HM. Management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 1999; 20(5):587-592.
Kommentar: Literaturreview von 1966 bis 1999
27. Hagen R. [Fibrinolytic therapy in sudden deafness with recombinant tissue-type plasminogen activator. Hemorheologic and therapeutic effects]. *Laryngorhinootologie* 1991; 70(7):353-358.
Kommentar: n=12, Untersuchung zur fibrinolytische Therapie
28. Hoffmann F, Beck C, Schutz A, Offermann P. Ginkgoextrakt EGb 761 (Tebonin)/HAES versus Naftidrofuryl (Dusodril)/HAES. Eine randomisierte Studie zur Hörsturztherapie. *Laryngorhinootologie* 1994; 73(3):149-152.
Kommentar: Veröffentlichung zu verschiedenen Infusionstherapien
29. Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, Guay ME. Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29(3):393-405.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur Epidemiologie des Hörsturzes
30. Incandela L, Cesarone MR, Belcaro G, De Sanctis MT, Nicolaidis AN, Griffin M et al. Treatment of vascular inner ear disease with pentoxifylline: a 4-week, controlled, randomized trial. *Angiology* 2002; 53 Suppl 1:S19-S22.
Kommentar: Studie zur Infusionstherapie
31. Jaeger BR. Evidence for maximal treatment of atherosclerosis: drastic reduction of cholesterol and fibrinogen restores vascular homeostasis. *Ther Apher* 2001; 5(3):207-211.
Kommentar: Übersichtsarbeit (LDL-Apherese)
32. John S, Schlaich M, Langenfeld M, Weihprecht H, Schmitz G, Weidinger G et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation* 1998; 98(3):211-216.
Kommentar: n=29, RCT medikamentöse LDL-Senkung vs. Placebo
33. Kambic HE, Nose Y. Historical perspective on plasmapheresis [see comments]. *Ther Apher* 1997; 1(1):83-108.
Kommentar: historischer Übersichtsartikel (Zitate aus 1914)

34. Kanzaki J. Diagnostic criteria for acute profound deafness. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994; 514:7-8.
Kommentar: Diagnostik von Hörstörungen
35. Karlsmose B, Pedersen HB, Lauritzen T, Parving A. Audiometry in general practice: validation of a pragmatic pure-tone audiometry method. *Scand Audiol* 1998; 27(3):137-142.
Kommentar: Diagnostik von Hörstörungen
36. Klemm E, Altmann E, Lange O. [Rheologic problems of microcirculation and consequences of drug therapy for sudden deafness]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1983; 62(2):62-64.
Kommentar: Pathophysiologie
37. Klemm E, Schaarschmidt W. Epidemiologische Erhebungen zu Hörsturz. *HNO-Praxis* 1989;295-299.
Kommentar: Epidemiologie
38. Klingel R, Fassbender C, Fassbender T, Erdtracht B, Berrouscho J. Rheopheresis: rheologic, functional, and structural aspects. *Ther Apher* 2000; 4 (5):348-357.
Kommentar: Übersichtsarbeit
39. Kronenberg J, Almagor M, Bendet E, Kushnir D. Vasoactive therapy versus placebo in the treatment of sudden hearing loss: a double-blind clinical study. *Laryngoscope* 1992; 102(1):65-68.
Kommentar: n=27, Untersuchung Infusionstherapie vs Plazebo
40. Kubo T, Matsunaga T, Asai H, Kawamoto K, Kusakari J, Nomura Y et al. Efficacy of defibrinogenation and steroid therapies on sudden deafness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114(6):649-652.
Kommentar: konservative Therapie
41. Lalanne MC, Doutremepuich C, Boj F, Traissac L, Quichaud F. Some hemostatic and hemorheological disorders in auditory and vestibular im pairments. *Thromb Res* 1992; 66(6):787-791.
Kommentar: Übersichtsartikel
42. Laukli E, Fjermedal O. Reproducibility of hearing threshold measurements. Supplementary data on bone-conduction and speech audiometry. *Scand Audiol* 1990; 19(3):187-190.
Kommentar: Diagnostik von Hörstörungen
43. Lehnhardt E. Die akute Innenohrschwerhörigkeit. *HNO* 1991; 39(10):378-385.
Kommentar: Pathophysiologie
44. Luetje CM. Theoretical and practical implications for plasmapheresis in autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 1989; 99(11):1137-1146.
Kommentar: n=8, Plasmapherese bei Innenohrerkrankungen
45. Luetje CM, Berliner KI. Plasmapheresis in autoimmune inner ear disease: long-term follow-up. *Am J Otol* 1997; 18(5):572-576.
Kommentar: Fallserie: Plasmapherese bei Innenohrerkrankungen (n=16)
46. Marshall CP, Pearson FC, Sagona MA, Lee W, Wathen RL , Ward RA et al. Reactions during hemodialysis caused by allergy to ethylene oxide gas sterilization. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75(5):563-567.
Kommentar: Nebenwirkung (n=25)
47. Mattox D, Simmons F. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Rhinol Laryngol* 1977; 86:463-480.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
48. MDK Hamburg. Gutachten: Anwendung der HELP-Therapie (heparininduzierte, extrakorporale LDL-Elimination) bei akutem Hörsturz. 6-1-2000.
Ref Type: Generic
Kommentar: MDK-Gutachten
49. Michel O, Matthias R. Plazebokontrollierte Doppelblindstudie zur Horsturzbehandlung mit einem stabilen Prostacyclinanalog. *Laryngorhinootologie* 1991; 70(5):255-259.
Kommentar: Wirksamkeitsstudie: Taprosten-Therapie zur Hörsturzbehandlung (n=22)
50. Michel O. Der Hörsturz. Thieme Verlag Stuttgart, 1994.
Kommentar: Übersicht im Lehrbuch
51. Moll D, Mellwig KP, Schmidt HK, Brinkmann T, Kleesiek K, Horstkotte D. Influence of single LDL apheresis on the adhesion molecules ICAM, VCAM-1 and P-Selectin. *Eur Heart J* 2000; S:135.
Kommentar: Experimentelle Untersuchung
52. Moriarty PM, Gibson CA, Shih J, Matias MS. C-reactive protein and other markers of inflammation among patients undergoing HELP LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2001; 158(2):495-498.
Kommentar: Studie zu Auswirkungen der HELP-Apherese bei FH auf den CRP-Spiegel
53. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1984; 94(5 Pt 1):664-666.
Kommentar: Steroide zur Hörsturztherapie

54. Murai K, Tsuiki T, Shishido K, Hori A. Clinical study of sudden deafness with special reference to onset. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988; 456:15-20.
Kommentar: Pathophysiologie
55. Nguyen TV, Brownell WE. Contribution of membrane cholesterol to outer hair cell lateral wall stiffness. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119(1):14-20.
Kommentar: Pathophysiologie
56. Ohinata Y, Makimoto K, Kawakami M, Haginomori S, Araki M, Takahashi H. Blood viscosity and plasma viscosity in patients with sudden deafness. *Acta Otolaryngol* 1994; 114(6):601-607.
Kommentar: (n=51), Pathophysiologie
57. Osterkorn D, MWI Medizinisches Wirtschaftsinstitut GmbH München. Stellungnahme zur Wirtschaftlichkeit bei der klinischen Prüfung "Wirksamkeit der H.E.L.P.-Apherese für die Behandlung des Hörsturzes". 2002. Ref Type: Generic
Kommentar: Beantwortung des Fragenkataloges des Bundesausschusses durch privates Unternehmen
58. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102(18):2165-2168.
Kommentar: Pathophysiologie
59. Preyer S, Baisch A, Bless D, Gummer AW. Distortion product otoacoustic emissions in human hypercholesterolemia. *Hear Res* 2001; 152(1-2):139-151.
Kommentar: Pathophysiologie
60. Probst R, Tschopp K, Ludin E, Kellerhals B, Podvinec M, Pfaltz CR. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol* 1992; 112(3):435-443.
Kommentar: Infusionstherapien im Vergleich zur Hörsturzbehandlung
61. Pruszewicz A, Kruk ZA, Szyfter W, Smolinska K. Lipid levels in patients with sudden deafness of unknown aetiology. *Audiology* 1983; 22(1):63-72.
Kommentar: Pathophysiologie
62. Pulawski E, Mellwig KP, Schmidt HK, Brinkmann T, Horstkotte D. Influence of a single treatment of LDL-apheresis (HELP treatment) upon the serum level of the adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and P-selectin. 1900. Ref Type: Generic
Kommentar: Experimentelle Studie
63. Roland JT. Autoimmune inner ear disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2(2):171-174.
Kommentar: Pathophysiologie
64. Saeki N, Kitahara M. Assessment of prognosis in sudden deafness. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994; 510:56-61.
Kommentar: Übersichtsartikel
65. Schuff-Werner P, Schutz E, Seyde WC, Eisenhauer T, Janning G, Armstrong VW et al. Improved haemorrhology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Eur J Clin Invest* 1989; 19(1):30-37.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie bei LDL-Apherese (n=10)
66. Schuff-Werner P. Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.). In: Schwandt P, Richter W, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Stoffwechselstörungen*. 1989: 538-551.
Kommentar: Übersichtsartikel
67. Schuff-Werner P. Untersuchungen zur hämorrheologischen Wirksamkeit der LDL-Apherese. *Melsungen* ISBN 3-921958-86-5. Bibliomed Medizinische Verlagsgesellschaft, Melsungen ISBN 3-921958-86-5, 1993.
Kommentar: Übersichtsartikel
68. Schuff-Werner P. Extracorporeal hemorrheotherapy with selective plasma protein elimination. *Jpn J Apheresis* 1997; 16:25-30.
Kommentar: Übersichtsartikel
69. Schuff-Werner P, Holdt B. Selective hemapheresis, an effective new approach in the therapeutic management of disorders associated with rheological impairment: mode of action and possible clinical indications. *Artif Organs* 2002; 26(2):117-123.
Kommentar: Review: selektive Hämopherese im Vergleich
70. Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N, Sawada T, Matsueda K, Munakata A et al. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. *J Clin Apheresis* 2001; 16(1):1-9.
Kommentar: Multicenterstudie: Behandlung der Colitis ulcerosa mit Apherese

71. Silva M, Bareford D. Sudden onset bilateral deafness during therapeutic leukapheresis. *J Clin Apheresis* 1993; 8(3):153.
Kommentar: Leukopherese
72. Stadler RW, Ibrahim SF, Lees RS. Peripheral vasoactivity in familial hypercholesterolemic subjects treated with heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Atherosclerosis* 1997; 128(2):241-249.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese
73. Stokroos RJ, Albers FW, Tenvergert EM. Antiviral treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Acta Otolaryngol* 1998; 118 (4):488-495.
Kommentar: RTC: antivirale Therapie (Aciclovir) zur Behandlung des Hörsturzes (n=44)
74. Strutz J. Therapie des Hörsturzes durch selektive extrakorporale Fibrinogen-Apherese. Zwischenbericht zur Pilotstudie TKMR004.STD. 30-1-2001.
Ref Type: Generic
Kommentar: siehe Einzelauswertung
75. Suckfüll M, Thiery J, Wimmer C, Mees K, Schorn K. Hypercholesterinämie und Hyperfibrinogenämie beim Hörsturz. *Laryngorhinootologie* 1997; 76(8):453-457.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
76. Suckfüll M, Thiery J, Wimmer C, Jäger B, Schorn K, Seidel D et al. Heparin-induced Extracorporeal LDL-Precipitation (H.E.L.P.) Improves the Recovery of Hearing in Patients Suffering from Sudden Idiopathic Hearing Loss. XVI World Congress of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 1997: 1121-1125.
Kommentar: n=23 zur Pathogenese des Hörsturzes, n=7 H.E.L.P. Apherese
77. Suckfüll M, Thiery J, Schorn K, Kastenbauer E, Seidel D. Clinical utility of LDL-apheresis in the treatment of sudden hearing loss: a prospective, randomized study. *Acta Otolaryngol* 1999; 119(7):763-766.
Kommentar: RCT zu HELP bei Hörsturz; H.E.L.P. vs. Standard-Behandlung mit Prednisolon, Dextran und Pentoxifyllin, siehe Einzelauswertung
78. Suckfüll M, B Braun Melsungen AG. Prüfplan und Prüfbogen zur klinischen Prüfung: Wirksamkeit der H.E.L.P.-Apherese für die Behandlung des Hörsturzes. 1-11-1999.
Ref Type: Generic
Kommentar: Prüfplan
79. Suckfüll M, Wimmer C, Jager B, Schorn K, Thiery J. Heparin-induced extracorporeal low-density-lipoprotein precipitation (H.E.L.P.) to improve the recovery of hearing in patients with sudden idiopathic hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257(2):59-61.
Kommentar: Fallserie (n=7), siehe Einzelauswertung
80. 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(5):377-383.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
81. Suckfüll M, et al. Fibrinogen/LDL-Apheresis in the Treatment of Sudden Hearing Loss: A Prospective, Randomized Multicenter Trial. 2001.
Ref Type: Generic
Kommentar: n=53, HELP-Apherese bei akutem Hörsturz
82. Suckfüll M. Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.-LDL-Apherese) für die Behandlung des Hörsturzes [Abschlussbericht zur klinischen Prüfung Nr. BR-0049-BBM-MT-H-0204]. 8-2-2002.
Ref Type: Generic
Kommentar: Abschlussbericht zur klinischen Prüfung, siehe Einzelauswertung
83. Suckfüll M.. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. *The Lancet*, Vol. 360, December 7, 2002, 1811 – 1817
Kommentar: siehe Einzelauswertung zu Nummer 82
84. Suckfüll M, Wimmer C, Reichel O, Mees K, Schorn K. Hyperfibrinogenemia as a risk factor for sudden hearing loss. *Otol Neurotol* 2002; 23(3):309-311.
Kommentar: Pathogenese
85. Sueoka A. Present status of apheresis technologies: Part 2. Membrane plasma fractionator [editorial]. *Ther Apher* 1997; 1(2):135-146.
Kommentar: Grundlagen: Apherese Techniken
86. Sueoka A. Present status of apheresis technologies: Part 1. Membrane plasma separator [editorial]. *Ther Apher* 1997; 1(1):42-48.
Kommentar: Grundlagen: Apherese Techniken
87. Sueoka A. Present status of apheresis technologies, Part 3: Adsorbent. *Ther Apher* 1997; 1(3):271-283.
Kommentar: Grundlagen: Apherese Techniken

88. Susca M. Heparin-Induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation futura, a new modification of HELP apheresis: technique and first clinical results. *Ther Apher* 2001; 5(5):387-393.
Kommentar: n=35, HELP-Apherese
89. Thiery J, Seidel D. Safety and effectiveness of long-term LDL-apheresis in patients at high risk. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9(6):521-526.
Kommentar: Übersichtsarbeit
90. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(9):2094-2099.
Kommentar: Pathophysiologie
91. Tracy RP. Inflammation markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10(5):435-441.
Kommentar: Pathophysiologie
92. Walch C, Anderhuber W, Walzl M. Die H.E.L.P.-Therapie (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation) beim Hörsturz. *Laryngorhinootologie* 1996; 75(11):641-645.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
93. Weinaug P. Die Spontanremission beim Hörsturz. *HNO* 1984; 32:348-351.
Kommentar: Veröffentlichung zur Prognostik des Hörsturzes
94. Wilhelm HJ, Jung F, Kiesewetter H, Recktenwald C. On haemodilution therapy for patients with sudden loss of hearing: clinical and rheological results. *Klin Wochenschr* 1986; 64(20):1058-1061.
Kommentar: Übersichtsartikel
95. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol* 1980; 106(12):772-776.
Kommentar: Veröffentlichung zur Infusionstherapie mit Glukokortikoiden
96. Wolbink GJ, Brouwer MC, Buysmann S, ten Berge IJ, Hack CE. CRP-mediated activation of complement in vivo: assessment by measuring circulating complement-C-reactive protein complexes. *J Immunol* 1996; 157(1):473-479.
Kommentar: Pathophysiologie
97. Zeiher AM, Drexler H, Saubier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* 1993; 92(2):652-662.
Kommentar: Pathogenese

Einzelauswertungen

| | |
|---|--|
| Titel der Studie | Therapie des Hörsturzes durch selektive extrakorporale Fibrinogen-Apherese (Zwischenbericht zur Pilotstudie) Uni Regensburg, Prof. Strutz , November 2001 |
| Studientyp nach Durchsicht | Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe |
| Fragestellung / Indikation | Effekt der selektiven Fibrinogen-Adsorption auf das Hörvermögen von Hörsturz-Patienten |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 19 Patienten - Differenz zwischen gesundem und krankem Ohr mind. 20 dB bei wohl einer Frequenz - Akutereignis nicht länger als 72 Std. zurückliegend - Fibrinogen-Konzentration im Plasma mind. 250 mg/dl |
| Intervention | 1 – 3 Fibrinogen-Adsorptionen pro Patient im Abstand von 2 Tagen, insgesamt 38 Behandlungen an 19 Patienten |
| Vergleichsintervention | keine – Vergleich zu Literaturangaben zur Spontanremissionsrate und zur Infusionstherapie vorgesehen. |
| Verblindung | keine |
| Randomisation | keine |
| Outcomes | Direkt nach letzter Apherese 57,9 % Vollremission, 100 % Teilremission |
| Follow up | Nach 3 Monaten Vollremission bei 80 % und Teilremission bei 100 % |
| Drop Outs | - |
| Intention-To-Treat-Analyse | - |
| Statistische Auswertung | nicht nachvollziehbar (keine audiometrischen Ergebnisse in dB) |
| Vorschlag zur Evidenz-Bewertung | IIc |
| Ergebnisse | Durch ein- bis dreimalige Fibrinogen-Adsorption konnte das durchschnittliche Fibrinogen von 308 mg/dl direkt nach der Apherese auf 102 mg/dl gesenkt werden, nach der zweiten Apherese auf 86 mg/dl und nach der dritten Apherese auf 84 mg/dl. Die tonaudiometrisch gemessene Verbesserung im Vergleich zum gesunden Ohr ergab direkt nach den Apheresen eine Vollremissionsrate von 57,9 % und Teilremissionen von 100 %, zwei Wochen nach Beendigung der Apherese - Vollremissionen von 66,7 % und Teilremissionen von 100 %, 4 Wochen nach Beendigung der Apharesen - Vollremissionen von 82,4 % und Teilremissionen von 100 % und drei Monate nach Beendigung der Apherese - Vollremissionen von 80 % und Teilremissionen von 100 %. |
| Fazit der Verfasser | Die Verfasser der Studie halten die selektive Fibrinogen-Absenkung für eine äußerst effektive Therapie zur Behandlung des Hörsturzes. Die dokumentierten Ergebnisse zeigten eine deutliche Verbesserung der Daten gegenüber den aus der Literatur bekannten Daten zur Standardtherapie und zu Spontanremissionen beim Hörsturz. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Es handelt sich um eine sehr kleine Population von 19 Patienten. Es existiert keine Kontrollgruppe. Eine Vollremissionsrate von ca. 58 % |

| | |
|--|---|
| | <p>direkt nach der letzten Aphaese (also ca. 5-8 Tage nach Eintritt des Hörsturzes) liegt im Rahmen der Spontanremissionsraten, die in der Literatur veröffentlicht sind (50 bis 70 %). Die Vollremissionsrate von 80 % nach drei Monaten wäre nur dann ein Indiz bezüglich einer potentiellen Wirksamkeit, wenn die Daten mit den Daten einer geeigneten Kontrollgruppe verglichen würden. Die Ergebnisse sind zudem nicht durch audiometrische Ergebnisse unterlegt. So ist zum Beispiel nicht auszuschließen, dass es sich überwiegend um Probanden mit einer leichten Hörminderung gehandelt hat, die per se eine bessere Prognose auf Spontanremission haben. Zudem ist bei einem Durchschnittsalter von 41 Jahren davon auszugehen, dass auch diese Altersverteilung für eine per se gute Prognose spricht.</p> <p>Fazit:</p> <p>Ohne eine kontrollierte und randomisierte Studie mit einer ausreichend großen Probandenzahl ist eine spezifische Wirksamkeit der selektiven Fibrinogen-Apherese bei Patienten mit akutem Hörsturz und Ausgangsfibrinogen von mehr als 250 mg/dl lediglich hypothetisch.</p> |
|--|---|

| | |
|---|---|
| Titel der Studie | Hypercholesterinämie und Hyperfibrinogenämie beim Hörsturz M. Suckfüll et al. Laryngo-Rhino-Otol 76 (1997): 453 – 457 |
| Studientyp nach Durchsicht | Vermischung einer Fall-Kontroll-Studie mit einer Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe |
| Fragestellung / Indikation | Konzentration von Cholesterin, Fibrinogen sowie Erythrozytenaggregation und Plasmaviskosität von 23 Patienten mit Hörsturz oder akutem einseitigen Schub einer chronisch progredienten Innenohrschwerhörigkeit (IOS) und ohne Tinnitus gegen 23 Normalpersonen. Von diesen 23 Hörsturzpatienten wurden sieben mit hohen Plasmacholesterin- und/oder Plasmafibrinogenwerten ausgewählt für eine H.E.L.P.-Therapie. 2 der Patienten waren im Vorfeld schon mit einer Infusionstherapie nach Stennert behandelt worden. |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | Patienten mit akuter einseitiger IOS oder akutem Schub einer chronisch progredienten IOS, sonstige Ursachen für IOS wurden ausgeschlossen. Andere Ein- und Ausschlusskriterien sind nicht angegeben. |
| Intervention | H.E.L.P.-Therapie 1-14 Tage lang |
| Vergleichsintervention | keine |
| Verblindung | keine |
| Randomisation | keine |
| Outcomes | Signifikant höhere Fibrinogen- und Cholesterinwerte im Plasma von Hörsturzpatienten im Vergleich zur normalhörigen Kontrollgruppe, ebenfalls signifikant höhere Plasmaviskosität und Erythrozytenaggregation. Die sieben mit der H.E.L.P.-Therapie versorgten Patienten zeigten in vier Fällen eine Vollremission, in zwei Fällen eine Teilremission und in einem Fall ein Therapieversagen. |
| Follow up | nach einem Monat |
| Drop Outs | keine |
| Intention-To-Treat-Analyse | - |
| Statistische Auswertung | Gemittelte Veränderungen in der Reintonaudiometrie in den jeweils individuell betroffenen Frequenzen. |
| Vorschlag zur Evidenz-Bewertung | III |
| Ergebnisse | - |
| Fazit der Verfasser | Bei sechs von sieben Patienten sei es zu einer deutlichen Hörverbesserung nach einer H.E.L.P.-Apherese gekommen. Es wird vermutet, dass die drastische Absenkung von Plasmacholesterin und Fibrinogen-Konzentration zu diesen positiven Veränderungen geführt hat. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Lediglich sieben behandelte Patienten ohne Kontrollgruppe. Wenn der Erfolg ausschließlich an einer Vollremission festgemacht wird, liegt die Remissionsquote bei diesen sieben Patienten unter 60%. Damit liegt sie im Bereich der üblichen publizierten Spontanremissionsquoten. |

| | |
|-----------------------------------|---|
| Titel der Studie | Clinical Utility of LDL-apheresis in the Treatment of Sudden Hearing Loss: a Prospective, Randomized Study Suckfüll M. et al. Acta Otolaryngol (1999) 119: 763 – 766 |
| Studientyp nach Durchsicht | Siehe Suckfüll M. et al Therapeutic Apheresis 2001 (5) 377 – 383 Identische Probandengruppe, identische Ergebnisse. |

| | |
|---|---|
| Titel der Studie | Heparin-induced extracorporeal low-density-lipoprotein precipitation (H.E.L.P.) improve the recovery of hearing in patients with sudden idiopathic hearing loss M. Suckfüll et al. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000: 59 - 61 |
| Studientyp nach Durchsicht | Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe |
| Fragestellung / Indikation | Bei 7 Hörsturzpatienten (oder mit akutem Schub einer chron. progred. IOS) mit hohen Plasmacholesterin und/oder Plasmafibrinogenkonzentrationen wurde eine H.E.L.P.-Therapie durchgeführt. |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | Das Kollektiv von 7 Patienten wurde von Suckfüll bereits 1997 publiziert in Laryngo Rhino Otol (1997): 453 - 457 |
| Intervention | H.E.L.P.-Apherese |
| Vergleichsintervention | keine |
| Verblindung | keine |
| Randomisation | keine |
| Outcomes | Die sieben mit der H.E.L.P.-Therapie versorgten Patienten zeigten in vier Fällen eine Vollremission, in zwei Fällen eine Teilremission und in einem Fall ein Therapieversagen. Als Vollremission galt eine Verbesserung des Hörverlustes um mehr als 60 % im Vergleich zum Ausgangswert. |
| Follow up | - |
| Drop Outs | - |
| Intention-To-Treat-Analyse | - |
| Statistische Auswertung | Gemittelte Veränderungen in der Reintonaudiometrie in den jeweils individuell betroffenen Frequenzen. |
| Vorschlag zur Evidenz-Bewertung | III |
| Ergebnisse | - |
| Fazit der Verfasser | Bei sechs von sieben Patienten sei es zu einer deutlichen Hörverbesserung nach einer H.E.L.P.-Apherese gekommen. Es wird vermutet, dass die drastische Absenkung von Plasmacholesterin und Fibrinogen-Konzentration zu diesen positiven Veränderungen geführt hat. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Es wurden sieben Patienten mit Hörsturz mit H.E.L.P. behandelt. Es handelt sich um das gleiche Kollektiv, das auch in der Arbeit „Hypercholesterinämie und Hyperfibrinogenämie beim Hörsturz“ bereits publiziert wurde. |

| | |
|---|--|
| Titel der Studie | Heparin-Induced Extracorporeal Low-Density Lipoprotein Precipitation Apheresis: A New Therapeutic Concept in the Treatment of Sudden Hearing Loss Suckfüll M. Therapeutic Apheresis 2001 (5): 377 - 383 |
| Studientyp nach Durchsicht | Interventionsstudie ohne klare Angaben zur Randomisation |
| Fragestellung / Indikation | Verbesserung des Hörvermögens bei Hörsturzpatienten durch H.E.L.P.-Apherese im Vergleich zur Standardtherapie |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | 20 Patienten H.E.L.P.-Apherese (2 Drop-Outs), 10 Patienten Standardtherapie (2 Drop-Outs). Eingangskriterien 15 dB mittlerer Hörverlust in 8 Frequenzen zwischen 125 und 8.000 Hz, Ausschlusskriterien waren bekannte Ursache der akuten Hörminderung sowie diverse Komorbiditäten |
| Intervention | H.E.L.P.-Apherese einmalig über 1,5 bis 2 Stunden für 3.000 ml Plasma / Von 18 Patienten wurden 8 wegen schlechter Audio-Ergebnisse nach 24 h zusätzlich einer Standard-Therapie unterzogen. |
| Vergleichsintervention | Standardtherapie mit 500 ml Dextran (MW 40.000; 10%), 400 mg Pentoxifyllin und 250 mg Prednisolon in absteigender Dosierung über zehn Tage. Die Patienten waren hospitalisiert. |
| Verblindung | Keine konkreten Angaben (Audiometristen wohl verblindet) |
| Randomisation | Ja (2:1); Prozedur nicht nachvollziehbar |
| Outcomes | Verbesserung Tonschwellen- und Sprachaudiometrie |
| Follow up | Nach sechs Wochen |
| Drop Outs | In der H.E.L.P.-Gruppe versagte ein Proband die Zustimmung, bei einem scheitert die H.E.L.P. an Venenproblemen. In der Kontrollgruppe kam es bei einem Patienten am ersten Tag zu einer schwerwiegenden allergischen Reaktion, die zum Therapieabbruch führte. Bei einem Zweiten entwickelte sich eine akute Pankreatitis unter der Standardtherapie, so dass diese am 6. Tag abgebrochen werden musste. |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Nach 24 Stunden und 6 Wochen wurden Tonschwellen- und Sprachaudiometrie durchgeführt. Die gemessenen Verbesserungen in dB wurden gemittelt. |
| Vorschlag zur Evidenz-Bewertung | II a |
| Ergebnisse | Nach 24 Stunden zeigten die H.E.L.P.-Patienten eine Verbesserung in der Tonschwellenaudiometrie von im Mittel 10,4 dB, die Kontrollgruppe um 5,8 dB, nach 6 Wochen fand sich in der H.E.L.P.-Gruppe eine Verbesserung in der Tonschwellenaudiometrie von 26,4 dB, in der Kontrollgruppe von 16,8 dB. Das vorgegebene Signifikanzniveau ($p < 0,05$) wurde nicht erreicht ($p = 0,098$). |
| Fazit der Verfasser | Die Verfasser halten die H.E.L.P.-Therapie für eine neue und effiziente Therapiemethode zur Behandlung des Hörsturzes. |

| | |
|--|--|
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Kleine Verum-Gruppe (18), kleine Kontrollgruppe (8). Nicht nachvollziehbare Randomisation. Keine Strukturgleichheit gegeben, da in der Verum-Gruppe zusätzlich 8 Patienten eine Standardtherapie erhielten.</p> <p>Weder für die Verbesserung in den tonschwellenaudiometrischen Ergebnissen, noch in den sprachaudiometrischen Ergebnissen wurde das vorgegebene Signifikanzniveau erreicht.</p> |
|--|--|

| | |
|---|---|
| Titel der Studie | Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.-LDL-Apherese) für die Behandlung des Hörsturzes Abschlussbericht zur klinischen Prüfung Suckfüll M. 2002 <i>Anm.: Der o.g. Abschlußbericht wurde dem Ausschuss vor der Veröffentlichung zur Verfügung gestellt und war Grundlage für die Einzelauswertung. Die englischsprachige Veröffentlichung erfolgte unter dem Titel:</i> Suckfüll M. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. The Lancet, Vol. 360, December 7, 2002, 1811 - 1817 |
| Studientyp nach Durchsicht | Es handelt sich um eine kontrollierte randomisierte klinische Multicenter-Studie |
| Fragestellung / Indikation | Wirksamkeit der H.E.L.P.-Apherese bei Hörsturz |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | Nach Angaben des Autors wurden für die Studie insgesamt 201 Patienten rekrutiert. Nach Randomisierung sind 174 Patienten für die Studie vorhanden, im Studienverlauf werden exakt 159 Patienten nach dem Studienplan behandelt. Einschlusskriterien: einseitiger idiopathischer Hörsturz, mittlerer Hörverlust größer als 15 dB in mindestens 3 Frequenzen, Therapiebeginn innerhalb von 7 Tagen nach Eintreten des Hörverlustes. Ansonsten umfassende Ausschlusskriterien. |
| Intervention | Einmalige H.E.L.P.-Apherese mit 42 ml Plasma pro kg Körpergewicht spätestens am 7. Tag nach Erkrankungseintritt. |
| Vergleichsintervention | 500 ml HAES 6 % und 250 mg Prednisolon (um 25 mg pro Tag in absteigender Dosierung) i. v., 1 x 400 mg Trental oral und 1 Tablette BVK Roche plus C |
| Verblindung | Offensichtlich wurden lediglich die Untersucher bezüglich der audiometrischen Untersuchungen verblindet. |
| Randomisation | Ja. Externe Randomisierung im Verhältnis 2 (H.E.L.P.-Apherese) : 1 (Standardtherapie) per Randomliste. |
| Outcomes | a) Reintonaudiogramm 48 Std. und 6 Wochen nach HELP b) Sprachaudiogramm c) Tinnitusbestimmung über Verdeckbarkeit |
| Follow up | Kontrolluntersuchungen wurden 48 Stunden nach Beginn der Therapie sowie 6 Wochen nach Abschluss der Therapie durchgeführt. |
| Drop Outs | Insgesamt 42 Drop Outs, dabei ist in den meisten Fällen vor Therapiebeginn eine Spontanremission eingetreten, oder es liegen Ausschlusskriterien vor bzw. die Einschlusskriterien bezüglich des Hörverlustes oder des Zeitabstandes zum Hörsturz sind nicht gegeben. |
| Intention-To-Treat-Analyse | 2 Tage nach Behandlung 172 ITT-Patienten bzw. 170 nach Protokoll geführte Patienten. Nach 6 Wochen 167 ITT-Patienten bzw. 163 nach Protokoll behandelte und ausgewertete Patienten. |
| Statistische Auswertung | Grundlage sind das Tonschwellenaudiogramm und das Sprachaudiogramm nach dem Freiburger Sprachtest. Als Hörverlust für Sprache ist definiert: der Pegel des 50-%igen Zahlenverstehens bezogen auf das normale Zahlenverstehen. Im Tonschwellenaudiogramm wurde für 7 Frequenzen zwischen 125 Hz und 8.000 Hz der Hörverlust gemittelt. |

| | |
|--|--|
| Vorschlag zur Evidenz-Bewertung | I |
| Ergebnisse | <p>Mittlere Verbesserung im Tonschwellenaudiogramm in der H.E.L.P.-Apheresegruppe bei 50,25 % 2 Tage nach der Therapie, die Kontrollgruppe zeigt eine Verbesserung von 42,58 %. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde verfehlt.</p> <p>6 Wochen nach Therapiebeginn ist die Hörverbesserung im Mittel bei 67,39 % in der Verum-Gruppe und bei 61,77 % in der Kontrollgruppe.</p> <p>Zwei Tage nach Therapiebeginn liegt die 50-%ige Verständlichkeit von Zahlwörtern bei der H.E.L.P.-Apherese-gruppe bei 21,56 dB (Ausgangswert 34,07 dB) und in der Kontrollgruppe bei 29,26 dB (Ausgangswert 36,07 dB). Für die Differenz wird ein Signifikanzniveau von $p = 0,037$ errechnet. Nach 6 Wochen liegt das Sprachverständnis in der H.E.L.P-Gruppe bei 13,61 dB und in der Kontrollgruppe bei 20,81 dB. Das definierte Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wird verfehlt.</p> <p>Das primäre Zielkriterium einer Verbesserung des mittleren Hörverlustes im Reintonaudiogramm 48 Stunden nach Behandlung wurde verfehlt, da das Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ nicht erreicht werden konnte. Auch die sekundären Zielkriterien Verbesserung des mittleren Hörverlustes im Reintonaudiogramm innerhalb von 6 Wochen nach Behandlung sowie die Verbesserung eines begleitenden Tinnitus sowie die Verbesserung im Sprachaudiogramm nach 6 Wochen konnten nicht erreicht werden. Lediglich für die Verbesserung im Sprachaudiogramm nach 48 Stunden findet sich eine signifikante Verbesserung bezüglich der Verbesserung in der 50-%igen Verständlichkeit von Zahlwörtern.</p> <p>Es wurden dann auch Auswertungen für Subgruppen durchgeführt (Subgruppe LDL < 134 mg/dl, Subgruppe LDL > 134 mg/dl, Subgruppe Fibrinogen < 295 mg/dl, Subgruppe Fibrinogen > 295 mg/dl und Subgruppe mit LDL > 134 mg/dl und gleichzeitig Plasmafibrinogen > 295 mg/dl. Offensichtlich ist bezüglich des Reintonaudiogramms keine Verbesserung in der Subgruppenanalyse feststellbar gewesen. Lediglich für die Subgruppen LDL > 134 mg/dl, Fibrinogen > 295 mg %/dl und Subgruppe mit hohem LDL und gleichzeitig hohem Plasmafibrinogenspiegel konnte der Schalldruckpegel für das Verständnis von 50 % der Zahlwörter jeweils signifikant gesenkt werden.</p> |
| Fazit der Verfasser | <p>Die Verfasser halten die Überlegenheit der H.E.L.P.-Apherese durch den vorab definierten sekundären Zielparameter Sprachaudiometrie im Freiburger Sprachtest für belegt. Bei Plasmafibrinogenwerten von mehr als 295 mg/dl oder LDL-Werten von über 134 mg/dl halten sie die H.E.L.P-Apherese für hoch signifikant überlegen.</p> |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Für die sog. Standardtherapie mit HAES, Prednisolon und Pentoxifylin gibt es bisher keinen evidenzbasierten Wirksamkeitsbeleg. Bisher konnte in keiner kontrollierten, randomisierten Studie im Vergleich zu Placebo ein Wirksamkeitsnachweis für eine derartige Therapie belegt werden. Hierbei ist auch zu beachten, dass in der Literatur die Spontanremissionsquoten beim akuten Hörsturz zwischen 50 bis 70 % in der Literatur angegeben werden.</p> <p>Das primäre Zielkriterium wurde verfehlt. Von den diversen sekundären Zielkriterien zur klinischen Verbesserung des Hörsturzes wurde nur eine signifikante Verbesserung im Sprachaudiogramm nach 48 Stunden erreicht. Nach 6 Wochen war das Therapieergebnis nicht</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>mehr signifikant verschieden von der Kontrollgruppe.</p> <p>Die nachträgliche Berechnung von Subgruppenanalysen mit willkürlich gewählten Grenzwerten für LDL und/oder Fibrinogenkonzentrationen zeigt auch für das primäre Zielkriterium keine signifikanten Unterschiede. Lediglich für das Verständnis von 50 % der Zahlwörter im Sprachaudiogramm finden sich signifikante Unterschiede. Aus dem Abschlussbericht geht aber noch nicht einmal hervor, ob es sich hier um den 48 Stundenwert oder aber dem Wert nach 6 Wochen handelt. Diese nachträglich definierten und berechneten Subgruppenanalysen sind für die Erreichung der definierten Zielkriterien irrelevant und allenfalls Anlass, erneut Studien mit entsprechendem Aufbau durchzuführen, die aufgrund der Eingangskriterien insbesondere Patienten mit erhöhten Fibrinogen- und/oder LDL-Werten umfassen.</p> <p>Als Fazit dieser Studie ist festzuhalten, dass eine Überlegenheit zur sog. Standardtherapie nicht nachgewiesen ist. Es ergeben sich allenfalls weitere Forschungsansätze, um zu prüfen, ob bei Patienten mit primär erhöhten LDL- und/oder Fibrinogenwerten eine Überlegenheit zur sog. Standardtherapie nachgewiesen werden kann.</p> |
|--|---|

| | |
|---|---|
| Titel der Studie | Die H.E.L.P.-Therapie beim Hörsturz C. Walch, W. Anderhuber, M. Walz Laryngo-Rhino-Otol. 1996: S. 641 - 645 |
| Studientyp nach Durchsicht | Es handelt sich hier nicht um eine Studie, sondern um eine Zusammenfassung von fünf Kasuistiken |
| Fragestellung / Indikation | Effekt der H.E.L.P.-Therapie auf das Hörvermögen von Hörsturzpatienten |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/Ausschlusskriterien) | Es handelte sich um fünf Patienten, die im Rahmen der üblichen 10 – 14-tägigen vasoaktiven Infusionstherapie keine befriedigende Remission bezüglich des Hörvermögens gezeigt hatten. Bei diesen Patienten wurde im Anschluss an die Infusionstherapie eine H.E.L.P.-Therapie durchgeführt. |
| Intervention | Siehe oben |
| Vergleichsintervention | Jeweils vorgeschaltete vasoaktive Infusionstherapie bei allen Patienten |
| Verblindung | keine |
| Randomisation | entfällt |
| Outcomes | Es finden sich bei vier Patienten Vollremissionen und bei einem Patienten eine Teilremission |
| Follow up | - |
| Drop Outs | - |
| Intention-To-Treat-Analyse | - |
| Statistische Auswertung | 5 Tonschwellenaudiogramme mit Tonschwelle prä- und posttherapeutisch |
| Vorschlag zur Evidenz-Bewertung | III |
| Ergebnisse | Siehe oben |
| Fazit der Verfasser | Die Verfasser halten eine kontrollierte Studie zum Nachweis einer spezifischen Wirksamkeit bei Hörsturz für erforderlich. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Fünf Kasuistiken sind für den Nachweis einer Wirksamkeit ungeeignet. Dem Fazit der Verfasser bezüglich der Notwendigkeit der Durchführung einer kontrollierten Studie ist zuzustimmen. |

32.25. Diabetischer Fuß

Übersicht

| | |
|---|---|
| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
| | Übersichtsarbeiten u. Primärstudien zum Diabetischen Fuß |
| verschickt zur 55. Sitzung | T. Iizuka, H. Takeda, H. Inoue, T. Miyamoto, H. Ito, M. Omura, H. Tsuji, S. Chiba, and T. Nishikawa. Clinical trial of low density lipoprotein-apheresis for treatment of diabetic gangrene. Intern Med 36 (12):898-902, 1997. |
| verschickt zur 55. Sitzung | W. O. Richter, P. Jahn, N. Jung, E. Nielebock, and H. Tachezy. Fibrinogen adsorption in the diabetic foot syndrome and peripheral arterial occlusive disease: first clinical experience. Ther Apher 5 (5):335-339, 2001 |
| verschickt zur 55. Sitzung | W. O. Richter, J. M. Schneidewind, W. Ramlow, P. Jahn, N. Jung, E. Nielebock, H. Tachezy, K. Eulitz, R. Koll, and J. Klinkmann. Extracorporeal fibrinogen adsorption--efficacy, selectivity and safety in healthy subjects and patients with foot ulcers. Transfus Apheresis Sci 26 (1):15-27, 2002. |
| verschickt zur 55. Sitzung | H. Rietzsch, A. Reichel, I. Panzner, J. Schulze, and U. Jultus. Erste Erfahrungen mit der Fibrinogensenkung mittels "Heparin-induzierter extrakorporaler LDL-Präzipitation (H.E.L.P.) bei infektiös-toxischer Gangrän des angiopathischen diabetischen Fußes. Diabetes und Stoffwechsel 6 (1):142, 1997 |
| verschickt zur 55. Sitzung | B. G. Stegmayr, M. Lindblom, and M. Lundgren. Fibrinogen adsorption with the rheosorb(registered trademark) system and cobe spectra. Trans Apheres Sci 24 (2):211, 2001. |
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| | keine |
| c) Gutachten und Stellungnahmen | |
| Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt: | |
| verschickt zur 46. Sitzung | BV Med, Berlin |
| verschickt zur 55. Sitzung | MDK Baden-Württemberg. Gutachten: Immunadsorption zur Therapie des Diabetischen Fußes. 2001 |

Kommentiertes Literaturverzeichnis diabetischer Fuß

1. Bosch T. New trends in apheresis. Ther Apher 2001; 5(5):323-324.
Kommentar: Editorial
2. BVMed. Die Therapeutische Apherese - der Einsatz innovativer extrakorporaler Therapieverfahren. 2001.
Ref Type: Generic
Kommentar: Informationsblatt des BVMed
3. Einecke U. Neues verfahren bessert Mikrozirkulation - Gezielter Fibrinogenentzug soll Diabetikerfüße retten. MMW Fortschr Med 1999; 141(46):62-63.
Kommentar: Übersichtsarbeit zu einer Pressekonferenz von Therasorb, Ankündigung einer klinischen Erprobung in Deutschland
4. Georgadze AK, Sokolov SS, Gvozdev NA, Postnikov AA, Sharandak AP. [Plasmapheresis in the treatment of critical stages of ischemia in diabetic angiopathy of the lower extremities]. Vestn Khir Im I I Grek 1989; 142(3):20-24.
Kommentar: Englischer Abstract, Artikel in Russisch n=26, Gravitationsplasmapherese bei 26 Patienten
5. Iizuka T, Takeda H, Inoue H, Miyamoto T, Ito H, Omura M et al. Clinical trial of low density lipoprotein-apheresis for treatment of diabetic gangrene. Intern Med 1997; 36(12):898-902.
Kommentar: n=1, siehe Einzelauswertung
6. Internationale AG über den Diabetischen Fuß. Internationaler Konsensus über den Diabetischen Fuß. der Diabetische Fuß, eine Herausforderung für Experten und Gesundheitsforscher (Auszug). 1900.
Ref Type: Generic
Kommentar: Konsensus -Empfehlungen
7. Ivashchenko VV, Ezhelev VF. [The combined treatment of diabetic angiopathy of the lower extremities]. Klin Khir 1993;(1):39-42.
Kommentar: Englischer Abstract, Artikel in Russisch
8. Koll RA, Klinkmann J, Richter WO. RheoSorb: a specific adsorber for fibrinogen elimination in clinical situations with impaired rheology. Artif Organs 2002; 26(2):145-151.
Kommentar: Übersichtsarbeit zu Therasorb, Fallbeschreibungen
9. MDK Baden-Württemberg. Gutachten: Immunadsorption zur Therapie des Diabetischen Fußes. 2001.
Kommentar: MDK-Gutachten
10. Nikolaus.B. Fibrinogenreduktion durch Aphaese. Wie die Mikrozirkulation verbessert werden kann. Deutsches Ärzteblatt 2000; 97(21):A-1441.
Kommentar: Übersichtsarbeit, keine klinischen Daten
11. Podil'chak MD, Nevzhoda OA [The use of continuous plasmapheresis and extracorporeal laser irradiation of the blood in treating diabetic angiopathies of the lower extremities]. Klin Khir 1994;(5):27-29.
Kommentar: Englischer Abstract, Artikel in Ukrainisch
12. Richter WO, Jahn P, Jung N, Nielebock E, Tachezy H. Fibrinogen adsorption in the diabetic foot syndrome and peripheral arterial occlusive disease: first clinical experience. Ther Apher 2001; 5(5):335-339.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
13. Richter WO, Schneidewind JM, Ramlow W, Jahn P, Jung N, Nielebock E et al. Extracorporeal fibrinogen adsorption--efficacy, selectivity and safety in healthy subjects and patients with foot ulcers. Transfus Apheresis Sci 2002; 26(1):15-27.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
14. Rietzsch H, Reichel A, Panzner I, Schulze J, Jultus U. Erste Erfahrungen mit der Fibrinogensenkung mittels "Heparin-induzierter extrakorporaler LDL-Präzipitation (H.E.L.P.) bei infektiös -toxischer Gangrän des angiopathischen diabetischen Fußes. Diabetes und Stoffwechsel 1997; 6(1):142.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
15. Stegmayr BG, Lindblom M, Lundgren M. Fibrinogen adsorption with the rheosorb(registered trademark) system and cobe spectra. Trans Apheresis Sci 2001; 24(2):211.
Kommentar: n=1 rheosorb-System, Beschreibung eines akuten Falls, keine Langzeitbeobachtung, siehe Einzelauswertung
16. Trautner C, Giani G, Haastert B, Berger M, Spraul M. Unchanged Incidence of Lower-Limb Amputations in a German City, 1990-1998. Diabet Care 2001; 24(5):855-859.
Kommentar: Übersicht

Einzelauswertungen diabetischer Fuß

| | |
|---|--|
| Titel der Studie | Iizuka T, Takeda H, Inoue H, Miyamoto T, Ito H, Omura M et al. Clinical trial of low density lipoproteinapheresis for treatment of diabetic gangrene. Intern Med 1997;36(12):898-902 |
| Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht: | Fallbeschreibung n=1 |
| Fragestellung/ Indikation | Überprüfung nicht näher zitierter positiver Berichte über Ulkusheilung beim Diabetischen Fußsyndrom |
| Beschreibung des Untersuchungs-Kollektives | 68-jähriger, als Diabetiker seit 28 J. bekannter Mann, Raucher bis zur Insulinpflichtigkeit vor 5 Jahren |
| Intervention | LDL-Apherese 10 Behandlungen in 1 Monat |
| Vergleichs-Intervention | Vor/nach |
| Durchführungs-Beschreibung | Photographie des Ulcus, Thermographie |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Klein. Beurteilung, Fotografie, Thermographie. |
| Follow-Up | Entfällt |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention to treat Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung: | Entfällt |
| Formale Evidenzkategorie | III |
| Ergebnisse | Läsion soll kleiner geworden sein, fotografische Belege, keine obj. Messung. Effekt der Thermographie auf schwarz-weiß Kopie nicht bewertbar |
| Fazit der Verfasser: | LDL-Apherese könnte eine neue therapeutische Methode sein |
| Fazit des Auswerters: | Keinerlei Angaben über Größe der Wunde, 10 x durchgeführte LDL-Apherese, daneben läuft eine weitere Behandlung mit erheblicher Veränderung des HbA _{1c} und gleichzeitiger Veränderung des Fibrinogens. Parallele Wundbehandlung nicht beschrieben. Kein Wirksamkeitsbeurteilung möglich |

| | |
|---|---|
| Titel der Studie | Richter WO, Jahn P, Jung N, Nielebock E, Tachezy H. Fibrinogen adsorption in the diabetic foot syndrome and peripheral arterial occlusive disease: first clinical experience. The Apher 2001;5(5):335-339 |
| Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht: | Erster klinischer Erfahrungsbericht Kumulierte Fallbeschreibung, 9 Patienten Diabet. Fußsyndrom, 1 Patient periphere arterielle Gefäßkrankheit |
| Fragestellung/ Indikation | Absenkung des Fibrinogens, daneben Betrachtung der Wundabheilung ohne nähere Angaben |
| Beschreibung des Untersuchungs-Kollektives | Keine eindeutigen Ein- und Ausschlusskriterien, der Patient, der keinen Diabetes hat ist identifizierbar. 1 Patient nach Nierentransplantation, 4 Patienten und der Patient mit PAVK unter Haemodialyse |
| Intervention | RheoSorb - 14,4 Behandlungen im Durchschnitt (6-26), ambulantes Setting |
| Vergleichs-Intervention | Keine |
| Durchführungs-Beschreibung | Immunologisch bestimmte Fibrinogenwerte, daneben Betrachtung der Wundheilung ohne Angaben der bisherigen Größe; keine Risikoscores, keine Angabe sonstiger Behandlungen, ambulantes Setting |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Absenkung des Fibrinogenspiegels von 473,7+/-183,7 auf 241,4 +/-125,8 nach der ersten Behandlung, bei den Folgebehandlungen 262,6 +/- 83,4 auf 120,6 +/-37,2. Angaben über die Abstände der Behandlungen oder die Dauer der Behandlung insgesamt fehlen. |
| Follow-Up | Nein |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention ot treat Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung: | Nein |
| Formale Evidenzkategorie | III |
| Ergebnisse | Fibrinogen erwies sich unter dieser Therapie als gesenkt, die Wundheilung wurde subjektiv bewertet |
| Fazit der Verfasser | Die Behandlungsmethode sieht vielversprechend aus, doch eine randomisierte klinische Studie mit Vergleichen der konventionellen Therapie zu der Fibrinogenabsorption ist notwendig. Mehrere Fragen müssen in einer sorgfältig geplanten und durchgeführten klinischen Studie beantwortet werden: Welche Fibrinogenspiegel müssen erreicht werden, um einen optimalen Effekt auf die Mikro- und/oder Makrozirkulation zu erhalten? Wie lange kann dieser Effekt anhalten? Wie lange müssen Behandlungen durchgeführt werden nach der Induktion einer Wundheilung? Sprechen alle Typen diabetischer und nicht- diabetischer Ulcera auf die Fibrinogenabsorption an? |
| Fazit der Auswertung | Leider werden die Wunden nicht hinsichtlich ihrer Größe beschrieben und auch sonstige Interventionen sind nicht sicher ausgeschlossen. Engmaschige Kontrollen können hier auch zu wesentlichen anderen Verbesserungen beigetragen haben. Die Verbesserungen bei den Wunden sind nicht skaliert dargestellt. Es bleibt unklar, wie lange der fibrino- |

| | |
|--|--|
| | <p>gensenkende Effekt anhält. Alle von den Verfassern im Fazit aufgezeigten Fragen sind hiermit nicht beantwortet. Mehr als erste Hinweise, die ein systematisches Vorgehen begründen, sind nicht vorhanden Kein Hinweis im Zitatenverzeichnis auf Richter, W.O. et al., Transfus Apheres Sci 2002;26(1):15-27</p> |
|--|--|

| | |
|---|---|
| Titel der Studie | Richter WO, Schneidewind JM, Ramlow W, Jahn P, Jung N, Nielebock E, Tachezy H, Eulitz K., Koll R, Klinkmann J Extracorporeal fibrinogen adsorption – efficacy, selectivity and safety in healthy subjects and patients with foot ulcers. Transfus Apheres Sci 2002;26(1): 15-27 |
| Studientyp | 2 Fallserien |
| Fragestellung/ Indikation | <p>Testung von Wirksamkeit, Selektivität und Sicherheit bei gesunden Personen und Patienten mit Fußulcera</p> <p>Die Arbeit zerfällt in 2 Teile: Einmal die Bestimmung an 8 gesunden Probanden hinsichtlich Fibrinogen vor/nach Behandlung bei insgesamt je 4 Apheresen, Bestimmung verschiedener Serumparameter nach Behandlung und 10 Tage nach Abschluss zur Prüfung der Selektivität, diese Messungen sind auch als Sicherheitsmessungen interpretiert.</p> <p>Damit verbunden ist eine kumulierte Fallbeschreibung, 9 Patienten Diabet. Fußsyndrom, 1 Patient periphere arterielle Gefäßkrankheit. Bei diesen ist das Ergebnis der Fibrinsenkung und der Wundheilung in einer anderen Studie (s.u.) beschrieben. Eine Verknüpfung findet nur statt in der Bewertung der Fibrinsenkung</p> <p>Gesunde Probanden: Wirksamkeit, Selektivität, Sicherheit der Apherese-methode zur Fibrinsenkung.</p> <p>Patienten mit Fußulcera: Absenkung des Fibrinogens, daneben Betrachtung der Wundabheilung ohne nähere Angaben</p> |
| Beschreibung des Untersuchungs-Kollektives | Gesunde Probanden: 8 gesunde männl. Probanden 27,4 +/- 4,3 J. Patienten mit Fußulcera: Keine eindeutigen Ein- und Ausschlusskriterien, der Patient, der keinen Diabetes hat ist identifizierbar. 1 Patient nach Nierentransplantation, 4 Patienten und der Patient mit PAVK unter Hämodialyse |
| Intervention | Gesunde Probanden: 4 Behandlungen mit Rhesorb- bei 6 Probanden zus. Evaluation der Bindung von Gerinnungsfaktoren Pat. mit Fußulcera: RheoSorb - 14,4 Behandlungen im Durchschnitt (6-26), ambulantes Setting |
| Vergleichs-Intervention | Keine eigentliche Vergleichsgruppe. Daten nicht auswertbar. Gemeinsam war nur die Feststellung der Fibrinogensenkung in beiden Kollektiven. Keine statistische Auswertung im Vergleich der Kollektive. |
| Durchführungs-Beschreibung | Immunologisch bestimmte Fibrinogenwerte in beiden Kollektiven, bei den gesunden Probanden div. Laborparameter, bei 6 davon zusätzlich Bindung von Gerinnungsfaktoren, bei den Pat. mit Fußulcera daneben Betrachtung der Wundheilung ohne Angaben der bisherigen Größe; keine Risikoscores, keine Angabe sonstiger Behandlungen, ambulantes setting |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Bei den ges. Probanden Fibrinogen von 221,1 +/-39,0 auf 106,4 +/- 23,6, vor den 2 und folgenden Behandlungen lag das Fibrinogen zw. 172,8 +/- 42,3 und 140,5 +/-13,8. Weitere Laborparameter incl. Gerinnungsfaktoren ergaben nur mäßige Veränderungen. Bei den Pat. mit Fußulcera Absenkung des Fibrinogenspiegels von 473,7 +/-183,7 auf 241,4 +/-125,8 nach der ersten Behandlung, bei den Folgebehandlungen 262,6 +/- 83,4 auf 120,6 +/-37,2. Angaben über die Abstände der Behandlungen oder die Dauer der Behandlung insgesamt fehlen. |
| Follow-Up | Nein |

| | |
|-----------------------------------|---|
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention of treat Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung: | Nein |
| Formale Evidenzkategorie | III |
| Ergebnisse | Mit der Apherese ließ sich Fibrinogen zumindest kurzfristig senken, andere Serumparameter wurden nur mäßig verändert. Bei den Pat. mit Fußulcera erwies sich Fibrinogen unter dieser Therapie als gesenkt, die Wundheilung wurde subjektiv bewertet |
| Fazit der Verfasser | Die Fibrinogenreduktion verbessert nicht nur die Plasmaviskosität, sondern auch die Blutviskosität und die Erythrocytenaggregation. Bei stark erhöhten Fibrinogenspiegeln ist die Methode zur Fibrinogenspiegel senkung geeignet. Fragen nach dem optimalen Fibrinogenspiegel zur Optimierung der Mikro- und Makrozirkulation bleiben zu klären ebenso wie die Frage nach Frequenz und Intervall der Behandlung. Im wesentlichen wird das Verfahren für selektiv und sicher gehalten. Bei den Ulcera kann noch kein endgültiger Schluss auf den Effekt der Apheresebehandlung gezogen werden. Klinische Studien müssen die Überlegenheit dieser Methode über konventionelle Behandlungen noch belegen. |
| Fazit der Auswertung | Es handelt sich um 2 miteinander verbundene Fallserien, von denen eine (Fußulcera) separat veröffentlicht ist. Leider werden die Wunden nicht hinsichtlich ihrer Größe beschrieben und auch sonstige Interventionen sind nicht sicher ausgeschlossen. Engmaschige Kontrollen können hier auch zu wesentlich anderen Verbesserungen beigetragen haben. Die Verbesserungen bei den Wunden sind nicht skaliert dargestellt. Es bleibt unklar, wie lange der fibrinogensenkende Effekt anhält. Die Verfasser sehen selbst die Notwendigkeit von klinischen Studien zur weiteren Evaluation. Ob mit dem Studiendesign bei den gesunden Probanden Wirksamkeit, Sicherheit und Selektivität belegt werden können, kann offen bleiben, da dies allenfalls eine Voraussetzung für die Anwendung am Patienten sein kann. Kein Hinweis im Zitatverzeichnis auf Richter, W.O. et al., The Apher2001; 5(5):335-339 |

| | |
|---|--|
| Titel der Studie | Stegmayr BG,Lindblom M,Lundgren M: Fibrinogen Absorption with the rheosorb® system and cobe spectra. Trans Apheres Sci 2001;24(2),211 |
| Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht: | Fallbeschreibung n=1 |
| Fragestellung/Indikation | Überprüfung der Verbesserung der Mikrozirkulation beim Diabetischen Fußsyndrom |
| Beschreibung des Untersuchungs-Kollektives | 1 Pat. Mit schwerem diab. Fußsyndrom |
| Intervention | Rheosorb-Apherese, Plasmagewinnung mit Cobe Spectra 1 Behandlung mit 4 Säulen |
| Vergleichs-Intervention | Keine |
| Durchführungs-Beschreibung | Erwärmung des Fußes nach Absorptionsbehandlung, Bestimmung von Fibrinogen vor/nach Intervention |
| Verblindung | Entfällt |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Fibrinogenspiegel, Wärme am Fuß |
| Follow-Up | Entfällt |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention ot treat Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung: | Entfällt |
| Formale Evidenzkategorie | III |
| Ergebnisse: | Senkung des Fibrinogenspiegels |
| Fazit der Verfasser: | Fibrinogen wurde gesenkt. Eine kontrollierte Studie ist vorgesehen. |
| Fazit des Auswerters: | Kritik: Nur Surrogatkriterien (Fibrinogensenkung, Erwärmung, die in der Kurzmitteilung nicht messtechnisch erläutert ist). |

32.26. Bullöses Pemphigoid/Pemphigus Vulgaris

Übersicht

| | |
|---|--|
| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
| verschickt zur 55. Sitzung | K.Hahn-Ristic, B.Rzany, M.Amagai; E.B. Bröcker, D.Zillikens: Increased incidence of pemphigus vulgaris in Southern Europeans living in Germany compared to native Germans ("Accepted for publication 17.10.01") |
| verschickt zur 55. Sitzung | M.Hertl, G.Schuler. Bullöse Autoimmundermatosen, Teil 1 Klassifikation, Hautarzt 2002-53:207-221 |
| verschickt zur 55. Sitzung | M.Hertl, G.Schuler. Bullöse Autoimmundermatosen, Teil 2 Pathogenese, Hautarzt 2002- 53: 277-285 |
| verschickt zur 55. Sitzung | M.Hertl, G.Schuler. Bullöse Autoimmundermatosen, Teil 3 Diagnostik und Therapie, Hautarzt 2002-53:352 - 366 |
| verschickt zur 55. Sitzung | R.Klingel : Therapeutische Apherese- Interdisziplinäre Indikationen der ambulanten, stationären und intensivmedizinischen Therapie, Teil 2 (Publikationsorgan und Datum aus der dem Ausschuss zugeschickten Kopie nicht ersichtlich) |
| verschickt zur 55. Sitzung | E.Schmidt, E.Klinker, A.Opitz, C.Sitaru, S.Herzog, J.Tricka, M.Goebeler, E.B.Bröcker, D.Zillikens. Protein A Immunoabsorption: A Novel and Effective Treatment of Severe Pemphigus („submitted for publication“) |
| verschickt zur 55. Sitzung | D.Zillikens, E.Schmidt, S.Reimer, I.Chimanovitch, K.Hardt-Weinelt, C.Rose, E.B. Bröcker, M.Kock, W.H.Boehnicke: Antibodies to desmogleins 1 and 3, but not to BP 180, induce blisters in human skin grafted onto SCID mice, Journal of Pathology 2001;193; 117-124 |
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| | keine |
| c) Gutachten und Stellungnahmen | |
| Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt: | |
| verschickt zur 55. Sitzung | Empfehlungen der dt.Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) für therapeutische Hämapheresen |
| verschickt zur 55. Sitzung | Sozialmedizinisches Gutachten des MDK Nordrhein, Aachen vom 12.9.2002 zu einem Einzelfall von Pemphigus vulgaris |

32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien

Übersicht

| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
|--|---|
| verschickt zur 52. Sitzung | W. R. Aengevaeren, A. A. Kroon, A. F. Stalenhoef, G. J. Uijen, and Werf T. van der. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). <i>J Am Coll Cardiol</i> 28 (7):1696-1704, 1996. |
| verschickt zur 52. Sitzung | Blue Cross Blue Shield. Lipid Apheresis in the Treatment of Severe, Refractory Hypercholesterolemia (Auszug). <i>BCBS Assessment Program</i> 14 (5), 1999. |
| verschickt zur 52. Sitzung | M. G. Donner, W. O. Richter, and P. Schwandt. Long term effect of LDL apheresis on coronary heart disease. <i>Eur J Med Res</i> 2 (6):270-274, 1997 J. L. Goldstein and M. S. Brown. Familial hypercholesterolemia. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed., edited by C. R. A. Scriver, L. Beaudet, W. S. Sly, and D. Valle, New York:McGraw-Hill, 1995, p. 1981-2030 |
| verschickt zur 52. Sitzung | B. R. Gordon, S. F. Kelsey, D. W. Bilheimer, D. C. Brown, P. C. Dau, A. M. Gotto, Jr., D. R. Illingworth, P. H. Jones, S. F. Leitman, and J. S. Pihoda. Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. The Liposorber Study Group. <i>Am J Cardiol</i> 70 (11):1010-1016, 1992 |
| verschickt zur 52. Sitzung | B. R. Gordon, S. F. Kelsey, P. C. Dau, A. M. Gotto, Jr., K. Graham, D. R. Illingworth, J. Isaacsohn, P. H. Jones, S. F. Leitman, S. D. Saal, E. A. Stein, T. N. Stern, A. Troendle, and R. J. Zwiener. Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. Liposorber Study Group. <i>Am J Cardiol</i> 81 (4):407-411, 1998 |
| verschickt zur 52. Sitzung | A. A. Kroon, W. N. van Asten, and A. F. Stalenhoef. Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. <i>Ann Intern Med</i> 125 (12):945-954, 1996 |
| verschickt zur 52. Sitzung | A. A. Kroon, W. R. Aengevaeren, Werf T. van der, G. J. Uijen, J. H. Reiber, A. V. Brusckke, and A. F. Stalenhoef. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. <i>Circulation</i> 93 (10):1826-1835, 1996 |
| verschickt zur 52. Sitzung | H. Mabuchi, J. Koizumi, M. Shimizu, K. Kajinami, S. Miyamoto, K. Ueda, and T. Takegoshi. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. <i>Am J Cardiol</i> 82 (12):1489-1495, 1998 |
| verschickt zur 52. Sitzung | S. Nishimura, M. Sekiguchi, T. Kano, S. Ishiwata, F. Nagasaki, T. Nishide, T. Okimoto, Y. Kutsumi, Y. Kuwabara, F. Takatsu, H. Nishikawa, H. Daida, and H. Yamaguchi. 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). <i>Atherosclerosis</i> 144 (2):409-417, 1999 |
| verschickt zur 52. Sitzung | P. Schuff-Werner, H. Gohlke, U. Bartmann, G. Baggio, M. C. Corti, A. Dinsenhauer, T. Eisenhauer, P. Grützmacher, C. Keller, U. Kettner, and . 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. The HELP-Study Group. Heparin-induced extra-corporeal LDL-precipitation. <i>Eur J Clin Invest</i> 24 (11):724-732, 1994 |
| verschickt zur 52. Sitzung | R. Tatami, N. Inoue, H. Itoh, B. Kishino, N. Koga, Y. Nakashima, T. Nishide, K. Okamura, Y. Saito, T. Teramoto, and . Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with |

| | |
|-----------------------------------|---|
| | familial hypercholesterolemia: a multicenter study. The LARS Investigators. <i>Atherosclerosis</i> 95 (1):1-13, 1992 |
| verschickt zur 52. Sitzung | G. R. Thompson, V. M. Maher, S. Matthews, Y. Kitano, and et al. Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. <i>The Lancet</i> 345:811-816, 1995 |
| verschickt zur 52. Sitzung | A. Vella, A. A. Pineda, and T. O'Brien. Low-density lipoprotein apheresis for the treatment of refractory hyperlipidemia. <i>Mayo Clin Proc</i> 76 (10):1039-1046, 2001 |
| verschickt zur 52. Sitzung | T. Waidner, D. Franzen, W. Voelker, M. Ritter, H. Borberg, V. Hombach, and H. W. Hopp. The effect of LDL apheresis on progression of coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. Results of a multicenter LDL apheresis study. <i>Clin Investig.</i> 72 (11):858-863, 1994 |
| verschickt zur 54. Sitzung | Veröffentlichungen zur Diskussion der verfahrensspezifischen Aufarbeitung der Unterlagen (HELP, DALI, Membran-Differential-Filtration / Kaskadenfiltration / Plasma-Doppelfiltration, Dextran-Sulfat-Adsorption, Immunadsorption) |
| verschickt zur 54. Sitzung | V. Hombach, H. Borberg, A. Gadzkowski, K. Oette, and W. Stoffel. [Regression of coronary sclerosis in familial hypercholesterolemia IIa by specific LDL apheresis]. <i>Dtsch Med Wochenschr</i> 111 (45):1709-1715, 1986 |
| verschickt zur 54. Sitzung | W. Knisel, M. Pfohl, M. Muller, I. Besenthal, A. Di Nicuolo, W. Voelker, T. Risler, and M. Eggstein. Comparative long-term experience with immunoadsorption and dextran sulfate cellulose adsorption for extracorporeal elimination of low-density lipoproteins. <i>Clin Investig.</i> 72 (9):660-668, 1994 |
| verschickt zur 54. Sitzung | J. W. Park, M. Merz, and P. Braun. Effect of HELP-LDL-apheresis on outcomes in patients with advanced coronary atherosclerosis and severe hypercholesterolemia. <i>Atherosclerosis</i> 139 (2):401-409, 1998 |
| verschickt zur 54. Sitzung | W. O. Richter, B. G. Jacob, M. M. Ritter, K. Suhler, K. Vierneisel, and P. Schwandt. Three-year treatment of familial heterozygous hypercholesterolemia by extracorporeal low-density lipoprotein immunoadsorption with polyclonal apolipoprotein B antibodies. <i>Metabolism</i> 42 (7):888-894, 1993 |
| verschickt zur 54. Sitzung | Veröffentlichungen zur Diskussion der Validität der Outcomeparameter in den Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit der LDL-Apherese |
| verschickt zur 54. Sitzung | K. M. Anderson, W. P. Castelli, and D. Levy. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. <i>JAMA</i> 257 (16):2176-2180, 1987. |
| verschickt zur 54. Sitzung | J. R. Downs, M. Clearfield, S. Weis, E. Whitney, D. R. Shapiro, P. A. Beere, A. Langendorfer, E. A. Stein, W. Kruyer, and Jr Gotto-AM. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study [see comments]. <i>JAMA</i> 279 (20):1615-1622, 1998. |
| verschickt zur 54. Sitzung | M. Farnier and J. Davignon. Current and Future Treatment of Hyperlipidemia: The Role of Statins. <i>Am J Cardiol</i> 82 (4B):3J-10J, 1998 |
| verschickt zur 54. Sitzung | LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group [see comments]. <i>N Engl J Med</i> 339 (19):1349-1357, 1998 |
| verschickt zur 54. Sitzung | MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS) [published erratum appears in <i>Lancet</i> 1994 Sep 10;344(8924):762] [see comments]. <i>Lancet</i> 344 (8923):633-638, 1994 |
| verschickt zur 54. Sitzung | M. J. Martin, S. B. Hulley, W. S. Browner, L. H. Kuller, and D. Wentworth. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. <i>Lancet</i> 2 (8513):933-936, 1986 |
| verschickt zur 54. Sitzung | L. S. McCormick, D. M. Black, D. Waters, W. V. Brown, and B. Pitt. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial comparing aggressive lipid lowering with Atorvastatin Versus Revascularization Treatments (AVERT). <i>Am J Cardiol</i> 80 (9):1130-1133, 1997 |
| verschickt zur 54. Sitzung | B. Pitt, D. Waters, W. V. Brownell, and et al. Aggressive Lipid-Lowering Therapy Compared with Angioplasty in Stable Coronary Artery Disease. <i>N Engl J Med</i> 341:70-76, 1999 |
| verschickt zur 54. Sitzung | F. M. Sacks, M. A. Pfeffer, L. A. Moye, J. L. Rouleau, J. D. Rutherford, T. G. Cole, L. Brown, J. W. Warnica, J. M. Arnold, C. C. Wun, B. R. Davis, and E. Braunwald. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarc- |

32. Anhang
 32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien

| | |
|---|---|
| verschickt zur 54. Sitzung | tion in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators [see comments]. N Engl J Med 335 (14):1001-1009, 1996 |
| verschickt zur 54. Sitzung | G. G. Schwartz, M. F. Oliver, M. D. Ezekowitz, P. Ganz, D. Waters, J. P. Kane, M. Texter, M. L. Pressler, D. Black, B. R. Chaitman, and A. G. Olsson. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction [see comments]. Am J Cardiol 81 (5):578-581, 1998 |
| verschickt zur 54. Sitzung | J. Sheperd, S. M. Cobbe, I. Ford, C. G. Isles, A. R. Lorimer, P. W. MacFarlane, J. H. McKillop, and C. J. Packard. Prävention der KHK durch Pravastatin bei Männern mit Hypercholesterinämie. N.Engl.J.Med. 333:1301-1307, 1995 |
| verschickt zur 54. Sitzung | SSSS. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [see comments]. Lancet 344 (8934):1383-1389, 1994 |
| verschickt zur 54. Sitzung | D. Waters. Plaque stabilization: a mechanism for the beneficial effect of lipid-lowering therapies in angiography studies. Prog.Cardiovasc Dis 37 (3):107-120, 1994. |
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| verschickt zur 54. Sitzung | AKDÄ. Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. Arzneiverordnung in der Praxis 1999 |
| verschickt zur 54. Sitzung | NHS: Screening for hypercholesterolaemia versus case finding for familial hypercholesterolaemia. A systematic review and cost-effectiveness analysis. 2001 In diesem Review wurde der therapeutische Nutzen der LDL-Apherese nicht evaluiert. |
| verschickt zur 54. Sitzung | Blue Cross Blue Shield Technology Evaluation Center, TEC Evaluation. "Lipid apheresis in the treatment of severe, refractory hypercholesterolemia." May 1999; 14(3): 1-25 |
| c) Gutachten und Stellungnahmen | |
| Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt: | |
| verschickt zur 46. Sitzung | Aphereseforschungsinstitut, Köln |
| verschickt zur 46. Sitzung | Bundesverband Medizintechnologie |
| verschickt zur 46. Sitzung | Hämapheresezentrum, Köln |
| verschickt zur 46. Sitzung | Klinikum der Universität München, Institut für Klinische Chemie, Herr Prof. Seidel, München |
| verschickt zur 46. Sitzung | Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie |
| verschickt zur 46. Sitzung | Herzzentrum Duisburg |
| verschickt zur 46. Sitzung | Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen |
| verschickt zur 48. u. 51. Sitzung | Charité, Frau Prof. Steinhagen-Thiessen et al. Berlin |
| verschickt zur 48. Sitzung | B. Braun Melsungen AG |

Kommentiertes Literaturverzeichnis zur LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien

1. Anonym. Hazards of apheresis [editorial]. *Lancet* 1982; 2(8306):1025-1026.
Kommentar: Zu Risiken der Apherese
2. Anonym. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991; 303(6807):893-896.
Kommentar: Epidemiologische Arbeit
3. Anonym. Design features and baseline characteristics of the LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) Study: a randomized trial in patients with previous acute myocardial infarction and/or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76(7):474-479.
Kommentar: Statin-Studie
4. Anonym. Fettstoffwechselstörungen und Nierenversagen - Was ist die Ursache, was ist Folge? [Editorial]. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108(14):417-419.
Kommentar: Übersichtsarbeit
5. Anonym. From what will we die in 2020? *Lancet* 1997; 349:1263.
Kommentar: Kommentar zur Hypercholesterinämie
6. Anonym. New technology allows physicians to cleanse "bad" cholesterol from patient's blood without removing healthy elements. *Compr Ther* 1998; 24(5):276.
Kommentar: Kommentar
7. Anonym. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis* 1999; 142(1):105-112.
Kommentar: Epidemiologische Arbeit
8. Anonym. Lipid apheresis in the treatment of patients with severe, refractory hypercholesterolemia. *Tecnologica MAP Suppl* 1999;15-17.
Kommentar: Übersicht
9. Achard JM, Westeel PF, Moriniere P, Lalau JD, de Cagny B, Fournier A. Pancreatitis related to severe acute hypertriglyceridemia during pregnancy: treatment with lipoprotein apheresis. *Intensive Care Med* 1991; 17(4):236-237.
Kommentar: Fallbericht
10. Adachi H, Niwa A, Shinoda T. Prevention of restenosis after coronary angioplasty with low-density lipoprotein apheresis. *Artif Organs* 1995; 19(12):1243-1247.
Kommentar: Prospektive Studie (n=36), ohne randomisierte Zuweisung zu den Gruppen und unzureichender Definition der Outcome-Parameter
11. Aengevaeren WR, Kroon AA, Stalenhoef AF, Uijen GJ, van der WT. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(7):1696-1704.
Kommentar: Siehe Einzelauswertung.
12. Agishi T, Kaneko J, Hasuo Y, Hayasaka Y, Sanaka T, Ota K 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.
Kommentar: Übersichtsarbeit
13. Agishi T. Low density lipoprotein (LDL) apheresis is currently recognized as a reliable tool for removal of LDL cholesterol directly from blood in patients with severe hypercholesterolemia. *Artif Organs* 2000; 24(2):165-166.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Letter
14. AKDÄ. Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. *Arzneivordnung in der Praxis* 1999.
Kommentar: Therapie-Empfehlungen
15. Alexiou C, Arnold W, Fauser C, Schratzenstaller B, Gloddek B, Fuhrmann S et al. Sudden sensorineural hearing loss: does application of glucocorticoids make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 2001; 127(3):253-258.
Kommentar: Veröffentlichung zur Infusionstherapie mit Glukokortikoiden

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
16. Ambrose JA, Dangas G. Unstable Angina. Current Concepts of Pathogenesis and Treatment. Arch Intern Med 2000; 160:25-36.
Kommentar: Übersichtsarbeit
17. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. JAMA 1987; 257(16):2176-2180.
18. Andrews TC, Raby K, Barry J, Naimi CL, Allred E, Ganz P et al. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease [see comments]. Circulation 1997; 95(2):324-328.
Kommentar: Comment in: Circulation 1997 Jan 21;95(2):306-7. Comment in: Circulation 1998 Mar 10;97(9):937
19. Andrews TC, Ballantyne CM, Hsia JA, Kramer JH. Achieving and Maintaining National Cholesterol Education Program Low-density Lipoprotein Cholesterol Goals with Five Statins. The American Journal of Medicine 2001; 111:185-191.
Kommentar: Übersichtsarbeit
20. Angelin B. Therapy for lowering lipoprotein (a) levels. Curr Opin Lipidol 1997; 8(6):337-341.
Kommentar: Übersicht
21. Archbold RA, Timmis AD. Modification of coronary artery disease progression by cholesterol-lowering therapy: the angiographic studies. Curr Opin Lipidol 1999; 10(6):527-534.
Kommentar: Übersicht zur medikamentösen Lipidsenkung
22. Armstrong VW, Schuff-Werner P, Eisenhauer T, Seidel D. Treatment of Familial Hypercholesterolemia by Heparin-Induced Extracorporeal LDL-Precipitation: The H.E.L.P.-System. In: Sheperd J, et al., editors. Atherosclerosis, Developments, Complications and Treatment. Elsevier Science Publishers B.B., 1987: 107-155.
Kommentar: Übersichtsarbeit
23. Armstrong VW, Seidel D. The H.E.L.P. System: A Novel Technique for the Extracorporeal Treatment of Familial Hypercholesterolemia. In: Schlierf, Moerl, editors. Expanding Horizons in Atherosclerosis Research. To Gotthard Schettler on his 70th Birthday. Berlin, New York, London, Paris, Tokyo: Springer Verlag, 1987: 345-351.
Kommentar: Übersichtsarbeit
24. Armstrong VW, Schleeff J, Thiery J, Muche R, Schuff WP, Eisenhauer T et al. Effect of HELP-LDL-apheresis on serum concentrations of human lipoprotein(a): kinetic analysis of the post-treatment return to baseline levels. Eur J Clin Invest 1989; 19(3):235-240.
Kommentar: Studie zu Eliminationscharakteristika der HELP-Apherese
25. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster Study: prevalence and prognostic significance of hyperlipidemia in men with systemic hypertension. Am J Cardiol 1987; 59(14):9G-17G.
Kommentar: Prospektive epidemiologische Studie
26. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. Eur Heart J 1998; 19 Suppl A:A2-11.
Kommentar: Epidemiologische Studie
27. Assmann G, Cullen P, Jossa F, Lewis B, Mancini M. Coronary heart disease: reducing the risk: the scientific background to primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. International Task force for the Prevention of Coronary Heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19(8):1819-1824.
Kommentar: Epidemiologie/ Therapieempfehlungen der International Task force for the Prevention of Coronary Heart disease
28. Assogba U, Dairou F, Turpin G, Bruckert E. [LDL-apheresis therapy, methods and indications]. Presse Med 1999; 28(18):985-991.
Kommentar: Übersicht (Situation der LDL-Apherese bei homozygoter FH in Frankreich)
29. Aubert I, Bombail D, Erlich D, Goussault Y, Rouffy J, Bussel A. LDL apheresis by dextran sulfate cellulose (DSC) column in two patients with monogenic familial hypercholesterolemia (FH). Prog Clin Biol Res 1990; 337:205-207.
Kommentar: Fallberichte
30. Azen SP, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, LaBree L, Shircore AM, Selzer RH et al. Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary events. Long-term follow-up from the Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study. Circulation 1996; 93(1):34-41.
Kommentar: Studie zur Validität der quantitativen Koronarangiographie
31. Bachorik PS, Ross JW. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement [see comments]. Clin Chem 1995; 41(10):1414-1420.
Kommentar: Cholesterol-Standards, Richtlinien.

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-

32. Baeyer HV, Schwerdtfeger R, Scharl M. LDL-Apherese in der Behandlung der schweren, familiären Hypercholesterinämie. *Medwelt* 1996; 47:74-78.
Kommentar: Übersichtsarbeit
33. Baggio G, Previato L, Corti C, Bilato C, Belloni M, Ongaro G et al. LDL-apheresis with the HELP system: a 16-month study in severe hypercholesterolemic patients with ischemic heart disease. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:146-151.
Kommentar: Übersichtsarbeit und Fallberichte (n=5), keine klinischen Outcomes
34. Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, Kreisberg RA, Havel RJ, Frost PH et al. Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(6):2089-2112.
Kommentar: Übersicht zur Hyperlipidämie
35. Bambauer R, Schiel R, Latzo R, Klinkmann J. LDL-apheresis in treatment of two patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and extremely elevated lipoprotein (a) levels. *Transfus Sci* 1995; 16(4):375-381.
Kommentar: Fallbericht (n=2) bei Patienten mit KHK und erhöhtem Lp(a), Doppelveröffentlichung
36. Bambauer R, Schiel R, Keller HE, Latza R. LDL-apheresis in two patients with extremely elevated lipoprotein (a) levels. *Int J Artif Organs* 1995; 18(5):286-290.
Kommentar: Fallberichte
37. Bambauer R, Schiel R, Klinkmann J, Latza R. Low-density lipoprotein-apheresis in two patients with extremely elevated lipoprotein (a) levels. *J Clin Apheresis* 1996; 11(2):78-80.
Kommentar: Fallberichte, Doppelveröffentlichung
38. Bambauer R, Schiel R, Keller HE, Klinkmann J, Latza R. Low-density lipoprotein apheresis in the treatment of two patients with coronary heart disease and extremely elevated lipoprotein (a) levels. *Artif Organs* 1996; 20(4):340-343.
Kommentar: 2 Fallberichte, Doppelveröffentlichung
39. Bambauer R, Olbricht CJ, Schoeppe E. Low-density lipoprotein apheresis for prevention and regression of atherosclerosis: clinical results. *Ther Apher* 1997; 1(3):242-248.
Kommentar: Unkontrollierte multizentrische Studie
40. Bambauer R, Schiel R, Latza R, Klinkmann J, Schneidewind JM. LDL apheresis in clinical practice: long-term treatment of severe hyperlipidemia. *Ther Apher* 1997; 1(1):49-54.
Kommentar: Unkontrollierte Studie (n=30)
41. Bambauer R, Schiel R, Latza R, Schneidewind JM. LDL-apheresis as long-term treatment in severe hyperlipidemia using differing methods. *ASAIO J* 1999; 45(5):408-412.
Kommentar: Methodenvergleich
42. Bambauer R, Schneidewind JM, Latza R. Apheresis technologies for prevention and regression of atherosclerosis: clinical results. *ASAIO J* 1999; 45(5):403-407.
Kommentar: Fallserie und Erfahrungsbericht verschiedener Zentren mit LDL-Apherese-Erfahrung
43. Banerjee AK, Pearson J, Gilliland EL, Goss D, Lewis JD, Stirling Y et al. A six year prospective study of fibrinogen and other risk factors associated with mortality in stable claudicants. *Thromb Haemost* 1992; 68(3):261-263.
Kommentar: Epidemiologische Studie zu Risikofaktoren
44. Banyai S, Streicher J, Strobl W, Gabriel H, Gottsauer-Wolf M, Rohac M et al. Therapeutic efficiency of lipoprotein(a) reduction by low-density lipoprotein immunoapheresis. *Metabolism* 1998; 47(9):1058-1064.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Lipoprotein-A-Eliminationscharakteristik der LDL-Apherese
45. Baricchi R, Pizzala R, Cacciavillani G, Rivasi P, Tomasi A. The effect of selective low-density lipoprotein apheresis on plasma lipoperoxides and antioxidant vitamins in familial hypercholesterolemic patients. *Ther Apher* 1998; 2(3):218-223.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese
46. Barr SI, Kottke BA, Pineda AA, Mao SJ. Plasma lipid and apoprotein levels following plasmapheresis in a subject homozygous for familial hypercholesterolemia. *Experientia* 1981; 37(2):114-115.
47. Becker HJ, Schwandt P, Held K, Boenner G. Zur Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen
Jahresempfehlungen 1998 der Nationalen Herz-Kreislauf-Konferenz (NHKK). *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124:1249-1252.
Kommentar: Empfehlungen
48. Behrens BW, Morawietz A, Thiery J, Creutzfeldt C, Seidel D. Ocular side effects of the lipid-lowering drug simvastatin? A one year follow-up. *Lens Eye Toxic Res* 1989; 6(1-2):331-337.
Kommentar: Zu Statin-Nebenwirkungen

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
49. Beigel Y, Bar J, Cohen M, Hod M. Pregnancy outcome in familial homozygous hypercholesterolemic females treated with long-term plasma exchange. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(6):603-608.
Kommentar: Nebenwirkungen
50. Beil FU, Windler E. Ziele und praktische Durchführung der Lipidtherapie bei koronarer Herzkrankheit. *Herz* 1997; 22(3):134-140.
Kommentar: Übersicht
51. Bellini C, Bonioli E, Ruffa G, Franchini E, Rivabella L, Cinollo G et al. [Familial hypercholesterolemia. Study of low-density lipoprotein receptors. Treatment with plasmapheresis]. *Minerva Pediatr* 1986; 38(20):893-902.
Kommentar: Übersicht
52. Berger GM, Firth JC, Jacobs P, Wood L, Marais AD, Horak A. Three different schedules of low-density lipoprotein apheresis compared with plasmapheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 1990; 88(2):94-100.
Kommentar: Methodenvergleich (n=2)
53. Berrouschot J, Barthel H, Scheel C, Koster J, Schneider D. Extracorporeal membrane differential filtration-- a new and safe method to optimize hemorheology in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 1998; 97(2):126-130.
Kommentar: Prospektive Studie (n=10) zu rheologischen Veränderungen nach LDL-Apherese bei Schlaganfall-Patienten
54. Bertrams A, Strout N. Treatment methods for LDL apheresis. *J Clin Apheresis* 1994; 9(4):241.
Kommentar: Methodenvergleich
55. Betteridge DJ, Bhatnager D, Bing RF, Durrington PN, Evans GR, Flax H et al. Treatment of familial hypercholesterolaemia. United Kingdom lipid clinics study of pravastatin and cholestyramine. *BMJ* 1992; 304(6838):1335-1338.
Kommentar: RCT
56. Bhakdi S, Dorweiler B, Kirchmann R, Torzewski J, Weise E, Trantum JJ et al. On the pathogenesis of atherosclerosis: enzymatic transformation of human low density lipoprotein to an atherogenic moiety. *J Exp Med* 1995; 182(6):1959-1971.
Kommentar: zur Pathophysiologie
57. Bhakdi S. Eine alternative Hypothese zur Pathogenese der Artherosklerose. *Herz* 1998; 23(3):163-167.
Kommentar: zur Pathophysiologie
58. Bianciardi G, Gnasso A, Postiglione A, Scarpato N, Tanganelli P, Weber G. Quantitative ultrastructural study of platelet plasma-membrane in hypercholesterolemic type IIa patients after plasma exchange and LDL-apheresis. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:183-188.
Kommentar: Übersichtsarbeit
59. Block P, American College of Cardiology. Atherosclerosis. Biology of Atherosclerotic Plaque and Evidence Based Treatment. 14-5-2001.
Ref Type: Generic
Kommentar: Übersicht zur Therapie
60. Blue Cross Blue Shield. Lipid Apheresis in the Treatment of Severe, Refractory Hypercholesterolemia (Auszug). BCBS Assessment Program 1999; 14(5).
61. Bochmann H, Geisel J, Herrmann W, Purcz T, Reuter W, Julius U et al. Eight novel LDL receptor gene mutations among patients under LDL apheresis in Dresden and Leipzig. *Hum Mutat* 2001; 17(1):76-77.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Genetik bei Patienten mit Indikation zur LDL-Apherese
62. Borberg H. The development of an automated immunoabsorption system using the LDL-apheresis model. *plasma ther transfus technol* 1983; 4:459-466.
Kommentar: Zur Entwicklung und Methodik der Membran-Doppelfiltration
63. Borberg H. The development of an automated immunoabsorption system using the LDL-apheresis model. *Eur J Clin Invest* 1983; 13:A 39.
Kommentar: Zur Entwicklung und Methodik der Membran-Doppelfiltration
64. Borberg H, Gackowski A, Hombach V, Oette K, Stoffel W. Regression of atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolaemia under LDL-apheresis. *Prog Clin Biol Res* 1988; 255:317-326.
Kommentar: Übersicht
65. Borberg H. Results of an open, longitudinal multicenter LDL-apheresis trial. *Transfus Sci* 1999; 20(1):83-94.
Kommentar: Phase-I-Studie
66. Borberg H. Twenty years of LDL-Apheresis: Experience, Observations and Conclusions (in preparation It. Angaben des Verfassers). 2002.

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-

- Ref Type: Generic
Kommentar: Übersichtsarbeit
67. Bosch T, Thiery J, Gurland HJ, Seidel D. Long-term efficiency, biocompatibility, and clinical safety of combined simultaneous LDL-apheresis and haemodialysis in patients with hypercholesterolaemia and end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8(12):1350-1358.
Kommentar: 3 Einzelfallberichte
68. Bosch T. Lipid apheresis: from a heroic treatment to routine clinical practice. *Artif Organs* 1996; 20(5):414-419.
Kommentar: Geschichtsübersicht
69. Bosch T. Low-density lipoprotein hemoperfusion using a modified polyacrylate adsorber: in vitro, ex vivo, and first clinical results. *Artif Organs* 1996; 20(4):344-345.
Kommentar: Übersicht, Methodenbeschreibung
70. Bosch T. State of the art of lipid apheresis. *Artif Organs* 1996; 20(4):292-295.
Kommentar: Übersichtsartikel
71. 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(10):1060-1065.
Kommentar: Phase-II-Studie
72. Bosch T, Schmidt B, Kleophas W, Gillen C, Otto V, Passlick-Deetjen J 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(9):977-982.
Kommentar: Phase-II-Studie (n=12), keine klinischen Outcomes
73. Bosch T, Lennertz A, Kordes B, Samtleben W. Low density lipoprotein hemoperfusion by direct adsorption of lipoproteins from whole blood (DALI apheresis): clinical experience from a single center. *Ther Apher* 1999; 3(3):209-213.
Kommentar: retrospektive Fallserie (n=3)
74. Bosch T, Lennertz A, Schmidt B, Fink E, Keller C, Toepfer M et al. DALI apheresis in hyperlipidemic patients: biocompatibility, efficacy, and selectivity of direct adsorption of lipoproteins from whole blood. *Artif Organs* 2000; 24(2):81-90.
Kommentar: Prospektiver Methodenvergleich ohne klin. Outcomes (n=6)
75. Bosch T, Heinemann O, Duhr C, Wendler T, Keller C, Fink E et al. Effect of low-dose citrate anticoagulation on the clinical safety and efficacy of direct adsorption of lipoproteins (DALI apheresis) in hypercholesterolemic patients: a prospective controlled clinical trial. *Artif Organs* 2000; 24(10):790-796.
Kommentar: Methodisches/ Pathophysiologie bei DALI
76. Bosch T, Geiß H-C, Schwandt P. Vollblut-LDL-Apherese (Dali-System). In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämie - Prävention der Atherosklerose.* unknown: unknown, 2001: 571-574.
Kommentar: Übersichtsarbeit
77. Bosch T. Direct adsorption of lipoproteins from whole blood by DALI apheresis: technique and effects. *Ther Apher* 2001; 5(4):239-243.
Kommentar: Übersichtsarbeit
78. Brech WJ, Biazolo P. Extrakorporale LDL-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie. *PZ* 1990; 43:9-12.
Kommentar: Übersichtsartikel
79. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B [see comments]. *N Engl J Med* 1990; 323(19):1289-1298.
Kommentar: Studie zur medikamentösen Lipidsenkung. Comment in: *N Engl J Med* 1990 Nov 8;323(19):1337-9. Comment in: *N Engl J Med* 1991 Apr 18;324(16):1133-5
80. Brown G, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression. *Circulation* 1993; 89:1781-1791.
Kommentar: Studie zur medikamentösen Lipidsenkung
81. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232(4746):34-47.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur Familiären Hypercholesterinämie (Pathophysiologie)
82. Bruckert E. LDL-apheresis: questions for the future. *Transfus Sci* 1999; 20(1):43-47.
Kommentar: Übersichtsarbeit

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
83. Brunner R, Widder RA, Walter P, Borberg H, Oette K. Change in hemorrheological and biochemical parameters following membrane differential filtration. *Int J Artif Organs* 1995; 18(12):794-798.
Kommentar: Unkontrollierte Studie zur Veränderung von Laborparametern nach Membran-Differentail-Filtration bei Makulopathien unterschiedlicher Genese
84. Burgin M, Hopkins G, Moore B, Nasser J, Richardson A, Minchinton R. Serum IgG and IgM levels in new and regular long-term plasmapheresis donors. *Med Lab Sci* 1992; 49(4):265-270.
Kommentar: Plasmapherese
85. Burgstaler EA, Pineda AA. Plasma exchange versus an affinity column for cholesterol reduction. *J Clin Apheresis* 1992; 7(2):69-74.
Kommentar: Methodenvergleich
86. Busnach G, Cappelleri A, Vaccarino V, Franceschini G, Dal Col A, Perrino ML et al. Selective and semiselective low-density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia. *Blood Purif* 1988; 6(3):156-161.
Kommentar: Fallserie (n=7)
87. Caldwell J, Gendreau RM, Furst D, Wiesenhutter C, Quagliata F, Spindler J et al. A pilot study using a staph protein A column (Prosorba) to treat refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26(8):1657-1662.
Kommentar: Einarmige Pilotstudie, siehe Einzelauswertung
88. Candrina R, Spandrio S, Di Stefano O, Scalvini T, Cotelli M, Tosoni M et al. Double-filtration plasmapheresis in heterozygous familial hypercholesterolemia: our experience over 25 treatments. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:189-190.
Kommentar: Fallserie zur MDF bei heterozygoter FH
89. Cashin-Hemphill L, Noone M, Abbott JF, Waksmonski CA, Lees RS. Low-density lipoprotein apheresis therapy during pregnancy. *Am J Cardiol* 2000; 86(10):1160, A10.
Kommentar: Fallbericht
90. Cheng JW. Recognition, pathophysiology, and management of acute myocardial infarction. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58(18):1709-1718.
Kommentar: Übersicht zum Myokardinfarkt, keine Primärstudie
91. Ciszewski TS, Ralston S, Acteson D, Wasi S, Strong SJ. Protein levels and plasmapheresis intensity. *Transfus Med* 1993; 3(1):59-65.
Kommentar: Plasmapherese
92. Classen M, Dierkesmann R, eimpel H, et al. Erkrankungen des Herzens und des Kreislaufs: Koronare Risikofaktoren. In: DG Internisten, BV Internisten, editors. *Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin*. München Jena: Urban & Fischer, 1999.
Kommentar: Buchkapitel
93. Collins R, Peto R, Armitage J. The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results. *Int J Clin Pract* 2002; 56(1):53-56.
Kommentar: Grosse Statin-RCT (Simvastatin)
94. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the guidelines for ambulatory electrocardiography). *Circulation* 1999; 100(8):886-893.
Kommentar: zur Elektrokardiographie
95. Cremer P, Kruse B, Muche R, Hilgers H, Wieland H, Kreuzer H et al. Risikofaktor LDL-Cholesterin - Ergebnisse der Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS). *Kassenarzt* 1989; 29:52-56.
Kommentar: Übersicht
96. Cremer P, Muche R, Kruse LB, Seidel D, Labrot B. [Risk of myocardial infarct in 40 to 60-year-old males in relation to potential risk factors of atherosclerosis. Intermediate evaluation of the Gottingen risk, incidence and prevalence study following a 5-year observation period]
Myokardinfarkttrisiko bei 40- bis 60jährigen Männern in Abhängigkeit von potentiellen Risikofaktoren der Atherosklerose. Zwischenauswertungen der Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS) nach einem 5jährigen Beobachtungszeitraum. *Versicherungsmedizin* 1989; 41(5):154-162.
Kommentar: Zwischenauswertungen, Epidemiologische Studie
97. Cremer P, Seidel D. Bewertung von Fettstoffwechselbefunden im Hinblick auf das Koronarrisiko. *Schriftenreihe der Bayerischen Landesärztekammer* 1990; 78:18-30.
Kommentar: Übersicht, Epidemiologie
98. Cremer P, Nagel D. Diagnostische Strategien zur Beurteilung von fettstoffwechselstörungen und zur therapeutischen Zielsetzung. *Internist* 1992; 33:32-37.
Kommentar: Übersicht

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
99. Cremer P, Nagel D, Labrot B, Mann H, Muche R, Elster H et al. Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Invest* 1994; 24(7):444-453.
Kommentar: Epidemiologische Studie
100. Cremer P, Nagel D, Seidel D, van de Loo JC, Kienast J. Considerations about plasma fibrinogen concentration and the cardiovascular risk: combined evidence from the GRIPS and ECAT studies. *Goettingen Risk Incidence and Prevalence Study. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities [letter]. Am J Cardiol* 1996; 78(3):380-381.
Kommentar: Übersicht, Epidemiologie
101. Cremer P, Nagel D, Mann H, Labrot B, Muller BR, Elster H et al. Ten-year follow-up results from the Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis* 1997; 129(2):221-230.
Kommentar: Epidemiologische Studie
102. Cullen P, Assmann G. Treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol in the secondary prevention of coronary heart disease: absolute levels or extent of lowering? *Am J Cardiol* 1997; 80(10):1287-1294.
Kommentar: Übersicht zur LDL-Senkung
103. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286(2):180-187.
Kommentar: Epidemiolog. Studie zum Framingham Risiko-Score
104. Daida H, Lee YJ, Yokoi H, Kanoh T, Ishiwata S, Kato K et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by reducing lipoprotein (a) levels with low-density lipoprotein apheresis. *Low-Density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) Group. Am J Cardiol* 1994; 73(15):1037-1040.
Kommentar: Keine klin. Outcome, Studie zur Assoziation Lp(a) und Restenose nach PTCA
105. Daida H, Yamaguchi H. Clinical application and effectiveness of low-density lipoprotein apheresis in the treatment of coronary artery disease. *Ther Apher* 1997; 1(3):253-254.
Kommentar: Review zu 2 LDL-Apherese Studien
106. Dairou F, Rottembourg J, Truffert J, Assogba U, Bruckert E, De Gennes JL et al. Plasma exchange treatment for severe familial hypercholesterolemia: a comparison of two different techniques. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:152-159.
Kommentar: Plasmaaustausch
107. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990; 82(3 Suppl):II38-II46.
Kommentar: Übersicht, Epidemiologie
108. Demetriou K, H'Maltezou E, Pierides AM. Familial homozygous hypercholesterolemia: effective long-term treatment with cascade double filtration plasmapheresis. *Blood Purif* 2001; 19(3):308-313.
Kommentar: 2 Einzelfallberichte zur Membran-Doppel-Filtration bei FH
109. Derfler K, Swoboda K, Hirschl MM, Gottsauner-Wolf M, Steger G, Sunder-Plassmann G et al. Comparison of plasma separation and immunospecific LDL-elimination in severe hypercholesterolemia. *Int J Artif Organs* 1992; 15(6):383-384.
Kommentar: Übersicht
110. Derfler K. Apherese-Verfahren in der Behandlung der familiären Hypercholesterinämie [An apheresis method in treatment of familial hypercholesterolemia]. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112(2):49-51.
Kommentar: Kommentar zu Jansen 2000
111. DG Kardiologie- HuK. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung. Indikation zur LDL-Elimination als extrakorporales Therapieverfahren (LDL-Apherese). *Z Kardiol* 1995; 86:478-482.
112. DG Kardiologie- HuK. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung. Koronare Herzkrankhet / Angina Pectoris. *Z Kardiol* 1998; 87:907-911.
Kommentar: Nicht evidenzbasierte Leitlinien
113. DGFF. Empfehlungen der Lipid-Liga: Diagnostik und Therapie von Stoffwechselstörungen in der hausärztlichen Praxis. *Lipidreport* 1995; 2:5-12.
Kommentar: Empfehlungen
114. DGFF. Lipid-Liga. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihre Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V. www.lipid-liga.de. 2001.
Ref Type: Generic
Kommentar: Nicht evidenzbasierte Empfehlungen

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
115. DGTI. Richtlinien der Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. 24-11-1998.
Ref Type: Generic
Kommentar: Nicht evidenzbasierte Empfehlungen,
116. Dinkel HP, Moll R, Debus S. Colour flow Doppler ultrasound of the carotid bifurcation: can it replace routine angiography before carotid endarterectomy? *Br J Radiol* 2001; 74(883):590-594.
Kommentar: Studie zum Stellenwert der Doppler-Messung
117. Donner MG, Richter O, Schwandt P. Plasma lipoproteins under LDL apheresis by cascade filtration 66th Congress of the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis* 1996;209.
Kommentar: Kongressabstract und Fallberichte (n=3), keine klinischen Outcomes
118. Donner MG, Richter WO, Schwandt P. Long term effect of LDL apheresis on coronary heart disease. *Eur J Med Res* 1997; 2(6):270-274.
Kommentar: Unkontrollierte prospektive Studie (n=34 mit therapierefraktärer FH und KHK)
119. Donner MG, Richter WO, Schwandt P. Long-term follow-up of carotid atherosclerosis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia under LDL apheresis treatment. *J Clin Apheresis* 1997; 12(4):202-203.
Kommentar: Kommentar mit Fallserie zur LDL-Immunadsorption (n=8) bei therapierefraktärer Familiärer Hypercholesterinämie
120. Donner MG, Richer WO, Schwandt P. LDL-Apheresen mit Dextransulfat. In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämie - Prävention der Atherosklerose.* unknown: unknown, 2001: 557-565.
Kommentar: Übersichtsarbeit
121. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AF-CAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* [see comments]. *JAMA* 1998; 279(20):1615-1622.
Kommentar: Studie zur medikamentösen Lipidsenkung
Comment in: *JAMA* 1998 May 27;279(20):1659-61. Comment in: *JAMA* 1999 Feb 3;281(5):414; discussion 417-9. Comment in: *JAMA* 1999 Feb 3;281(5):415; discussion 417-9. Comment in: *JAMA* 1999 Feb 3;281(5):415-6; discussion 417-9. Comment in: *JAMA* 1999 Feb 3;281(5):416; discussion 417-9. Comment in: *JAMA* 1999 Feb 3;281(5):416-7; discussion 417-9. Comment in: *JAMA* 1999 Feb 3;281(5):417-9
122. Drager LJ, Julius U, Kraenzle K, Schaper J, Toepfer M, Zygan K et al. DALI-the first human whole-blood low-density lipoprotein and lipoprotein (a) apheresis system in clinical use: procedure and clinical results. *Eur J Clin Invest* 1998; 28(12):994-1002.
Kommentar: multizentr. klin. Studie, unkontrolliert (n=14) und Übersicht, Eliminationscharakteristika,keine klinischen Outcomes
123. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial [see comments]. *Circulation* 1999; 99(25):3227-3233.
Kommentar: Comment in: *Circulation* 1999 Jun 29;99(25):3215-7
124. Eisenhauer T, Armstrong VW, Wieland H, Fuchs C, Nebendahl K, Scheler F et al. Selective continuous elimination of low density lipoproteins (LDL) by heparin precipitation: first clinical application. *ASAIO Trans* 1986; 32(1):104-107.
Kommentar: Übersichtsartikel und Einzelfallberichte (n=3)
125. Eisenhauer T, Armstrong VW, Wieland H, Fuchs C, Scheler F, Seidel D. Selective removal of low density lipoproteins (LDL) by precipitation at low pH: first clinical application of the HELP system. *Klin Wochenschr* 1987; 65(4):161-168.
Kommentar: Übersichtsarbeit
126. Eisenhauer T, Schuff-Werner P, Armstrong VW, Talartschik J, Scheler F, Seidel D. Long-term experience with the HELP system for treatment of severe familial hypercholesterolemia. *ASAIO Trans* 1987; 33(3):395-397.
Kommentar: Übersichtsarbeit
127. Eisenhauer T, Armstrong VW, Schuff-Werner P, Schutz E, Thierry J, Scheler F et al. Long-term clinical experience with HELP-LDL-apheresis in combination with HMG-CoA-reductase inhibitors for maximum treatment of coronary heart disease associated with severe hypercholesterolemia. *ASAIO Trans* 1989; 35(3):580-583.
Kommentar: Übersichtsarbeit
128. Eisenhauer T, Muller U, Schuff-Werner P, Armstrong VW, Bosch T, Thierry J et al. Simultaneous heparin extracorporeal LDL precipitation and hemodialysis. First clinical experience. *ASAIO Trans* 1991;

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-

- 37(3):M494-M496.
Kommentar: Fallserie
129. Eriksson M, Berg B, Berglund L, Lantz B, Angelin B. Lipid lowering in severe familial hypercholesterolaemia: efficacy and safety of a new regenerating system for selective apheresis of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Intern Med* 1989; 225(1):29-34.
Kommentar: Fallserie (n=4)
130. Ernst E. Plasma fibrinogen--an independent cardiovascular risk factor. *J Intern Med* 1990; 227(6):365-372.
Kommentar: Zur Epidemiologie, Übersicht
131. Ersoy U, Guvener M. Coronary revascularization in seven-year-old boy with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Acta Paediatr* 2000; 89(12):1501-1502.
Kommentar: Fallbericht
132. Fadul JE, Vessby B, Wikstrom B, Danielson BG. Treatment of homozygous familial hypercholesterolemia with low density lipoprotein apheresis: a 4 year follow-up study. *Artif Organs* 1997; 21(5):364-368.
Kommentar: 2 Fallberichte
133. Fadul JE, Sandhagen B, Linde T, Vessby B, Wikstrom B, Danielson BG. Effects of LDL apheresis on blood rheology in two patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Blood Purif* 1997; 15(3):182-187.
Kommentar: Fallbericht
134. Farnier M, Davignon J. Current and Future Treatment of Hyperlipidemia: The Role of Statins. *Am J Cardiol* 1998; 82(4B):3J-10J.
135. 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(2-3):197-202.
Kommentar: Methodenvergleich
136. Franceschini G, Calabresi L, Vaccarino V, Busnach G, Cappelleri A, Sirtori CR. Comparison of dextran sulphate cellulose and double filtration plasmaphereses for the treatment of severe hypercholesterolemia. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:112-117.
Kommentar: Methodenvergleich
137. Franceschini G, Apebe P, Calabresi L, Busnach G, Minetti L, Vaccarino V et al. Alterations in the HDL system after rapid plasma cholesterol reduction by LDL-apheresis. *Metabolism* 1988; 37(8):752-757.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie bei LDL-Apherese, keine klin. Outcomes
138. Fredrickson DS. Phenotyping. On reaching base camp (1950-1975). *Circulation* 1993; 87(4 Suppl):III1-15.
Kommentar: Übersichtsarbeit und historischer Überblick über die Klassifizierung der Lipidstoffwechselstörungen
139. Fresenius AG, Schenzle D. Biometrischer Endbericht der Studie "Chronische Studie mit dem Vollblutadsorber DALI, Prüfplan-Nr. LDL-AD/LZ01". 13-11-1998.
Ref Type: Generic
Kommentar: Studienbericht
140. Friedman BA, Schork MA, Mocniak JL, Oberman HA. Short-term and long-term effects of plasmapheresis on serum proteins and immunoglobulins. *Transfusion* 1975; 15(5):467-472.
Kommentar: Studie zur Plasmapherese
141. Fuchs C, Windisch M, Wieland H, Armstrong VW, Rieger J, Köstering H et al. Selective Continuous Extracorporeal Elimination of Low Density Lipoproteins from Plasma by Heparin-Precipitation without Cations. *Plasma Separation and Plasma Fractionation*. Basel: 1983: 272-280.
Kommentar: Zur Technik der HELP-Apherese
142. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326(4):242-250.
Kommentar: Übersicht
143. Geiss HC, Parhofer KG, Schwandt P. Atorvastatin compared with simvastatin in patients with severe LDL hypercholesterolaemia treated by regular LDL apheresis. *J Intern Med* 1999; 245(1):47-55.
Kommentar: Vergleich verschiedener Statine bei LDL-Apherese
144. Geiss HC, Parhofer KG, Donner MG, Schwandt P. Low density lipoprotein apheresis by membrane differential filtration (cascade filtration). *Ther Apher* 1999; 3(3):199-202.
Kommentar: Fallserie (n=52), keien klinischen Outcomes
145. Geiß H-C, Richter WO, Schwandt P. Membran-Differential-Filtrations-Lipidapherese (MDF-Lipidapherese). In: Schwandt P, Richer WO, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämie - Prävention der Atherosklerose*. 2001: 566-570.
Kommentar: Zur Technik der MDF

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
146. Genest J, Jr., Lavoie MA. Images in clinical medicine. Homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1999; 341(7):490.
Kommentar: Übersicht zur fam. Hypercholesterinämie
147. Gennes Jd, Touraine R, Maunand B, Truffert J, Laudat P. [Homozygous cutaneo-tendinous forms of hypercholesteremic xanthomatosis in an exemplary familial case. Trial of plasmapheresis and heroic treatment]
Formes homozygotes cutaneo-tendineuses de xanthomatose hypercholesterolemique dans une observation familiale exemplaire. Essai de plasmapherese a titre de traitement heroique. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1967; 118(15):1377-1402.
Kommentar: Zum Krankheitsbild der Familiären Hypercholesterinämie
148. 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. Munich, Basel: Karger, 1993: 208-212.
Kommentar: Retrospektive Auswertung von Daten zu 52 Patienten (n=48 mit heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie) und Membran-Differential-Filtration
149. Gohlke H, Braunagel K, Bestehorn HP, Kettner U, Burggraf E, Bauer M et al. Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.) begünstigt Regression (REG) bei Fam. Hypercholesterinämie (FH) (57. Jahrestag der Deutschen Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung, 1991). 1991.
Ref Type: Generic
Kommentar: Kongressabstract
150. Gohlke H. Der Einfluss des LDL-/HDL-Cholesterin-Quotienten auf die Progression und Regression von arteriosklerotischen Läsionen. Eine Analyse kontrollierter angiographischer Interventionsstudien. *Wien Klin Wochenschr* 1992; 104(11):309-313.
Kommentar: Review zur medikamentösen Lipidsenkung
151. Goldberg AC. The impact of lipid lowering in coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12(5):488-493.
Kommentar: Übersichtsarbeit
152. Goldstein BL, Hofschire PJ, Sears TD, Rayburn WF. Long-term plasmapheresis in the homozygous hyperlipidemic patient. *Am Heart J* 1991; 122(5):1465-1466.
Kommentar: Übersicht (Plasmapherese)
153. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52(7):1544-1568.
Kommentar: Übersichtsarbeit
154. Goldstein JL, Brown MS. Familial Hypercholesterolemia. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, editors. The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill Book Company, 1983: 672-712.
Kommentar: Grundlegender Übersichtsartikel Familiäre Hypercholesterinämie
155. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CRA, Beaudet L, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 1981-2030.
Kommentar: Übersichtsarbeit
156. Goldstein JL, Brown MS. Molecular medicine. The cholesterol quartet. *Science* 2001; 292:1310-1312.
Kommentar: Kommentar
157. Gordon BR, Kelsey SF, Bilheimer DW, Brown DC, Dau PC, Gotto AM, Jr. et al. Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. The Liposorber Study Group. *Am J Cardiol* 1992; 70(11):1010-1016.
Kommentar: Teilkontrollierte Studie, siehe Einzelauswertung
158. Gordon BR, Saal SD. Immunoabsorption and dextran sulfate cellulose LDL-apheresis for severe hypercholesterolemia: the Rogosin Institute experience 1982-1992. *Transfus Sci* 1993; 14(3):261-268.
Kommentar: Übersichtsarbeit
159. Gordon BR, Stein E, Jones P, Illingworth DR. Indications for low-density lipoprotein apheresis. *Am J Cardiol* 1994; 74(11):1109-1112.
Kommentar: Übersicht- Indikationen für LDL-Apherese
160. Gordon BR, Saal SD. Extracorporeal Therapies for Refractory Hypercholesterolemia. *Cardiovasc Surg* 1995;361-365.
Kommentar: Übersichtsartikel
161. Gordon BR, Saal SD. Low-density lipoprotein apheresis using the Liposorber dextran sulfate cellulose system for patients with hypercholesterolemia refractory to medical therapy. *J Clin Apheresis* 1996;

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-

- 11(3):128-131.
Kommentar: Übersicht
162. Gordon BR, Saal SD. Current status of low density lipoprotein-apheresis for the therapy of severe hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7(6):381-384.
Kommentar: Übersicht
163. Gordon BR, Saal SD. Clinical experience and future directions for low-density lipoprotein apheresis in the United States. *Ther Apher* 1997; 1(3):249-252.
Kommentar: Wichtige Übersichtsarbeit (USA)
164. Gordon BR, Kelsey SF, Dau PC, Gotto AM, Jr., Graham K, Illingworth DR et al. Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. *Liposorber Study Group. Am J Cardiol* 1998; 81(4):407-411.
Kommentar: Retrospektive Auswertung und 5-Jahres-Follow-up der Liposorber-Studie (Gordon 1992)
165. Gordon BR. Incorporation of low-density lipoprotein apheresis into the treatment program of patients with severe hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2(4):308-313.
Kommentar: Übersichtsarbeit
166. Gotto-AM J. Lipid lowering, regression, and coronary events. A review of the Interdisciplinary Council on Lipids and Cardiovascular Risk Intervention, Seventh Council meeting. *Circulation* 1995; 92(3):646-656.
Kommentar: Übersicht
167. Gotto AM, Farmer JA. Wirtschaftliche Bewertung einer lipidsenkenden Therapie in den USA. In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Stuttgart: Schattauer, 1996: 839-854.
Kommentar: Ökonomische Analyse, USA, Statine
168. Gotto AM. Application of the National Cholesterol Education Program and joint European treatment Criteria and clinical benefit in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 21:1627-1633.
Kommentar: Übersichtsartikel zur Cholesterol-Reduktion
169. Greten H, Bleifeld W, Beil FU, Därr W, Strauer E, Kleophas W et al. LDL-Apherese. Ein therapeutisches Verfahren bei schwerer Hypercholesterinämie. *Deutsches Ärzteblatt* 1992; 89:33-34.
Kommentar: Übersichtsartikel
170. Grossman M, Rader DJ, Muller DW, Kolansky DM, Kozarsky K, Clark BJ, III et al. A pilot study of ex vivo gene therapy for homozygous familial hypercholesterolaemia [see comments]. *Nat Med* 1995; 1(11):1148-1154.
Kommentar: LDL-Apherese nicht evaluiert. Comment in: *Nat Med* 1995 Nov;1(11):1137-8
171. Grundy SM. George Lyman Duff Memorial Lecture. Multifactorial etiology of hypercholesterolemia. Implications for prevention of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11(6):1619-1635.
Kommentar: Hintergrundarbeit zur Ätiologie der Hypercholesterinämie
172. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF et al. When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997; 95(6):1683-1685.
Kommentar: Konsensus-Empfehlungen zur Cholesterinsenkung
173. Grundy SM. Prevention of coronary heart disease through cholesterol reduction. *Am Fam Physician* 1997; 55(6):2250-2258.
Kommentar: Zur Epidemiologie, Übersicht
174. Guyton JR, Klemp KF. The lipid-rich core region of human atherosclerotic fibrous plaques. Prevalence of small lipid droplets and vesicles by electron microscopy. *Am J Pathol* 1989; 134(3):705-717.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
175. 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* 1998; 8:164-171.
Kommentar: Fallserie (n=8), keine strukturierten klinischen Outcomes
176. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction [see comments]. *N Engl J Med* 1998; 339(4):229-234.
Kommentar: Zur Epidemiologie
177. Hanefeld M. Klinische Pharmakologie der Statine. Statine. neue Perspektiven der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen Prävention der Arteriosklerose. *Unimed*, 1900: 76-87.
Kommentar: Übersicht Statine

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
178. Hansen PS, Defesche JC, Kastelein JJ, Gerdes LU, Frazza L, Gerdes C et al. Phenotypic variation in patients heterozygous for familial defective apolipoprotein B (FDB) in three European countries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(4):741-747.
Kommentar: Studie zur genetischen Epidemiologie
179. Hay JW, Yu WM, Ashraf T. Pharmacoeconomics of lipid-lowering agents for primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Pharmacoeconomics* 1999; 15(1):47-74.
Kommentar: Gesundheitsökonomische Auswertung, nur medikamentöse Lipidsenkung
180. Heibert A. The risk of arteriosclerotic vascular diseases in subjects with xanthomatosis. *Acad Med Scand* 1975; 198:249-251.
Kommentar: Zur Epidemiologie
181. Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann G. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost* 1995; 73(3):374-379.
Kommentar: Studie zur Epidemiologie
182. Herrera CJ, Frazin LJ, Dau PC, DeFrino P, Stone NJ, Mehlman DJ et al. Atherosclerotic plaque evolution in the descending thoracic aorta in familial hypercholesterolemic patients. A transesophageal echo study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(11):1723-1729.
Kommentar: RCT (n=8) zur LDL-Apherese bei FH, echokardiographische Beurteilung der aortalen Plaque-Entwicklung. Ziel war die Beurteilung der Echokardiographie zur Untersuchung der Plaque-Morphologie der Aorta descendens
183. Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, Pritchard PH. Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1991; 11(2):290-297.
Kommentar: Studie zur genetischen Epidemiologie
184. Hinzpeter B, Klever DG, Wendland G, Lauterbach KW. [Coronary disease and social security. A simulation model on cost analysis]
Die koronare Herzkrankheit und die Sozialversicherung. Ein Simulationsmodell zur Kostenanalyse. *Herz* 2000; 25(5):515-525.
Kommentar: Gesundheitsökonomische Auswertung, keine Apherese
185. Hoeg JM, Starzl TE, Brewer-HB J. Liver transplantation for treatment of cardiovascular disease: comparison with medication and plasma exchange in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1987; 59(6):705-707.
Kommentar: Studie, keine selektiven Aphereseverfahren
186. Hoeg JM. Pharmacologic and surgical treatment of dyslipidemic children and adolescents. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 623:275-284.
Kommentar: Übersichtsarbeit
187. Hoeg JM. Familial hypercholesterolemia. What the zebra can teach us about the horse. *JAMA* 1994; 271(7):543-546.
Kommentar: Kommentar
188. Hombach V, Borberg H, Gadzkowski A, Oette K, Stoffel W. Regression der Koronarsklerose bei familiärer Hypercholesterinämie IIa durch spezifische LDL-Apherese. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111(45):1709-1715.
Kommentar: Studie ohne klinische Outcomes (n=10)
189. Homma Y, Mikami Y, Tamachi H, Nakaya N, Nakamura H, Goto Y. Comparison of selectivity of LDL removal by double filtration and dextran-sulfate cellulose column plasmapheresis, and changes of subfractionated plasma lipoproteins after plasmapheresis in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 1987; 36(5):419-425.
Kommentar: Studie, keine klinischen Outcomes
190. Horiuchi T, Emura M, Usami M, Malchesky PS, Nose Y. Membrane plasma filtration (MPF): effect of temperature on heparin and macromolecule sieving. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1985; 31:692-697.
Kommentar: Experimentelle Arbeit
191. Hummelsheim T, Borberg H, Brunner R, Oette K. Acute changes of haemorrhological parameters by LDL apheresis: specific immunoadsorption versus cascade filtration. In: Gotto AM, Mancini M, Richter WO, Schwandt P, editors. *Treatment of severe dyslipoproteinemia in the prevention of coronary heart disease*. Munich, Basel: Karger, 1993: 194-203.
Kommentar: Experimentelle Arbeit, Methodenvergleich
192. Jacob BG, Richter WO, Schwandt P. Therapy of severe familial heterozygous hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis with immunoadsorption: effects of the addition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors to therapy. *Clin Invest* 1993; 71(11):908-912.

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-

- Kommentar:** Zweiarmlige klinische Studie (n=9), kein Vergleich mit/ohne Apherese, sondern Apherese LDL-Apherese mit/ohne HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, keine klinischen Outcomes
193. Jacobs P, Marais D. Perspectives for apheresis in hypercholesterolaemia. *Transfus Sci* 1993; 14(3):219-221.
Kommentar: Übersicht
194. Jaeger BR, Seidel D. Hyperlipoproteinämie und LDL-Apherese. *Herz* 2001; 8(26):531-544.
Kommentar: Übersichtsarbeit
195. Jaeger BR, Goehring P, Schirmer J, Uhrig S, Lohse P, Kreuzer E et al. Consistent lowering of clotting factors for the treatment of acute cardiovascular syndromes and hypercoagulability: a different pathophysiological approach. *Ther Apher* 2001; 5(4):252-259.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
196. Jaeger BR. Evidence for maximal treatment of atherosclerosis: drastic reduction of cholesterol and fibrinogen restores vascular homeostasis. *Ther Apher* 2001; 5(3):207-211.
Kommentar: Übersichtsarbeit (LDL-Apherese)
197. Jansen M, Banyai S, Schmaldienst S, Goldammer A, Rohac M, Horl WH et al. Direct adsorption of lipoproteins (DALI) from whole blood: first long-term clinical experience with a new LDL-apheresis system for the treatment of familial hypercholesterolaemia. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112(2):61-69.
Kommentar: Fallserie (n=7), Studie zum Eliminationsprofil der DALI, keine klin. Outcomes
198. Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1997; 336(5):332-336.
Kommentar: Gesundheitsökonomische Studie zur medikamentösen Lipidsenkung. Comment in: *ACP J Club* 1997 Jul-Aug;127(1):21
199. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Dosis-Wirkungs-Studie zum Vergleich von Atorvastatin mit simvastatin, Pravastatin, Lovastatin und Fluvastatin bei Patienten mit Hypercholesterinämie (CURVES-Studie)
Übersetzung der Originalarbeit "Comparative Dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES study)". *Am J Cardiol* 1998; 81(5):582-587.
Kommentar: RCT zur Statintherapie. Comment in: *Am J Cardiol* 1998 Aug 1;82(3):406-7
200. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study) [published erratum appears in *Am J Cardiol* 1998 Jul 1;82(1):128] [see comments]. *Am J Cardiol* 1998; 81(5):582-587.
Kommentar: kontrollierte Studie, Statine
201. Jones PH. The use of combined LDL affinity apheresis utilizing dextran sulfate cellulose columns and hypolipidemic medications in patients with severe hypercholesterolemia to assess regression of atherosclerosis. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:142-145.
Kommentar: Übersichtsarbeit
202. Jonsson B. Economics of drug treatment: for which patients is it costeffective to lower cholesterol? *Lancet* 2001; 358(9289):1251-1256.
Kommentar: 21532748
203. Jorstad S, Smeby LC, Balstadt T, Wideroe TE, Osterud B. Effect of long-term plasmapheresis with single versus double membrane filtration. In: Smeby LC, Jorstad S, Wideroe TE, editors. *Immune and metabolic aspects of therapeutic blood purification systems*. Basel: Karger, 1985: 338-344.
Kommentar: Buchkapitel
204. Jovin IS, Taborski U, Heidinger K, Muller-Berghaus G. Low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995; 346(8967):117-118.
Kommentar: Kommentar zu: Thompson GR 1995 in *Lancet*
205. Julius U, Lüthke K, Hanefeld M. Nutzen der Cholesterolsenkung für den Koronarpatienten. *ÄBS* 1993; 11:783-793.
Kommentar: Übersichtsarbeit
206. 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(3):199-206.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit 2 Methoden der LDL-Apherese
207. Kajinami K, Mabuchi H. Therapeutic effects of LDL apheresis in the prevention of atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10(5):401-406.
Kommentar: Übersichtsarbeit Comment in: *Curr Opin Lipidol* 1999 Oct;10(5):383-6

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
208. Kamanabroo D, Ulrich K, Grobe H, Assmann G. Plasma exchange in type II hypercholesterolemia. *Prog Clin Biol Res* 1988; 255:347-356.
Kommentar: Übersichtsarbeit
209. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP. Obesity, lipids, and glucose intolerance. The Framingham Study. *Am J Clin Nutr* 1979; 32(6):1238-1245.
Kommentar: Epidemiologische Studie
210. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979; 90(1):85-91.
Kommentar: Epidemiologische Studie
211. Kaplan AA. Complications and Management. In: Kaplan AA, editor. *A Practical guide to therapeutic apheresis*. Blackwell Science, 1999: 56-59.
Kommentar: Zu Komplikationen der Apherese, Buchkapitel
212. Kassner U, Thomas HP, Steinhagen-Thiessen E. Lipoprotein(a): Epidemiologie und therapeutische Ansätze [Lipoprotein(a): epidemiology and therapeutic approaches]. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125(44):1337-1343.
Kommentar: Übersichtsarbeit
213. Kawasuji M, Sakakibara N, Takemura H, Matsumoto Y, Mabuchi H, Watanabe Y. Coronary artery bypass grafting in familial hypercholesterolemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(2):364-369.
Kommentar: Konsekutive Fallserie
214. Keane WF. Lipids and progressive renal failure. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108(14):420-424.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
215. Keller C, Zöllner N. Familiäre Hypercholesterinämien. *Hypercholesterinämien*. 1900: 146-164.
Kommentar: Übersichtsarbeit
216. Keller C, Hailer S, Demant T, Wolfram G, Zollner N. Effect of plasma exchange with and without concomitant drug treatment on lipids and lipoproteins in patients with familial hypercholesterolemia confirmed by tissue culture. *Atherosclerosis* 1985; 57(2-3):225-234.
Kommentar: Studie (Plasmaaustausch)
217. Keller C, Spengel FA. Changes of atherosclerosis of the carotid arteries due to severe familial hypercholesterolemia following long-term plasmapheresis, assessed by duplex scan. *Klin Wochenschr* 1988; 66(4):149-152.
Kommentar: Fallserie (n=3)
218. Keller C, Zollner N. Long-term plasmapheresis in the management of severe hypercholesterolemia. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:81-86.
Kommentar: Übersichtsarbeit
219. Keller C. LDL-apheresis: results of longterm treatment and vascular outcome. *Atherosclerosis* 1991; 86(1):1-8.
Kommentar: Übersichtsarbeit
220. Kes P, Reiner Z. Extracorporeal treatment for refractory hyperlipidemia. *Acta Med Croatica* 1999; 53(2):83-92.
Kommentar: Übersicht
221. Ketter C, Zöllner N. Hypercholesterinämien. In: Schwandt P, Richter WO, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Stuttgart: Schattauer, 1996: 145-167.
Kommentar: Übersichtsarbeit
222. Kitabatake A, Sato H, Hori M, Kamada T, Kubori S, Hoki N et al. Coronary atherosclerosis reduced in patients with familial hypercholesterolemia after intensive cholesterol lowering with low-density lipoprotein-apheresis: 1-year follow-up study. The Osaka LDL-Apheresis Multicenter Trial Group. *Clin Ther* 1994; 16(3):416-428.
Kommentar: Unkontrollierte Studie (n=13)
223. Kitano Y, Thompson GR. Role of LDL apheresis in the management of hypercholesterolaemia. *Transfus Sci* 1993; 14(3):269-280.
Kommentar: Übersichtsartikel
224. Kitano Y, Thompson GR. The familial hypercholesterolemia regression study: a randomized comparison of therapeutic reduction of both low-density lipoprotein and lipoprotein(a) versus low-density lipoprotein alone. *Ther Apher* 1997; 1(2):187-190.
Kommentar: Gleiche Studie wie Thompson 1995

32. Anhang
- 32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
225. Kito Y, Takahashi J, Endo M, Agishi T, Kitamura S, Matsuda H et al. [The effect of LDL-apheresis on the long-term prognosis of hypercholesterolemic patients with coronary artery bypass grafts: a multicenter study]. *Kyobu Geka* 1993; 46(5):399-404.
226. Kleophas W, Leschke M, Tschöpe D, Martin J, Schauseil S, Schottenfeld Y et al. Akute Wirkungen der extrakorporalen LDL-Cholesterin- und Fibrinogen-Elimination auf Blutrheologie und Mikrozirkulation [Acute effects of extracorporeal LDL cholesterol and fibrinogen elimination on blood rheology and microcirculation]. *Dtsch Med Wochenschr* 1990; 115(1):3-7.
Kommentar: Einzelfallberichte
227. Knisel W, Di Nicuolo A, Pfohl M, Müller H, Risler T, Eggstein M et al. Different effects of two methods of low-density lipoprotein apheresis on the coagulation and fibrinolytic systems. *J Intern Med* 1993; 234(5):479-487.
Kommentar: Methodenvergleich, Auswirkung von Apheresen auf Gerinnungssystem
228. Knisel W, Pfohl M, Müller M, Besenthal I, Di Nicuolo A, Voelker W et al. Comparative long-term experience with immunoadsorption and dextran sulfate cellulose adsorption for extracorporeal elimination of low-density lipoproteins. *Clin Invest* 1994; 72(9):660-668.
Kommentar: Methodenvergleich (n=8) bezüglich der Wirksamkeit zweier LDL-Aphereseverfahren (Immunadsorption und DSA)
229. Koga N, Kohchi K, Okazaki H, Ueda O, Nishida H, Maw PR et al. Clinical effects and new evaluation trials of plasmapheresis for FH--computed quantitative coronary angiography and MRI changes in Achilles tendon. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:189-192.
Kommentar: Plasmapherese
230. Koga N, Satoh T, Watanabe K, Kohchi K, Iwata Y, Minami H. LDL-apheresis and improvement in the coronary atherosclerosis of familial hypercholesterolemia--correlation of computerized quantitative coronary angiography with autopsy findings. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991; 19(1):37-52.
Kommentar: Unkontrollierte Studie (n=5)
231. Koga N, Iwata Y. Pathological and angiographic regression of coronary atherosclerosis by LDL-apheresis in a patient with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1991; 90(1):9-21.
Kommentar: Fallbericht
232. Koga N, Iwata Y, Yamamoto A. Angiographic and pathological studies on regression of coronary atherosclerosis of FH patients who received LDL-apheresis treatment. *Artif Organs* 1992; 16(2):171-176.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese
233. Koga N. The retardation of progression, stabilization, and regression of coronary and carotid atherosclerosis by low-density lipoprotein apheresis in patients with familial hypercholesterolemia. *Ther Apher* 1997; 1(3):260-270.
Kommentar: Retrospektive Studie (n=11)
234. Koga N. Efficacy and safety measures for low density lipoprotein apheresis treatment using dextran sulfate cellulose columns. *Ther Apher* 1999; 3(2):155-160.
Kommentar: Risiken/ Sicherheit der LDL-Apherese
235. Koga N, Watanabe K, Kurashige Y, Sato T, Hiroki T. Long-term effects of LDL apheresis on carotid arterial atherosclerosis in familial hypercholesterolaemic patients. *J Intern Med* 1999; 246(1):35-43.
Kommentar: kontrollierte Studie
236. Koizumi J, Koizumi I, Uno Y, Inazu A, Kajinami K, Haraki T et al. Reduction of lipoprotein(a) by LDL-apheresis using a dextran sulfate cellulose column in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1993; 100(1):65-74.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zu Eliminationscharakteristika der LDL-Apherese
237. Kojima S, Shida M, Tanaka K, Takano H, Yokoyama H, Kuramochi M. Acute changes in plasma levels of hepatocyte growth factor during low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher* 2001; 5(1):2-6.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie nach Apherese
238. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16(5):285-292.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie der KHK
239. Konovalov GA, Pokrovskii SN, Trakht IN, Bokchubaev E, Volkova EI, Kukharchuk VV. [The plasmoadsorption of low-density lipoproteins in the treatment of patients with hereditary hypercholesterolemia]. *Ter Arkh* 1991; 63(7):65-70.
Kommentar: Übersicht
240. Kopprasch S, Julius U, Gromeier S, Kuhne H, Graessler J. Distinct effects of LDL apheresis by hemoperfusion (DALI) and heparin-induced extracorporeal precipitation (HELP) on leukocyte respiratory burst activ-

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-

- ity of patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Apheresis* 2000; 15(4):249-255.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese
241. Kostner K, Banyai S, Jansen M, Khoschsorur G, Horl WH, Maurer G et al. Low density lipoprotein immunopheresis does not increase plasma lipid peroxidation products in vivo. *Clin Chim Acta* 1999; 288(1-2):21-30.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese
242. Kostner KM. [Aggressive therapy and combination therapy in severe hyperlipidemia]. *Wien Med Wochenschr* 1999; 149(5-6):146-148.
Kommentar: Übersicht
243. Kottke BA, Pineda AA, Case MT, Orsuzar AM, Brzys KA. Hypercholesterolemia and atherosclerosis: present and future therapy including LDL-apheresis. *J Clin Apheresis* 1988; 4(1):35-46.
Kommentar: Übersichtsarbeit
244. Krebs A, Zellner D, Bruan N, Mertz A, Hanel KD, Samwer KF et al. Multicentre comparison of 5 methods for long-term lipid apheresis between years 1986 to 2001 in 20 patients. Abstracts at the Joint scientific meeting. *Kidney Blood Press Res* 2001; 25:213-440.
Kommentar: Kongressabstract
245. Krone W, Müller-Wieland D. Lipidstoffwechsel. *Thiemes Innere Medizin - TIM*. Stuttgart; New-York: 1999: 322-334.
Kommentar: Übersichtsarbeit
246. Kroon AA, Swinkels DW, van Dongen PW, Stalenhoef AF. Pregnancy in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia treated with long-term low-density lipoprotein apheresis. *Metabolism* 1994; 43(9):1164-1170.
Kommentar: Fallbericht
247. Kroon AA, van Asten WN, Stalenhoef AF. Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1996; 125(12):945-954.
Kommentar: LDL-Apherese bei Hypercholesterinämie, Kontroll. Studie (n=42), siehe Einzelauswertung
248. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der WT, Uijen GJ, Reiber JH, Brusckhe AV et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93(10):1826-1835.
Kommentar: Studie, siehe Einzelauswertung
249. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der WT, van Asten W, Stalenhoef AF. The LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). *Jpn J Apheresis* 1997; 16(1):69-71.
Kommentar: Bericht einer anderorts veröffentlichten Studie
250. Kroon AA, Demacker PN, Kleinveld HA, Stalenhoef AF. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Effects on chemical composition and LDL-oxidizability. *Atherosclerosis* 1999; 147(1):105-113.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese, Auswirkung der LDL-Apherese auf Cholesterin-Synthese
251. Kroon PA. Cholesterol and atherosclerosis. *Aust N Z J Med* 1997; 27(4):492-496.
Kommentar: Übersichtsarbeit
252. Kutsumi Y, Tada H, Iwamuro A, Kabuto H. Is low density lipoprotein apheresis effective for coronary artery disease? *ASAIO J* 1998; 44(5):M666-M669.
Kommentar: Kontrollierte Studie (n=44)
253. Kwiterovich PO. Dyslipoproteinämien bei Kindern und Jugendlichen. In: Schwandt P, Richter WO, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Stuttgart: Schattauer, 1996: 425-443.
Kommentar: Übersichtsarbeit
254. Labarrere CA, Nelson DR, Park JW. Pathologic markers of allograft arteriopathy: insight into the pathophysiology of cardiac allograft chronic rejection. *Current Opinion in Cardiology* 2001; 16:110-117.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
255. Lane DM, McConathy WJ, Laughlin LO, Comp PC, von Albertini B, Gibson SM et al. Weekly treatment of diet/drug-resistant hypercholesterolemia with the heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (HELP) system by selective plasma low-density lipoprotein removal. *Am J Cardiol* 1993; 71(10):816-822.
Kommentar: Unkontrollierte Studie (n=33) zu Eliminationscharakteristika des HELP-Verfahrens, die als Bezugsstudie für die FDA-Zulassung diente. Keine klinischen Outcomes
256. Lane DM, McConathy WJ, Laughlin LO, Comp PC, von Albertini B, Bricker LA et al. Selective removal of plasma low density lipoprotein with the HELP system: biweekly versus weekly therapy. *Atherosclerosis*

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-

- 1995; 114(2):203-211.
Kommentar: Methoden- bzw. Dosisvergleich
257. Lane DM, Bricker LA, Schuff-Werner P. The role of LDL Apheresis in lipid lowering therapy for hyperlipidemic patients: Current Opinion in Cardiovascular, Pulmonary and Renal Investigational Drugs. *Current Opinion in Cardiovascular, Pulmonary and Renal Investigational Drugs* 2000; 2(3):216-218.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Empfehlungen
258. Lasuncion MA, Teruel JL, Alvarez JJ, Carrero P, Ortuno J, Gomez-Coronado D. Changes in lipoprotein(a), LDL-cholesterol and apolipoprotein B in homozygous familial hypercholesterolaemic patients treated with dextran sulfate LDL-apheresis. *Eur J Clin Invest* 1993; 23(12):819-826.
Kommentar: 3 Fallberichte
259. Lauterbach KW. [Socioeconomic aspects of therapy of cardiovascular diseases (editorial)]
Sozioökonomische Aspekte der Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Herz* 2000; 25(5):473-475.
Kommentar: Editorial, Kommentar
260. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? [see comments]. *BMJ* 1994; 308(6925):367-372.
Kommentar: Comment in: *BMJ* 1994 Feb 5;308(6925):351-2. Comment in: *BMJ* 1994 Apr 16;308(6935):1025-7. Comment in: *BMJ* 1994 Apr 16;308(6935):1038, 1041. Comment in: *BMJ* 1994 Apr 16;308(6935):1038-9, 1041. Comment in: *BMJ* 1994 Apr 16;308(6935):1040, 1041. Comment in: *BMJ* 1994 Apr 16;308(6935):1041. Comment in: *BMJ* 1994 Apr 23;308(6936):1104-5
261. Lees RS, Holmes NN, Stadler RW, Ibrahim SF, Lees AM. Treatment of hypercholesterolemia with heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (HELP). *J Clin Apheresis* 1996; 11(3):132-137.
Kommentar: Wichtiger Übersichtsartikel
262. Lees RS, Cashin-Hemphill L, Lees AM. Non-pharmacological lowering of low-density lipoprotein by apheresis and surgical techniques. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10(6):575-579.
Kommentar: Übersichtsarbeit
263. Lehto S, Ronnema T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997; 46(8):1354-1359.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
264. Leitman SF, Smith JW, Gregg RE. Homozygous familial hypercholesterolemia. Selective removal of low-density lipoproteins by secondary membrane filtration. *Transfusion* 1989; 29(4):341-346.
Kommentar: Einzelfallbericht
265. Leitner GC, Roob JM, Bahadori B, Wallner S, Wascher TC. Leptin deficiency due to lipid apheresis: a possible reason for ravenous hunger and weight gain. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(2):259-260.
Kommentar: Fallbericht
266. Lennertz A, Parhofer KG, Samtleben W, Bosch T. Therapeutic plasma exchange in patients with chylomicronemia syndrome complicated by acute pancreatitis. *Ther Apher* 1999; 3(3):227-233.
Kommentar: Retrospektive Fallserie (n=5)
267. Lepage S, Bonnefont-Rousselot D, Bruckert E, Bourelly B, Jaudon MC, Delattre J et al. Antioxidant status of hypercholesterolemic patients treated with LDL apheresis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10(5):567-571.
Kommentar: keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie bei LDL-Apherese
268. Leren P, Helgeland A, Hjermmann I, Holme I. The Oslo study: CHD risk factors, socioeconomic influences, and intervention. *Am Heart J* 1983; 106(5 Pt 2):1200-1206.
Kommentar: Epidemiologische Studie
269. Leren TP, Fagerhol MK, Leren P. Sixteen years of plasma exchange in a homozygote for familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 1993; 233(2):195-200.
Kommentar: Übersichtsarbeit
270. Levine GN, Keaney JF, Jr., Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1995; 332(8):512-521.
Kommentar: Übersichtsarbeit
271. Libby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2001; 104:365-372.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
272. Lien LM, Chen WH, Chen JR, Chiu HC, Tsai YF, Choi WM et al. Comparison of transcranial color-coded sonography and magnetic resonance angiography in acute ischemic stroke. *J Neuroimaging* 2001; 11(4):363-368.
Kommentar: Studie zu diagnostischen Methoden
273. Linseisen J, Wilhelm M, Hoffmann J, Hailer S, Keller C, Wolfram G. Acute effects of LDL-apheresis on cholesterol oxidation products and antioxidants in plasma and lipoproteins of patients with familial hyper-

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-

- cholesterolemia. Eur J Med Res 1999; 4(10):433-441.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese
274. LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group [see comments]. N Engl J Med 1998; 339(19):1349-1357.
Kommentar: Wichtige klinische Studie zur Risikoreduktion durch Statine
275. Luley C, Wieland H. Epidemiologie überwiegend genetisch bedingter Dyslipoproteinämien. In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG, editors. Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Stuttgart: Schattauer, 1990: 61-71.
Kommentar: Zur Epidemiologie
276. Lupien PJ, Moojani S, Award J. A new approach to the management of familial hypercholesterolemia: removal of plasma cholesterol based on the principle of affinity chromatography. Lancet 1976; 1:1261-1265.
Kommentar: zur Methodik der LDL-Apherese
277. MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS) [published erratum appears in Lancet 1994 Sep 10;344(8924):762] [see comments]. Lancet 1994; 344(8923):633-638.
Kommentar: Comment in: Lancet 1994 Nov 5;344(8932):1297. Comment in: Lancet 1994 Dec 24-31;344(8939-8940):1767; discussion 1767-8
278. Mabuchi H, Michishita I, Sakai T, Sakai Y, Watanabe A, Wakasugi T et al. Treatment of homozygous patients with familial hypercholesterolemia by double-filtration plasmapheresis. Atherosclerosis 1986; 61(2):135-140.
Kommentar: 2 Einzelfallberichte
279. Mabuchi H, Koizumi J, Michishita I, Takeda M, Kajinami K, Fujita H et al. Effects on coronary atherosclerosis of long-term treatment of familial hypercholesterolemia by LDL-apheresis. Beitr Infusionsther 1988; 23:87-96.
Kommentar: Übersichtsarbeit
280. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. Am J Cardiol 1998; 82(12):1489-1495.
Kommentar: Wichtige RCT (n=130), siehe Einzelauswertung
281. Mabuchi H. [Primary and secondary prevention of atherosclerotic disease by lipid-lowering therapies]. Nippon Rinsho 1999; 57(12):2807-2814.
Kommentar: Übersichtsarbeit
282. Maclaine GD, Patel H. A cost-effectiveness model of alternative statins to achieve target LDL-cholesterol levels. Int J Clin Pract 2001; 55(4):243-249.
Kommentar: Gesundheitsökonom. Studie, nur medikamentöse Therapie
283. Maher VM, Kitano Y, Neuwirth C, Gallagher JJ, Thompson GR, Myant NB. Effective reduction of plasma LDL levels by LDL apheresis in familial defective apolipoprotein B-100. Atherosclerosis 1992; 95(2-3):231-234.
Kommentar: Einzelfallbericht
284. Malchesky PS, Werynski A, Nomura H, Takeyama Y, Yamashita M, Nose Y. Thermofiltration in hypercholesterolemia treatment: analysis of removal and posttreatment cholesterol recovery. J Clin Apheresis 1990; 5(3):145-150.
Kommentar: Thermofiltration
285. Malchesky PS, Bambauer R, Horiuchi T, Kaplan A, Sakurada Y, Samuelsson G. Apheresis technologies: an international perspective. Artif Organs 1995; 19(4):315-323.
Kommentar: Zur Methode der Apherese allgemein
286. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen OP et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment [see comments]. Circulation 1992; 85(1):37-45.
Kommentar: LDL-Apherese nicht beurteilt. Comment in: Circulation 1992 Jan;85(1):365-7. Comment in: Circulation 1993 Jan;87(1):300-1
287. Marais AD, Wood L, Firth JC, Hall JM, Jacobs P. Plasma exchange for homozygous familial hypercholesterolaemia: the Cape Town experience. Transfus Sci 1993; 14(3):239-247.
Kommentar: Übersichtsarbeit
288. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. BMJ 2002; 324(7349):1303.
Kommentar: Kosten-Effektivitäts-Studie zum FH-Screening

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
289. Marson P, Boschetto R, De Silvestro G, Martini S, Gabelli C, Buoro S et al. Changes in HCV viremia following LDL apheresis in a HCV positive patient with familial hypercholesterolemia. *Int J Artif Organs* 1999; 22(9):640-644.
Kommentar: Fallbericht
290. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction [see comments]. *Lancet* 1991; 338(8780):1409-1411.
Kommentar: Experimentelle Arbeit. Comment in: *Lancet* 1992 Jan 25;339(8787):250-1. Comment in: *Lancet* 1992 Mar 7;339(8793):625. Comment in: *Lancet* 1992 Mar 21;339(8795):738-9
291. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986; 2(8513):933-936.
Kommentar: Zur Epidemiologie
292. Matic GB, Kohlschein P, Schuff-Werner P, et al. Comparison of two filter combinations for membrane differential filtration (MDF): a prospective, cross-over controlled clinical study. *Trans Apheres Sci* 2001; 24:171.
Kommentar: Fallserie (n=4), keine klinischen Outcomes
293. Matsuda Y, Sueoka A, Nose Y. An effective LDL removal filter for the treatment of hyperlipidemia. *Artif Organs* 1995; 19(2):129-134.
Kommentar: Methodisches
294. Matsuda Y, Malchesky PS, Nose Y. Low-density lipoprotein removal methods by membranes and future perspectives. *Artif Organs* 1996; 20(4):346-354.
Kommentar: Geschichtsübersicht
295. Maugeais C, Ouguerram K, Frenais R, Maugere P, Charbonnel B, Magot T et al. Effect of low-density lipoprotein apheresis on kinetics of apolipoprotein B in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4):1679-1686.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie, keine klin. Outcomes
296. McCormick LS, Black DM, Waters D, Brown WV, Pitt B. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial comparing aggressive lipid lowering with Atorvastatin Versus Revascularization Treatments (AVERT). *Am J Cardiol* 1997; 80(9):1130-1133.
297. Meier P, Blanc E. Long-term efficacy of lipoprotein apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(5):738-740.
Kommentar: Letter
298. Meiser BM, Wenke K, Thiery J, Brandl U, Mair H, Kur F et al. Prevention and treatment of graft vessel disease after heart transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27(3):1931-1935.
Kommentar: Übersicht und Bericht von 3 laufenden Studien, davon 1 zur Prävention der Transplantatvaskulopathie durch HELP (9 Patienten eingeschlossen) und 1 zur Therapie bereits angiographisch dokumentierter Transplantatvaskulopathie durch HELP (2 Patienten ausgewertet). Gleiche Studien wie von Reichart B 1995 berichtet
299. Mellwig KP, Baller D, Gleichmann U, Moll D, Betker S, Weise R et al. Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL apheresis. *Atherosclerosis* 1998; 139(1):173-178.
Kommentar: Studie zur Entwicklung hämodynamischer Parameter im Zusammenhang mit einmaliger LDL-Apherese (PET-Kontrollen, n=9)
300. Mellwig KP, Schmidt HK, Brettschneider-Meyer A, Meyer H, Jaeger BR, Walli AK et al. Coronary artery disease in children with familial hypercholesterolemia - maximum therapy utilizing LDL apheresis. 2001. Ref Type: Generic
Kommentar: Übersichtsarbeit
301. 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*. Munich, Basel: Karger, 1993: 204-207.
Kommentar: Retrospektive Analyse (n=26), keine klinischen Outcomes
302. Messner H. Kaskadenfiltration: ein extrakorporales Verfahren zur LDL Cholesterinelimination und Optimierung der Blutrheologie. *Dialyse J* 1997; 58:1-4.
Kommentar: Übersichtsarbeit
303. Miyawaki F, Suma K, Shiroma K, Kaneko H, Doi T, Hayashi K et al. Low density lipoprotein apheresis during cardiopulmonary bypass of hypercholesterolemic patients. *ASAIO J* 1993; 39(3):M292-M296.
Kommentar: kontrollierte (?) Studie, LDL-Apherese während Bypass-OP
304. Mol MJ, Stalenhoef AF. Homozygous familial hypercholesterolemia: metabolic studies and treatment with LDL apheresis. *Neth J Med* 1990; 36(5-6):279-287.
Kommentar: Fallbericht

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
305. Moriarty PM, Gibson CA. Low-density lipoprotein apheresis in the treatment of atherosclerosis and other potential uses. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3(2):156-162.
Kommentar: Übersicht zur Bedeutung der LDL-Apherese, keine Primärstudie
306. Moriarty PM, Gibson CA, Shih J, Matias MS. C-reactive protein and other markers of inflammation among patients undergoing HELP LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2001; 158(2):495-498.
Kommentar: Studie zu Auswirkungen der HELP-Apherese bei FH auf den CRP-Spiegel
307. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990; 301(6747):309-314.
Kommentar: Epidemiologische Studie
308. Naganuma S, Agishi T, Ota K. LDL apheresis in atherosclerotic disease with hyperlipidemia. *ASAIO J* 1992; 38(3):M436-M439.
Kommentar: Unkontrollierte Studie (n=38)
309. Naito C, Yamamoto A, Saito Y, Muto E, Nishide T, Shinomiya M et al. Long term effect of LDL apheresis in Japan. LDL Apheresis Study Group. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991; 19(1):19-26.
Kommentar: Unkontrollierte Studie
310. Napoli C, Ambrosio G, Scarpato N, Corso G, Palumbo G, D'Armiento FP et al. Decreased low-density lipoprotein oxidation after repeated selective apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1997; 133(5):585-595.
Kommentar: Übersichtsarbeit
311. National Cholesterol Education Program (NCEP). Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001; 285(19):2486-2497.
Kommentar: Konsensusbericht zu Cholesterin
312. NIH USA. Adult Treatment Panel III. National Education Program. National Heart, Lung and Blood Institute. No 01-3670. 2002.
Ref Type: Generic
Kommentar: Therapie-Empfehlungen
313. Nikutowski B, Sonntag S, Bimmermann A, Staisch C, Steinhagen-Thiessen E. Selektive extrakorporale LDL-Elimination zur Behandlung der schweren familiären Hypercholesterinämie. *Berliner Ärzteblatt* 1900; 105:473-477.
Kommentar: Übersichtsarbeit
314. Nishimura S, Yamaguchi H. Regression of Coronary Atherosclerosis by Intensive Lipid-Lowering Therapy with Combined LDL-Apheresis and Drugs in Familial Hypercholesterolemia: Japan LDL-Apheresis Coronary Atherosclerosis Prospektive Study (L-CAPS) (Abstrakt 67th Scientific Sessions 14-17.11.1994 Dallas). *Circulation* 1994; 90(4 Part 2).
Kommentar: Abstract, siehe Studie von Nishimura
315. Nishimura S, Sekiguchi M, Kano T, Ishiwata S, Nagasaki F, Nishide 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 Prospektive Study (L-CAPS). *Atherosclerosis* 1999; 144(2):409-417.
Kommentar: Kontrollierte Studie zur Entwicklung angiographisch gemessener Stenosen nach LDL-Apherese versus Pharmakotherapie alleine ohne Randomisierung (n=37), siehe Einzelauswertung
316. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001; 103(4):604-616.
Kommentar: Übersicht zur Diagnostik, keine klin. Outcomes
317. Oette K. Low-Density Lipoprotein Apheresis in the Treatment of Familial Hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1991; 1:63-64.
Kommentar: Übersichtsarbeit
318. Oguogho A, Ferlitsch A, Sinzinger H. LDL-apheresis decreases plasma levels and urinary excretion of 8-epi-PGF2alpha. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 62(4):209-216.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese (n=9)
319. Olbricht CJ, Schulzeck P. LDL cholesterol apheresis by dextran sulfate cellulose adsorption. Long-term experience in patients with familial hypercholesterolemia. *ASAIO Trans* 1991; 37(3):M492-M493.
Kommentar: Fallserie (n=5)
320. Olbricht CJ. Extrakorporale Elimination von LDL-Cholesterin durch Apherese. Indikationen und Methoden. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116(16):625-630.
Kommentar: Expertenmeinung

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
321. Olbricht CJ. Extracorporeal treatment of hypercholesterolaemia. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8(9):814-820.
Kommentar: Übersicht
322. Olbricht CJ. Low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995; 346(8967):116.
Kommentar: Kommentar zu: Thompson GR 1995 in *Lancet*
323. Olbricht CJ. Extracorporeal removal of lipids by dextran sulfate cellulose adsorption. *Artif Organs* 1996; 20(4):332-335.
Kommentar: Übersichtsarbeit
324. Olbricht CJ. Lipidapherese: Kaskadenfiltration, Immunadsorption, Liposorbersysteme, Heparainpräzipitation. In: Franz ME, Hörl WH, editors. *Blutreinigungsverfahren - Technik und Klinik*. Stuttgart, New York: 1997: 506-519.
Kommentar: Übersichtsarbeit
325. OTA - US Congress Office of Technology Assessment. The Safety, Efficacy, and Cost Effectiveness of Therapeutic Apheresis. Banta H, editor. 23-6-1983. Washington. Health Technology Case Study 23. Ref Type: Generic
Kommentar: Plasmapherese
älterer HTA-Bericht zu unselektiven Apheresen
326. Otto C, Schwandt P. Gibt es Unterschiede zwischen verschiedenen Statinen. *Internist* 1998; 39:987-993.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Statine
327. Otto C, Schwandt P. Wenn Statine allein zur Lipidsenkung nicht ausreichen. *Internist* 1999; 40:1338-1345.
Kommentar: Übersichtsarbeit
328. Otto C, Richter WO, Schwandt P. Contribution of fibrinogen and lipoproteins to plasma viscosity in hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: evaluation by selective depletion of low-density lipoproteins or fibrinogen. *Metabolism* 2000; 49(6):810-813.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese
329. Packard CJ, Shepherd J. Current concepts in the treatment of familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6(1):57-61.
Kommentar: Übersichtsarbeit
330. Palcoux JB, Meyer M, Jouanel P, Tridon A, Vanlieferinghen P, Carla H et al. Treatment of homozygous familial hypercholesterolemia by plasma exchange and LDL-apheresis. *Transfus Sci* 1993; 14(4):423-427.
Kommentar: Übersichtsarbeit
331. Palumbo B, Cardinali L, Sinzinger H. LDL-Apheresis removes serum amyloid P and A in hypercholesterolemic patients. *Thromb Res* 2000; 97(6):491-494.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese
332. Parhofer KG, Barrett PH, Demant T, Richter WO, Schwandt P. Effects of weekly LDL-apheresis on metabolic parameters of apolipoprotein B in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1996; 37(11):2383-2393.
Kommentar: Experimentelle Studie, keine klin. Outcomes
333. Parhofer KG, Barrett PH, Demant T, Schwandt P. Acute effects of low density lipoprotein apheresis on metabolic parameters of apolipoprotein B. *J Lipid Res* 2000; 41(10):1596-1603.
Kommentar: Fallserie, keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese
334. Park JW, Merz M, Braun P. Regression of transplant coronary artery disease during chronic low-density lipoprotein-apheresis. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16(3):290-297.
Kommentar: Fallserie (n=8), siehe Einzelauswertung
335. Park JW, Merz M, Braun P. Effect of HELP-LDL-apheresis on outcomes in patients with advanced coronary atherosclerosis and severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1998; 139(2):401-409.
Kommentar: Unkontrollierte Studie (n=44) zur Wirksamkeit der HELP-Apherese bei KHK
336. Parker TS, Gordon BR, Saal SD, Rubin AL, Ahrens EH, Jr. Plasma high density lipoprotein is increased in man when low density lipoprotein (LDL) is lowered by LDL-pheresis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83(3):777-781.
Kommentar: Fallserie (n=5)
337. Parker TS. Dextran-sulfate cellulose adsorption for lowering Lp[a]. *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68:331-338.
Kommentar: Klinische Outcomes nicht beurteilt
Studie zur Lp(a)-Eliminationscharakteristika der Dextransulfatsäule

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
338. Passfall J, Keller F, Arntz HR. Long-term plasma exchange via Cimino fistula in patients with hypercholesterolemia. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1990; 18(5):617-621.
Kommentar: Einzelfallberichte
339. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, Olsson AG, Wilhelmsen L, Wedel H et al. Cholesterol lowering and the use of healthcare resources. Results of the Scandinavian Simvastatin Survival Study [see comments] [published erratum appears in *Circulation* 1996 Aug 15;94(4):849]. *Circulation* 1996; 93(10):1796-1802.
Kommentar: Epidemiologie, Comment in: *Circulation* 1996 May 15;93(10):1774-6
340. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease [see comments]. *N Engl J Med* 1990; 322(24):1700-1707.
Kommentar: Epidemiologie, Comment in: *N Engl J Med* 1991 Jan 3;324(1):60-1
341. Perreault S, Hamilton VH, Lavoie F, Grover S. Treating hyperlipidemia for the primary prevention of coronary disease. Are higher dosages of lovastatin cost-effective? [see comments]. *Arch Intern Med* 1998; 158(4):375-381.
Kommentar: Comment in: *Arch Intern Med* 1998 Aug 10-24;158(15):1723-4
342. Pfammatter JP, Stocker FP, Oetliker O, Wiesmann U, Meier B. Familial hypercholesterolaemia with severe cardiac involvement in a boy: successful management and mid-term follow-up. *Acta Paediatr* 1996; 85(2):254-257.
Kommentar: Einzelfallbericht
343. Pfefferkorn TK, Knuppel HP, Jaeger BR, Thiery J, Hamann GF. Increased cerebral CO(2) reactivity after heparin-mediated extracorporeal LDL precipitation (HELP) in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia. *Stroke* 1999; 30(9):1802-1806.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese
344. Phillips T, Leigh IM. Familial hypercholesterolaemia. *J R Soc Med* 1987; 80(10):649-651.
Kommentar: Übersichtsartikel
345. Pintus S, Pintus P, Piras C, Loviselli A, Muntoni S. Decrease of thyroid hormones in patients with familial hypercholesterolemia during dextran sulphate low-density lipoprotein apheresis. *J Clin Apheresis* 1994; 9(2):124-125.
Kommentar: Nebenwirkungen
346. Piolot A, Nadler F, Cavallero E, Coquard JL, Jacotot B. Prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia: value of regular plasmapheresis. *Pancreas* 1996; 13(1):96-99.
Kommentar: 2 Fallberichte
347. Pirich C, Bisovsky S, Sinzinger H. [Economic aspects of therapy for lipid metabolism disorders]. *Wien Klin Wochenschr* 1992; 104(14):401-408.
Kommentar: Gesundheitsökonomische Evaluation
348. Pitt B, Waters D, Brownell WV, et al. Aggressive Lipid-Lowering Therapy Compared with Angioplasty in Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1999; 341:70-76.
349. Postiglione A, Gnasso A, Mastranzo P, Montefusco S, Motti C, Gallotta G et al. From plasma-exchange to LDL-apheresis: new developments in the treatment of familial hypercholesterolemia. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:74-80.
Kommentar: Übersichtsarbeit
350. Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA, Williams LW, Hunink MG, Goldman L et al. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics [see comments]. *Ann Intern Med* 2000; 132(10):769-779.
Kommentar: Comment in: *Ann Intern Med* 2000 May 16;132(10):833-5
351. Richer WO, Schwandt P. Immunapherese. In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämie - Prävention der Atherosklerose*. 2001: 528-537.
Kommentar: zur Technik
352. Richter V, Rassoul F, Reuter W, Purcz T, Julius U, Glaser V et al. Effect of extracorporeal low-density lipoprotein elimination on circulating cell adhesion molecules in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001; 87(9):1111-3, A9.
Kommentar: Pathophysiologie, keine klin. Outcomes
353. Richter WO, Brehm G, Schwandt P. Type V hyperlipoproteinemia and plasmapheresis. *Ann Intern Med* 1987; 106(5):779.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Kommentar

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
354. Richter WO, Vierneisel K, Schwandt P. Extracorporeal LDL elimination with immunoabsorption or heparin precipitation: a comparison in 10 patients. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:127-131.
Kommentar: Fallserie (n=5)
355. Richter WO, Jacob B, Ritter MM, Sühler K, Vierneisel K, Schwandt P. Treatment of Severe Hypercholesterolemia with Heparin-Induced LDL-apheresis. *Current Thera Research* 1992; 52:317-329.
Kommentar: Fallserie (n=5)
356. Richter WO. Behandlung der schweren Hypercholesterinämie mit extrakorporaler LDL-Elimination (LDL-Apherese). *Der Lipidreport* 1992; 1:7-11.
Kommentar: Übersichtsarbeit
357. Richter WO, Jacob BG, Ritter MM, Sühler K, Vierneisel K, Schwandt P. Three-year treatment of familial heterozygous hypercholesterolemia by extracorporeal low-density lipoprotein immunoabsorption with polyclonal apolipoprotein B antibodies. *Metabolism* 1993; 42(7):888-894.
Kommentar: Fallserie (n=8) ohne strukturierte Auswertung klinischer Outcomes
358. Richter WO. LDL-Apherese zur Behandlung der schweren Hypercholesterinämie. *Arzneimitteltherapie* 1994; 12:78-82.
Kommentar: Übersichtsarbeit
359. Richter WO. Die familiäre Hypercholesterinämie. *Lipidreport* 1995; 1:5-14.
Kommentar: Übersichtsarbeit
360. Richter WO, Schwandt P. Low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995; 346(8967):116-117.
Kommentar: Kommentar zu: Thompson GR 1995 in *Lancet*
361. Richter WO, Otto C. Operativer Verfahren und Genterapie. In: Schwandt P, Richter WO, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Stuttgart: Schattauer, 1996: 714-718.
Kommentar: Übersichtsarbeit
362. Richter WO, Donner MG, Schwandt P. Long-term Effect of LDL-apheresis on Coronary Heart Disease. *Acta Angiologica* 1996; 2:147-151.
Kommentar: Fallserie (n=34) mit verschiedenen LDL-Aphereseverfahren, gleiche Studie wie Donner 1997
363. Richter WO, Donner MG, Schwandt P. Short- and long-term effects on serum lipoproteins by three different techniques of apheresis. *Artif Organs* 1996; 20(4):311-317.
Kommentar: Keine klin. Outcome, Studie zur Pathophysiologie bei LDL-Apherese
364. Richter WO, Donner MG, Hofling B, Schwandt P. Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma lipoproteins and coronary heart disease in native vessels and coronary bypass in severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 1998; 47(7):863-868.
Kommentar: Unkontrollierte Studie zu angiographisch gemessenen Outcomes nach HELP, n=34 Pat. mit heterozygoter FH und KHK, verschiedene LDL-Aphereseverfahren, gleiche Studie wie Donner 1997
365. Richter WO, Donner MG, Schwandt P. Three low density lipoprotein apheresis techniques in treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a long-term evaluation. *Ther Apher* 1999; 3(3):203-208.
Kommentar: Fallserie (n=18)
366. Ridker PM, Nader R, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS et al. Measurement of C-Reactive Protein For the Targeting of Statin Therapy in the Primary Prevention of Acute Coronary Events. *N Engl J Med* 2001; 344:1959-1965.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Statine
367. Riegger G, Abletshauer C, Ludwig M, Schwandt P, Widimsky J, Weidinger G et al. The effect of fluvastatin on cardiac events in patients with symptomatic coronary artery disease during one year of treatment. *Atherosclerosis* 1999; 144(1):263-270.
Kommentar: Studie zu Statinen
368. Riesen WF, Imhof C, Sturzenegger E, Descoedres C, Mordasini R, Oetliker OH. [Management of hypercholesterolemia by extracorporeal immune adsorption] Behandlung einer Hypercholesterinämie durch extrakorporale Immunadsorption. *Schweiz Med Wochenschr* 1986; 116(1):8-11.
Kommentar: Fallbericht
369. Riesen WF, Jaross W, Descoedres C, Mordasini R, Koban F, Thulin H et al. Lipoprotein changes in familial hypercholesterolemia after extracorporeal immunoabsorption of low density lipoproteins. *Ann Biol Clin (Paris)* 1988; 46(10):787-791.
Kommentar: Studie zur Eliminationscharakteristik der LDL-Immunadsorption (n=2), keine klinischen Outcomes
370. Ritter M, Richter WO. Bedeutung der "4S": *Der Lipidreport*. *Der Lipidreport* 1995; 2:13-16.
Kommentar: Übersichtsarbeit zu Statinen

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
371. Ritter MM, Suhler K, Richter W, Schwandt P. Short- and long-term effects of LDL-apheresis on lipoprotein (a) serum levels. *Clin Chim Acta* 1990; 195(1-2):9-15.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Lp(a)-Eliminationscharakteristik der LDL-Apherese
372. Ritter MM, Richter WO, Schwandt P. Elimination of lipoprotein(a) by apheresis using polyclonal apo-B 100 antibodies. *J Clin Apheresis* 1994; 9(4):240.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Methode der Lp(a)-Apherese
373. Rosenson RS, Frauenheim WA, Tangney CC. Dyslipidemias and the secondary prevention of coronary heart disease. *Dis Mon* 1994; 40(8):369-464.
Kommentar: Übersichtsarbeit
374. Ross R. Atherosclerosis --an inflammatory disease [see comments]. *N Engl J Med* 1999; 340(2):115-126.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Comment in: *N Engl J Med* 1999 Jun 17;340(24):1928; discussion 1929. Comment in: *N Engl J Med* 1999 Jun 17;340(24):1928-9
375. Rubio Sanz R, Anaya F, Lopez-Sendon JL, Lopez de Sa E, Munoz H, Garcia E et al. [LDL apheresis using a double filtration technique. Results after a 6-to-12 month follow-up in patients with refractory hyperlipidemia and ischemic heart disease]. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49:270-276.
Kommentar: Artikel in Spanisch (Artikel von AFI zur AMD angegeben) Fallserie
376. Saal SD, Parker TS, Gordon BR, Studebaker J, Hudgins L, Ahrens EH, Jr. et al. Removal of low-density lipoproteins in patients by extracorporeal immunoabsorption. *Am J Med* 1986; 80(4):583-589.
Kommentar: Fallserie (n=6)
377. Saal SD, Gordon BR, Parker TS, Levine DM, Tyberg TI, Rubin AL. Extracorporeal LDL cholesterol removal: role of LDL-pheresis in combination with other hypolipidemic therapy to regress vascular disease. *Am J Med* 1989; 87(5N):68N-74N.
Kommentar: Übersichtsarbeit
378. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators [see comments]. *N Engl J Med* 1996; 335(14):1001-1009.
Kommentar: Klinische Studie zur medikamentösen Lipidsenkung
Comment in: *ACP J Club* 1997 Mar-Apr;126(2):29. Comment in: *N Engl J Med* 1997 Mar 27;336(13):961; discussion 962
379. Saito Y, Shinomiya M, Shirai K, Yoshida S. Treatment of severe hypercholesterolemia by LDL-apheresis: cholesterol-lowering effect and clinical evaluation. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:160-171.
Kommentar: Übersichtsarbeit
380. Saku K, Takeda Y, Jimi S, Okabe M, Shirai K, Nii T et al. Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in a patient with heterozygous familial hypercholesterolemia: follow-up study using coronary angiography. *J Cardiol* 1998; 31(4):239-245.
Kommentar: Fallbericht
381. Salim KM, Kjellstrand C. Acute Complications of Hemodialysis and their Prevention and Treatment. Übersichtsartikel von Drukker et al. (1996) in *Replacement of Renal Function by Dialysis - Kluwer Academic Publishers*. In: Jacobs C, Kjellstrand C, Koch KM, Winchester JF, editors. *Replacement of Renal Function by Dialysis*. Kluwer Academic Publishers, 1996: 689-691.
Kommentar: zur Hämodialyse, keine Apherese
382. Sato Y, Agishi T. Low-density lipoprotein adsorption for arteriosclerotic patients. *Artif Organs* 1996; 20(4):324-327.
Kommentar: Übersicht
383. Scarpato N, Postiglione A. [LDL-apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia]. *Ric Clin Lab* 1985; 15 Suppl 1:499-504.
Kommentar: Übersicht
384. Scarpato N, Gnasso A, Nappi G, Falco C, Postiglione A, Formisano S et al. Treatment of severe hypercholesterolaemia by LDL-apheresis. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991; 19(1):53-60.
Kommentar: Fallserie
385. Schaefer JR, Schweer H, Ikewaki K, Stracke H, Seyberth HJ, Kaffarnik H et al. Metabolic basis of high density lipoproteins and apolipoprotein A-I increase by HMG-CoA reductase inhibition in healthy subjects and a patient with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1999; 144(1):177-184.
Kommentar: Experimentelles zu Statinen
386. Schaefer JR, Herzum M, Maisch B. Prävention der koronaren Herzerkrankung - "evidence-based medicine" in der Lipidsenktherapie. *Herz* 1999; 24(1):3-12.
Kommentar: Übersicht

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
387. 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(5):727-733.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese
388. Schaumann D, Welch-Wichary M, Voss A, Schmidt H, Olbricht CJ. Prospective cross-over comparisons of three low-density lipoprotein (LDL)-apheresis methods in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 1996; 26(11):1033-1038.
Kommentar: Vergleich verschiedener LDL-Aphereseverfahren ohne klinische Endpunkte
389. Schettler V, Wieland E, Armstrong VW, Kleinoeder T, Grunewald RW, Müller GA et al. LDL-Apheresis - Do we need an update? First steps towards the establishment of a German LDL-Apheresis Registry. *Kidney Blood Res* 2001; 24:423-424.
Kommentar: Bericht zum geplanten Apherese-Register
390. Schettler V, Methe H, Staschinsky D, Schuff-Werner P, Müller GA, Wieland E. Review: the oxidant/antioxidant balance during regular low density lipoprotein apheresis. *Ther Apher* 1999; 3(3):219-226.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese
391. Schiel R, Bambauer R, Müller UA. Four years' treatment efficacy of patients with severe hyperlipidemia. Lipid lowering drugs versus LDL-apheresis. *Int J Artif Organs* 1995; 18(12):786-793.
Kommentar: Kontrollierte Studie
392. Schiel R, Bambauer R, Müller U. Low-density lipoprotein apheresis versus lipid lowering drugs in the treatment of severe hypercholesterolemia: four years' experience. *Artif Organs* 1996; 20(4):318-323.
Kommentar: Kontrollierte Studie (n=47)
393. Schmalldienst S, Banyai S, Stulnig TM, Heinz G, Jansen M, Horl WH et al. Prospective randomised cross-over comparison of three LDL-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2000; 151(2):493-499.
Kommentar: Vergleich (Cross-over-Studie, n=8) von 3 LDL-Aphereseverfahren: Immunadsorption, DALI, Dextransulfat bei FH, keine klinischen Outcomes
394. Schnell G. Kostenanalyse. In: Lauterbach KW, Schrappe M, editors. *Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine*. Schattauer, 2001: 133-137.
Kommentar: Zur Methodik der Kostenermittlung im Rahmen von Studien
395. Schuff-Werner P, Armstrong VW, Eisenhauer T, Thiery J, Seidel D. Treatment of severe hypercholesterolemia by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Beitr Infusionsther* 1988; 23:118-126.
Kommentar: Übersichtsartikel und Erfahrungsbericht
396. Schuff-Werner P, Schutz E, Seyde WC, Eisenhauer T, Janning G, Armstrong VW et al. Improved haemoreology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Eur J Clin Invest* 1989; 19(1):30-37.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie bei LDL-Apherese (n=10)
397. Schuff-Werner P, Schütz E, Reitemeyer F, Oppermann M, Eisenhauer T, Armstrong VW et al. Heparin-induced LDL precipitation (HELP): Rheological hemostaseological and immunological effects. In: Gotto AMJ, Mancini M, Richter WO, Schwandt P, editors. *Treatment of severe hypercholesterolemia in the prevention of coronary heart disease - 2. Proc 2nd. Basel: Int Symp. Munich 1989, Karger, 1990: 196-204.*
Kommentar: Kongressbericht zur Beeinflussung von Surrogatparametern durch HELP
398. Schuff-Werner P, Eisenhauer T, Rexer H. Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation und ACE-Hemmer
[Heparin-induced extracorporeal LDL precipitation and ACE inhibitors]. *Dtsch Med Wochenschr* 1993; 118(45):1665-1666.
Kommentar: Nebenwirkungen und Kontraindikationen der LDL-Apherese
399. Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, Baggio G, Corti MC, Dinschenbacher A 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. The HELP-Study Group. Heparin-induced extra-corporeal LDL-precipitation. *Eur J Clin Invest* 1994; 24(11):724-732.
Kommentar: Prospektive unkontrollierte Studie zur Sekundärprävention der KHK (n=39)
400. Schuff-Werner P, Seidel D. The H.E.L.P.-System: Clinical Experience of 10 Years - A Report. *Jpn J Apheresis* 1997; 16(1):149-153.
Kommentar: Übersichtsartikel und Erfahrungsbericht
401. Schuff-Werner P. [Heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP) in therapy refractory hypercholesterolemia and coronary heart disease: effect on clinical and morphological regression of coronary

- sclerosis]. *Z Kardiol* 1997; 86 Suppl 1:57-64.
Kommentar: Übersicht
402. Schuff-Werner P. Heparin induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (HELP) bei therapierefraktärer Hypercholesterinämie und koronarer Herzkrankheit: Einfluß auf klinische und morphologische Regression der Koronarsklerose. *Z Kardiol* 1997; 86 Suppl 1:57-64.
Kommentar: Übersichtsarbeit
403. Schuff-Werner P, Schettler V. [Plaque stabilization by LDL apheresis?]. *Herz* 1999; 24(1):57-61.
Kommentar: Übersichtsarbeit
404. Schuff-Werner P. Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (HELP). In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämie - Prävention der Atherosklerose*. 2001: 538-556.
Kommentar: Zur Methodik der HELP
405. Schuff-Werner P. Auswertung der HELP-Anwendungsbeobachtung (Veröffentlichung in Vorbereitung). 2002.
Ref Type: Generic
Kommentar: Unveröffentlichtes Manuskript
406. Schuff WP, Claus G, Armstrong VW, Kostering H, Seidel D. Enhanced procoagulatory activity (PCA) of human monocytes/macrophages after in vitro stimulation with chemically modified LDL. *Atherosclerosis* 1989; 78(2-3):109-112.
Kommentar: Experimentelle Studie
407. Schuff WP, Schettler V, Schulz E. Cholesterol-lowering therapy [letter; comment]. *Circulation* 1997; 96(10):3801-3802.
Kommentar: Kommentar, Comment on: *Circulation* 1997 Jan 7;95(1):76-82
408. Schuff WP, Schettler V. Plaquestabilisierung durch LDL-Apherese? *Herz* 1999; 24(1):57-61.
Kommentar: Übersichtsarbeit
409. Schulzeck P, Olbricht CJ, Koch KM. Long-term experience with extracorporeal low-density lipoprotein cholesterol removal by dextran sulfate cellulose adsorption. *Clin Investig* 1992; 70(2):99-104.
Kommentar: Fallserie (n=5)
410. Schwandt P, Richter WO. Effects of LDL apheresis on coronary heart disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1994; 145(5):337-339.
Kommentar: Übersicht
411. Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Dyslipoproteinämien und Prävention der Artherosklerose*. Stuttgart: Schattauer, 2001.
Kommentar: Übersicht
412. Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD, Ganz P, Waters D, Kane JP et al. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction [see comments]. *Am J Cardiol* 1998; 81(5):578-581.
413. Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention [see comments]. *Eur Heart J* 1998; 19(10):1434-1503.
Kommentar: Konsensempfehlungen
Comment in: *Eur Heart J* 1998 Oct;19(10):1413-5. Comment in: *Eur Heart J* 1999 Jun;20(11):841-4
414. Seidel D, Armstrong VW, Schuff WP, Eisenhauer T. Removal of low-density lipoproteins (LDL) and fibrinogen by precipitation with heparin at low pH: clinical application and experience. *J Clin Apheresis* 1988; 4(2-3):78-81.
Kommentar: Erfahrungsbericht
415. Seidel D. The HELP system: an efficient and safe method of plasma therapy in the treatment of severe hypercholesterolemia. *Ther Umsch* 1990; 47(6):514-519.
Kommentar: Übersichtsarbeit mit Fallbeispielen
416. Seidel D. The HELP-system in the treatment of severe hypercholesterolaemia: acute and long-term experience. *Adv Exp Med Biol* 1991; 285:155-159.
Kommentar: Übersichtsartikel
417. Seidel D, Armstrong VW, Schuff-Werner P. The HELP-LDL-apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. I. Evaluation of safety and cholesterol-lowering effects during the first 12 months. HELP Study Group. *Eur J Clin Invest* 1991; 21(4):375-383.

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-

- Kommentar:** Unkontrollierte Phase-II-Studie (n=46, vgl. Schuff-Werner 1994) zur Sicherheit der HELP-Apherese, keine klinischen Outcomes
418. Seidel D, Thiery J. [Extracorporeal plasma therapy in disorders of lipid metabolism: report of experiences with the H.E.L.P. system]. Internist (Berl) 1992; 33(1):54-61.
Kommentar: Übersicht
419. Seidel D. Risikofaktoren der Atherosklerose. Unterschiedliche Profile - unterschiedliche Mechanismen? Z Kardiol 1993; 82(Suppl 5):33-37.
Kommentar: Zur Epidemiologie
420. Seidel D. Risikofaktoren der Atherogenese, Mechanismen ihrer Wirkung und klinische Bewertung. Deutsches Ärzteblatt 1993; 90:A1-2307-A1-2316.
Kommentar: Übersichtsartikel
421. Seidel D, Thiery J. Erfahrungen mit dem HELP-System. Deutsches Ärzteblatt 1993; Suppl. 36:1-6.
Kommentar: Übersichtsarbeit
422. Seidel D. Significance of Risk Factors. Atherosclerosis Review 1993; 25:293-299.
Kommentar: Übersichtsarbeit
423. Seidel D. H.E.L.P. Report 1994. 10 years of clinical experience. München: MMV Medizin Verlag GmbH, 1994.
Kommentar: Erfahrungsbericht mit unstrukturierter Darstellung klinischer Verläufe und Fallbeispielen, keine statistischen Auswertungen zu klinischen Outcomes
424. Seidel D. Impact of Lipids on Progression and Regression of Atherosclerosis. Transplantation Proceedings 1995; 27(3):2057-2061.
Kommentar: Zur Epidemiologie
425. Seidel D. The H.E.L.P. system: an efficient and safe method for plasma therapy in the treatment of severe hypercholesterolemia. Isr J Med Sci 1996; 32(6):407-413.
Kommentar: Übersicht
426. Seidel D. H.E.L.P. apheresis therapy in the treatment of severe hypercholesterolemia: 10 years of clinical experience. Artif Organs 1996; 20(4):303-310.
Kommentar: Übersicht zu HELP
427. Seidel D. Non-Pharmacological Procedures: Treatment of Severe Hypercholesterolemia in Patients With Coronary Heart Disease by Means of H.E.L.P.-LDL-Apheresis. In: Betteridge J, Illingworth R, Sheperd J, editors. Lipoproteins in Health and Disease. 1999: 1255-1266.
Kommentar: Übersicht, Buchkapitel
428. Seidel DK, Geiss HC, Donner MG, Ritter MM, Schwandt P, Koll RA et al. Course of islet autoantibody titers during Ig-immunoabsorption in a patient with newly diagnosed type 1 diabetes. J Autoimmun 1998; 11(3):273-277.
Kommentar: Experimentelle Studie
429. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prävention der KHK durch Pravastatin bei Männern mit Hypercholesterinämie. N Engl J Med 1995; 333:1301-1307.
Kommentar: Grosse Studie zur Statintherapie, Übersetzung von Sheperd 1995
430. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group [see comments]. N Engl J Med 1995; 333(20):1301-1307.
Kommentar: Studie zur medikamentösen Lipidsenkung
431. Shepherd J. Economics of lipid lowering in primary prevention: lessons from the West of Scotland Coronary Prevention Study. Am J Cardiol 2001; 87(5A):19B-22B.
Kommentar: Gesundheitsökonom. Berechnung, nur medikamentöse Therapie
432. Siami FS, Siami GA. Plasmapheresis by using secondary membrane filters: twelve years of experience. ASAIO J 2000; 46(4):383-388.
Kommentar: Übersichtsartikel
433. Simon HB. On call. I've read that a special treatment can wash excess cholesterol out of my blood. Is it the same as chelation therapy? Does it work? Harv Mens Health Watch 2001; 5(8):8.
Kommentar: Kommentar
434. Simons LA. Comparison of atorvastatin alone versus simvastatin +/- cholestyramine in the management of severe primary hypercholesterolaemia (the six cities study). Aust N Z J Med 1998; 28(3):327-333.
Kommentar: Studie zur medikamentösen Lipidsenkung

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
435. Sinzinger H, Kritz H. LDL-apheresis improves microalbuminuria in patients with severe familial heterozygous hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1999; 143(1):223-224.
Kommentar: Letter
436. Sinzinger H, Chehne F, Ferlitsch A, Oguogho A. Angiotensin receptor antagonists during dextran sulfate LDL-apheresis are safe. *Thromb Res* 2000; 100(1):43-46.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zu Nebenwirkungen im Zusammenhang mit LDL-Apherese
437. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet* 1969; 2(7635):1380-1382.
Kommentar: Epidemiologische Studie
438. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357(9256):577-581.
Kommentar: RCT zum Einfluss aggressiver medikamentöser LDL-Senkung auf die intima media-Dicke, keine Apherese
439. Smith-SC J. Review of recent clinical trials of lipid lowering in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80(8B):10H-13H.
Kommentar: Übersichtsarbeit
440. Smith SC. Risk-reduction therapy: the challenge to change. Presented at the 68th scientific sessions of the American Heart Association November 13, 1995 Anaheim, California. *Circulation* 1996; 93(12):2205-2211.
Kommentar: Zur Epidemiologie
441. Smith SC, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, et al. AHA / ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 104:1577-1597.
Kommentar: Fachgesellschafts-Empfehlungen
442. Sönnichsen AC, Richter WO, Schwandt P. Praktische Richtlinien zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen. *Lipidreport* 1993; 3:5-12.
Kommentar: Diagnostik- und Therapie-Empfehlungen
443. SSSS. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [see comments]. *Lancet* 1994; 344(8934):1383-1389.
Kommentar: Wichtige klinische Studie (4S) zur Risikoreduktion durch Statine
Comment in: *Lancet* 1994 Dec 24-31;344(8939-8940):1765; discussion 1767-8. Comment in: *Lancet* 1994 Dec 24-31;344(8939-8940):1766; discussion 1767-8. Comment in: *Lancet* 1994 Dec 24-31;344(8939-8940):1766-7; discussion 1767-8. Comment in: *Lancet* 1994 Dec 24-31;344(8939-8940):1767; discussion 1767-8. Comment in: *Lancet* 1995 Jan 28;345(8944):264. Comment in: *Lancet* 1995 Mar 4;345(8949):592. Comment in: *ACP J Club* 1995 May-Jun;122(3):66-7. Comment in: *Lancet* 1995 Jul 15;346(8968):181. Comment in: *Lancet* 1995 Jul 15;346(8968):181-2. Comment in: *Lancet* 1996 Feb 24;347(9000):551
444. Stadler RW, Ibrahim SF, Lees RS. Peripheral vasoactivity in familial hypercholesterolemic subjects treated with heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Atherosclerosis* 1997; 128(2):241-249.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese
445. Stalenhoef AF, Kroon AA, Aengevaeren WR. Aggressive lipid lowering treatment in coronary atherosclerosis. *Cardiologia* 1997; 42(9):935-940.
Kommentar: Übersicht
446. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. 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* 1986; 256(20):2823-2828.
Kommentar: Epidemiologische Studie: Ergebnisse des MRFIT
447. Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 1990; 11 Suppl E:3-19.
Kommentar: Experimentelle Studie
448. Stefanutti C, Isacchi GC, Antonini R, Bucci A, Cardillo A, Di Nucci GD et al. Selective continuous removal of low density lipoproteins by dextran sulfate cellulose column adsorption apheresis in the therapy of familial hypercholesterolemia. *Beitr Infusionsther* 1988; 23:172-182.
Kommentar: Übersichtsarbeit
449. Stefanutti C, Vivenzio A, Colombo C, Di Giacomo S, Mazzarella B, Berni A et al. LDL-apheresis in pediatric patients with severe hyperlipoproteinemia. *J Clin Apheresis* 1995; 10(2):101-102.
Kommentar: Übersicht
450. Stefanutti C, Vivenzio A, Colombo C, Di Giacomo S, Mazzarella B, Berni A et al. Treatment of homozygous and double heterozygous familial hypercholesterolemic children with LDL-apheresis. *Int J Artif Organs*

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-

- 1995; 18(2):103-110.
Kommentar: Fallbericht
451. Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivencio A, Colloridi V, Bosco G, Berni A et al. Low-density lipoprotein apheresis in a patient aged 3.5 years. *Acta Paediatr* 2001; 90(6):694-701.
Kommentar: Fallbericht
452. Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivencio A, Isacchi GC, Masella R, Caprari P et al. Acute and long-term effects of low-density lipoprotein (LDL)-apheresis on oxidative damage to LDL and reducing capacity of erythrocytes in patients with severe familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100(2):191-198.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, in vitro Ergebnisse nach LDL-Apherese
453. Stegmayr B. Is there a place for LDL-apheresis in non-homozygous patients? *Int J Artif Organs* 1999; 22(11):723-725.
Kommentar: Übersicht, Editorial
454. Steinberg D, Gotto-AM J. Preventing coronary artery disease by lowering cholesterol levels: fifty years from bench to bedside. *JAMA* 1999; 282(21):2043-2050.
Kommentar: Übersichtsarbeit
455. Steinmetz A, Noll B, Maisch B, Schafer JR. [Lipid lowering therapy for primary prevention of coronary heart disease--pro lipid lowering therapy] Lipidsenkende Therapie zur Primarpravektion der koronaren Herzkrankheit--Pro lipidsenkende Therapie. *Z Kardiol* 1998; 87 Suppl 2:205-209.
Kommentar: Übersichtsarbeit
456. Stoffel W, Borberg H, Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1981; 2(8254):1005-1007.
Kommentar: Fallserie (n=3), Eliminationscharakteristika
457. Stoffel W, Demant T. Selective removal of apolipoprotein B-containing serum lipoproteins from blood plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78(1):611-615.
Kommentar: Zur Methodenentwicklung
458. Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1974; 49(3):476-488.
Kommentar: Studie zur KHK-Epidemiologie bei FH
459. Straube R, Kingreen H. Lipoprotein (a) immunapheresis in the treatment of familial lipoprotein (a) hyperlipoproteinemia in a patient with coronary heart disease. *Ther Apher* 1998; 2(3):243-245.
Kommentar: Übersicht und Fallserie
460. Streicher J, Valent P, Schmidt H, Sengolge G, Wagner O, Strobl W et al. Up-regulation of LDL-receptor expression by LDL-immunoapheresis in patients with familial hypercholesterolemia. *J Investig Med* 1999; 47(8):378-387.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese
461. Suckfüll M, Thiery J, Schorn K, Kastenbauer E, Seidel D. Clinical utility of LDL-apheresis in the treatment of sudden hearing loss: a prospective, randomized study. *Acta Otolaryngol* 1999; 119(7):763-766.
Kommentar: RCT zu HELP bei Hörsturz; H.E.L.P. vs. Standard-Behandlung mit Prednisolon, Dextran und Pentoxifyllin, siehe Einzelauswertung
462. Sueoka A. Present status of apheresis technologies: Part 2. Membrane plasma fractionator [editorial]. *Ther Apher* 1997; 1(2):135-146.
Kommentar: Grundlagen: Apherese Techniken
463. Suzuki K, Kobori S, Ueno S, Uehara M, Kayashima T, Takeda H et al. Effects of plasmapheresis on familial type III hyperlipoproteinemia associated with glomerular lipidosis, nephrotic syndrome and diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1990; 80(3):181-189.
Kommentar: Fallbericht
464. Suzuki M, Yamane S, Matsugane T, Nobuto T, Azuma N, Nishide T et al. Evaluation of double filtration plasmapheresis, thermofiltration, and low-density lipoprotein adsorptive methods by crossover test in the treatment of familial hypercholesterolemia patients. *Artif Organs* 1996; 20(4):296-302.
Kommentar: Methodenvergleich, n=5 Patienten mit hete rozygoter FH, keine klinischen Outcomes
465. Swoboda K, Derfler K, Koppensteiner R, Langer M, Pamberger P, Brehm R et al. Extracorporeal lipid elimination for treatment of gestational hyperlipidemic pancreatitis [see comments]. *Gastroenterology* 1993; 104(5):1527-1531.
Kommentar: Fallbericht und Übersicht
466. Takahashi T, Nakano S, Shimazaki Y, Kaneko M, Hirata N, Nakamura T et al. Long-term appraisal of coronary bypass operations in familial hypercholesterolemia. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(3):499-505.
Kommentar: Fallserie (n=32), APherese nicht beurteilt

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
467. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans [see comments]. *Circulation* 1997; 95(1):76-82.
Kommentar: Einzelfallbericht, lediglich Surrogatparameter untersucht
468. Tatami R, Inoue N, Itoh H, Kishino B, Koga N, Nakashima Y et al. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. The LARS Investigators. *Atherosclerosis* 1992; 95(1):1-13.
Kommentar: Unkontrollierte multizentrische Studie (n=37)
469. Tertov VV, Khashimov K, Orekhov AN, Mukhin DN, Kurdanov K, Chichinadze OM et al. LDL apheresis and regression of atherosclerosis. *Lancet* 1985; 1(8437):1108-1109.
Kommentar: Kommentar
470. Thiery J. Maximaltherapie der Hypercholesterinämie bei koronarer Herzkrankheit Kombination einer Plasmatherapie (HEL?) mit HMG-CoA-Reduktasehemmern. *Therapiewoche* 1988; 38:3424-3437.
Kommentar: Kommentar
471. Thiery J, Armstrong VW, Bosch T, Eisenhauer T, Schuff-Werner P, Seidel D. Maximaltherapie der Hypercholesterinämie bei koronarer Herzerkrankung. *Therapeutische Umsch* 1990; 47:520-529.
Kommentar: Übersichtsarbeit
472. Thiery J, Walli AK, Janning G, Seidel D. Low-density lipoprotein plasmapheresis with and without lovastatin in the treatment of the homozygous form of familial hypercholesterolaemia. *Eur J Pediatr* 1990; 149(10):716-721.
Kommentar: Fallbericht
473. Thiery J. [Maximal treatment of hypercholesteremia: what is possible?]. *Arzneimittelforschung* 1990; 40(3A):383-388.
Kommentar: Übersicht
474. Thiery J, Seidel D. [New strategies in treatment of severe hypercholesterolemia in coronary patients: HMG-CoA reductase inhibitors and H.E.L.P.-LDL apheresis]. *Versicherungsmedizin* 1992; 44(6):186-192.
Kommentar: Übersicht
475. Thiery J, Seidel D. Pathobiochemie und Risikofaktoren der Atherosklerose. *Der Bay Int* 1993; 13:29-37.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
476. Thiery J, Seidel D. LDL-apheresis: clinical experience and indications in the treatment of severe hypercholesterolemia. *Transfus Sci* 1993; 14(3):249-259.
Kommentar: Übersichtsarbeit mit Fallbeispielen
477. Thiery J, Bosch Th, Eisenhauer Th, Schuff-Werner P, Gurland HJ, Seidel D. Maximal Treatment of Hypercholesterolemia by H.E.L.P.-LDL-Apheresis and HMG-CoA Reductase Inhibitors: Longterm Experience in Coronary Artery Disease Patients. In: *Therapeutic Plasmapheresis (XII)*. Agishi T (ed). VSP 1993;1-5.
Kommentar: Bucjkapitel, keine Primärdaten
478. Thiery J, Meiser B, Wenke K, Engelschalk C, Reichart B, Seidel D. Heparin-induced extracorporeal low-density-lipoprotein plasmapheresis (HELP) and its use in heart transplant patients with severe hypercholesterolemia. *Transplant Proc* 1995; 27(3):1950-1953.
Kommentar: Übersicht
479. Thiery J, Seidel D. The H.E.L.P.-System: Clinical Experience of 10 Years. A Report. In: Gotto-AM J, et al., editors. *Drugs affecting lipid metabolism*. 1996: 521-529.
Kommentar: Bericht, Auswertung der Primärdaten in anderen Veröffentlichung von Seidel D und Thierry J
480. Thiery J, Seidel D. Safety and effectiveness of long-term LDL-apheresis in patients at high risk. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9(6):521-526.
Kommentar: Übersichtsarbeit
481. Thomas HP, Kassner U, Schliesser C, Steinhagen-Thiessen E. DALI LDL-apheresis: anticoagulation with r-hirudin in a patient with heparin-induced thrombocytopenia (HIT II). *Int J Artif Organs* 2000; 23(9):637-641.
Kommentar: Fallbericht zur DALI
482. Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB. Plasma exchange in the mangement of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1975; 31:1208-1211.
Kommentar: Übersicht, Plasmaaustausch
483. Thompson GR, Spinks T, Ranicar A, Myant NB. Non-steady-state studies of low-density-lipoprotein turnover in familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci Mol Med* 1977; 52(4):361-369.
Kommentar: Experimentelle Studie

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
484. Thompson GR, Myant NB, Kilpatrick D, Oakley CM, Raphael MJ, Steiner RE. Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolaemia. *Br Heart J* 1980; 43(6):680-688.
Kommentar: Fallserie (n=6)
485. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated with plasma exchange. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291(6510):1671-1673.
Kommentar: Fallserie (n=5)
486. Thompson GR, Barbir M, Okabayashi K, Trayner I, Larkin S. Plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1989; 9(1 Suppl):1152-1157.
Kommentar: Übersichtsarbeit
487. Thompson GR, Maher VM, Matthews S, Kitano Y, Neuwirth C, Shortt MB et al. Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995; 345(8953):811-816.
Kommentar: RCT, siehe Einzelauswertung
488. Thompson GR, Kitano Y. The role of low density lipoprotein apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia. *Ther Apher* 1997; 1(1):13-16.
Kommentar: Übersicht
489. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 332(8):481-487.
Kommentar: Comment in: *N Engl J Med* 1995 Feb 23;332(8):512-21
490. Tschöpe W, Wallstab UH, Kösters W. Cascade filtration for LDL-apheresis: increase of selectivity. In: Gotto AM, Mancini M, Richter WO, Schwandt P, editors. *Treatment of severe dyslipoproteinemia in the prevention of coronary heart disease*. Munich, Basel: 1993: 213-218.
Kommentar: Fallserie (n=4) zur Eliminationscharakteristik
491. Tsunoda S, Daimon S, Miyazaki R, Fujii H, Inazu A, Mabuchi H. LDL apheresis as intensive lipid-lowering therapy for cholesterol embolism. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(4):1041-1042.
Kommentar: Kommentar
492. Turk Z, Mrzljak V, Turk N, Metelko Z. Changes of autoantibodies against oxidatively modified low density lipoproteins during long-term LDL-apheresis. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12(6):413-417.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese
493. Turpin G, Bruckert E. [Familial hypercholesterolemia]. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; 150(8):605-614.
Kommentar: Übersicht zur FH
494. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 103(22):2705-2710.
Kommentar: Epidemiologie
495. Uauy R, Zwiener RJ, Phillips MJ, Petruska ML, Bilheimer DW. Treatment of children with homozygous familial hypercholesterolemia: safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis. *J Pediatr* 1992; 120(6):892-898.
Kommentar: Fallberichte
496. Ullrich H, Lackner K, Schmitz G. Lipoprotein(a)-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. *Transfus Sci* 1996; 17(4):511-517.
Kommentar: Fallserie
497. Ullrich H, Matic BG, Lackner KJ, Rothe G, Schmitz G. [Specific Lp(a) apheresis for secondary prevention of arteriosclerosis]. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1997; 34:248-255.
Kommentar: Übersichtsartikel
498. Ullrich H, Lackner KJ, Schmitz G. Lipoprotein(a) apheresis in severe coronary heart disease: an immunoadsorption method. *Artif Organs* 1998; 22(2):135-139.
Kommentar: Studie (n=3)
499. Utermann G. Apolipoprotein polymorphism and multifactorial hyperlipidaemia. *J Inherit Metab Dis* 1988; 11 Suppl 1:74-86.
Kommentar: Experimentelle Studie
500. van de WA, Kruiswijk T, de Gruijter J, Hart HC, Imhof JW. Plasma exchange in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Acta Med Scand* 1985; 218(2):233-239.
Kommentar: Fallserie
501. van der Wall EE, van Ruggie FP, Vliegen HW, Reiber JH, de Roos A, Brusckhe AV. Ischemic heart disease: value of MR techniques. *Int J Card Imaging* 1997; 13(3):179-189.
Kommentar: Übersichtsarbeit

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
502. Vella A, Pineda AA, O'Brien T. Low-density lipoprotein apheresis for the treatment of refractory hyperlipidemia. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(10):1039-1046.
Kommentar: Wichtige Übersicht zum Stellenwert der LDL-Apherese
503. von Baeyer H, 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*. Munich; Basel: Karger, 1992: 208-212.
Kommentar: Fallserie (n=5) zur Eliminationscharakteristik
504. Waidner T, Franzen D, Voelker W, Ritter M, Borberg H, Hombach V et al. The effect of LDL apheresis on progression of coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. Results of a multicenter LDL apheresis study. *Clin Investig* 1994; 72(11):858-863.
Kommentar: Prospektive nicht randomisierte Studie
505. Wallis EJ, Ramsay LE, UI H, I, Ghahramani P, Jackson PR, Rowland-Yeo K et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000; 320(7236):671-676.
Kommentar: Epidemiologische Studie
506. Warnick GR, Wood PD. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of high-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement [see comments]. *Clin Chem* 1995; 41(10):1427-1433.
Kommentar: Comment in: *Clin Chem* 1996 Apr;42(4):651
507. Waters D. Plaque stabilization: a mechanism for the beneficial effect of lipid-lowering therapies in angiography studies. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 37(3):107-120.
508. Waters DD. Are we aggressive enough in lowering cholesterol? *Am J Cardiol* 2001; 88(4 Suppl):10F-15F.
Kommentar: Kommentar und Übersicht zur LDL-Senkung
509. Watts GF. Familial Hypercholesterolaemia Regression Study and its implications. *Lancet* 1995; 345(8953):807-808.
Kommentar: Kommentar
510. Wenke K, Thiery J, Arndtz N, Meiser BM, Seidel D, Reichart B. Treatment of hypercholesterolemia and prevention of coronary artery disease after heart transplantation by combination of low-dose simvastatin and HELP-LDL-apheresis. *Transplant Proc* 1992; 24(6):2674-2676.
Kommentar: Kurzbericht und präliminäre Ergebnisse einer kontrollierten Studie, keine klinischen Outcomes, vgl. Wenke 1993 und Reichardt 1995
511. West of Scotland Coronary Prevention Study. Identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials [see comments]. *Lancet* 1996; 348(9038):1339-1342.
Kommentar: Zur Epidemiologie
512. Wieland E, Niedmann D, Diedrich F, Seidel D, Kather H. Luminescence in the study of lipid metabolism. *J Biolumin Chemilumin* 1989; 4(1):436-445.
Kommentar: Experimentelle Studie
513. Wieringa G. Lipoprotein(a): what's in a measure? *Ann Clin Biochem* 2000; 37 (Pt 5):571-580.
Kommentar: Übersicht
514. Wiesing U. Gutachten über die ethische Vertretbarkeit prospektiver randomisierter Vergleichsforschung zur Wirksamkeit der LDL-Apherese. 25-9-2001.
Ref Type: Generic
Kommentar: Ethisches Gutachten
515. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1980; 46(4):649-654.
Kommentar: Zur Epidemiologie
516. Windaus A. Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1910; 67:174-176.
Kommentar: Experimentelle Studie
517. Windler E. Interventionsstudie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Herz-Kreislauf-erkrankungen durch Lipidtherapie. In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG, editors. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Stuttgart: Schattauer, 1996: 582-598.
Kommentar: Buchkapitel, Statine
518. Windler E, Beil FU. Rationale der Lipidtherapie. Prävention oder Behandlung der koronaren Herzkrankheit? *Herz* 1997; 22(3):125-133.
Kommentar: Übersichtsarbeit, Statine

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-
519. Windler E. Gesundheitsökonomie der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen. *Herz* 2000; 25(5):476-486.
Kommentar: Zur Gesundheitsökonomie, Übersicht
520. Windler E. Lipidtherapie - Prävention arteriosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Internist* 2001; 42:92-110.
Kommentar: Übersichtsarbeit
521. Wingard RL, Lee WO, Hakim RM. Extracorporeal treatment of familial hypercholesterolemia with monoclonal antibodies to low-density lipoprotein. *Am J Kidney Dis* 1991; 18(5):559-565.
Kommentar: Methodenvergleich
522. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention [see comments]. *Atherosclerosis* 1998; 140(2):199-270.
Kommentar: Richtlinien zu LDL-Zielwerten der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft
Comment in: *Atherosclerosis* 1998 Oct;140(2):197-8
523. Yamamoto A, Kawaguchi A, Harada-Shiba M, Tsushima M, Kojima S. Apheresis technology for prevention and regression of atherosclerosis: an overview. *Ther Apher* 1997; 1(3):233-241.
Kommentar: Übersicht
524. Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, Oi K, Kubo H, Sakai S et al. The effect of atorvastatin on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis* 2000; 153(1):89-98.
Kommentar: Unkontrollierte Studie zur medikamentösen Lipidsenkung bei LDL-Apherese (n=9 mit homozygoter FH), keine Wirksamkeitsbeurteilung der LDL-Apherese-Therapie als solcher
525. Yamamoto T, Yamashita T. Low-density lipoprotein apheresis using the Liposorber system: features of the system and clinical benefits. *Ther Apher* 1998; 2(1):25-30.
Kommentar: Methodendiskussion
526. Yamane S, Matsugane T, Motohashi K, Nobuto T, Azuma N, Nishide T et al. Double filtration plasmapheresis maintains normal adhesion molecule levels. *Ther Apher* 1998; 2(3):224-227.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese
527. Yano K, Grove JS, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD, Tracy RP. Plasma Fibrinogen as a Predictor of Total and Cause-Specific Mortality in Elderly Japanese-American Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1065-1070.
Kommentar: Zur Epidemiologie
528. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable Angina Pectoris. *Medical Progress* 2000; 342(2):101-114.
Kommentar: Übersichtsarbeit
529. Yokoyama S. Treatment of hypercholesterolemia by chemical adsorption of lipoproteins. *J Clin Apheresis* 1988; 4(2-3):66-71.
Kommentar: Übersicht und Methodik
530. Yoshidome H, Kuriyama M, Fujiyama J, Osame M. Serum amyloid A and P protein levels are lowered by dextran sulfate cellulose low-density lipoprotein apheresis. *Artif Organs* 1998; 22(2):144-148.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese
531. Yosino G, Hirano T, Kozumi T. Atherogenic lipoproteins and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2002; 16(1):29-34.
Kommentar: Zur Epidemiologie
532. Yu MWHJW, Ashraf T. Pharmacoeconomics of lipid-lowering agents for primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Pharmacoeconomics* 1999; 15(1):47-74.
Kommentar: Gesundheitsökonomie, Statine, keine Apherese beurteilt
533. Zarkowsky H. Managed care organizations' assessment of reimbursement for new technology, procedures, and drugs. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123(8):677-679.
Kommentar: Erstattungsregelungen
534. Zwiener RJ, Uauy R, Petruska ML, Huet BA. Low-density lipoprotein apheresis as long-term treatment for children with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 1995; 126(5 Pt 1):728-735.
Kommentar: Fallbericht

Einzelauswertungen

| | |
|--|--|
| Titel der Studie | Tatami,R.; Inoue,N.; Itoh,H.; Kishino,B.; Koga,N.; Nakashima,Y.; Nishide,T.; Okamura,K.; Saito,Y.; Teramoto,T. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. The LARS Investigators 1992 |
| Studientyp nach Durchsicht | Retrospektive Auswertung von Fallserien, multizentrisch |
| Fragestellung/ Indikation | Kann die LDL-Apherese bei Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko Koronarstenosen wirksam verringern? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 37 Patienten, 25 mit heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie (FH), 7 mit homozygoter FH, 3 mit essentieller Hypercholesterinämie, 2 mit familiär kombinierter Hyperlipidämie Diagnose der FH: Serum-Cholesterin > 260 mg/dl, Verdickung der Achillessehne und positive Familienanamnese. 28/37 Pat. hatten schwere KHK mit 2-Gefäß-Erkrankung, die meisten FH-Patienten hatten keine zur Hypercholesterinämie zusätzlichen Risikofaktoren Unstrukturierte Komedikation (Probucol, Pravastatin, Colestyramin). |
| Intervention | Alle 2 oder 4 Wochen einmal wöchentliche LDL-Apherese (Liposorber mit 400ml oder 150ml-Säulen). 2 Patienten erhielten anfangs Doppel-Membran-Filtration. Die gesamte Behandlungszeit war unterschiedlich (durchschnittl. 83 Monate in der Homozygoten FH-Gruppe, 37 Monate in der Heterozygoten FH-Gruppe) |
| Vergleichsintervent. | Keine |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | (Koronarangiographie Computer-assistierte visuelle Bestimmung der koronaren Stenose) Eine definitive Veränderung der Koronarstenose (Regression/ Progression) wird definiert als Änderung der prozentualen Stenose im Vergleich zur Ausgangsstenose um mindestens die dreifache Standardabweichung aller prozentualen Stenosen (11,2%) in der Computer-Analyse oder mindestens 2 Standardabweichungen in der visuellen Analyse, wenn keine Computer-Analyse verfügbar war. |
| Follow up | Die LDL-Apherese-Therapie dauerte zwischen 13 und 108 Monaten |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat | Entfällt |
| Stat. Auswertung | Nein |
| Evidenz formal | III |
| Ergebnisse | Homozygote FH: Regression der Koronarstenosen 4/7, keine Veränderung 3/7 Heterozygote FH und andere: Regression der Koronarstenosen 10/30, keine Veränderung 15/30, Progression 5/30 |
| Fazit der Verfasser | Aggressive Cholesterin-senkende Therapie unter Verwendung der LDL-Apherese kann eine Regression von Koronarstenosen bei Patienten mit FH und kardiovaskulärem Risiko bewirken. Weitere Studien zur Bestätigung der Ergebnisse sind notwendig. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Keine Kontrollgruppe, unstrukturierte Komedikation, Mischung von Indikationen. Eine valide Beurteilung des Nutzens der LDL-Apherese zur Verhinderung der Progression von Koronarstenosen bei Patienten mit Hypercholesterinämie und anderen Hyperlipidämien ist mit dieser Studie nicht möglich. |

| | |
|--|---|
| Titel der Studie | Gordon,B.R.; Kelsey,S.F.; Bilheimer,D.W.; Brown,D.C.; Dau,P.C.; Gotto,A.M.,Jr.; Illingworth,D.R.; Jones,P.H.; Leitman,S.F. Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. The Liposorber Study Group 1992 |
| Studientyp nach Durchsicht | Multizentrische, einfach verblindete 4:1 randomisierte kontrollierte Studie |
| Fragestellung/ Indikation | Ist die LDL-Apherese wirksam in der Senkung von Lipoproteinen bei Patienten mit diätetisch und medikamentös therapierefraktärer Familiärer Hypercholesterinämie |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 54 Patienten mit heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie (FH, Alter 5 bis 70, LDL-Spiegel > 160 mg/dl trotz adäquater Ernährung und maximaler kombinierter medikamentöser Therapie oder Medikamentenintoleranz), 10 Patienten mit homozygoter FH <i>Diagnose der heterozygoten FH:</i> Primäre Hypercholesterinämie, Sehnen-xanthome, pos. Familienanamnese für Hypercholesterinämie. <i>Diagnose der homozygoten FH:</i> zusätzlich Nachweis einer unter 20%igen funktionellen LDL-Rezeptor-Aktivität in kultivierten Haut-Fibroblasten Ausschlusskriterien: Schwangerschaft, Gewicht weniger als 15 kg unter oder 30 kg über dem Idealgewicht, schwere kardiale Probleme wie Arrhythmien oder dekompensierte Herzinsuffizienz, NYHA IV, Herzinfarkt, Schlaganfall im Zeitraum von 4 Monaten vor Einschluss, Gerinnungsstörungen, unkontrollierter Bluthochdruck oder Hypotension, Diabetes mellitus, Leberfunktionsstörungen oder andere schwerwiegende medizin. Probleme, die mit der Apherese-Behandlung interferieren könnten |
| Intervention | Alle homozygoten Patienten erhielten LDL-Apherese 6-wöchige Screening-Phase (Ernährungsstabilisierung, Einstellung auf maximale medikamentöse Therapie), 18 Wochen Behandlung, 4 Wochen Rebound-Phase. Fortführung der Ernährungs- und medikamentösen Therapie während der Behandlungsphase. (n=45 mit heterozygoter FH, alle n=10 mit homozygoter FH) LDL-Apherese (Liposorber LA-15: Dextran-Sulfat-Säulen, gesamtes extrakorporales Volumen 400 ml, Fluss 50 bis 70 ml/kg) in der Interventionsgruppe einmal alle zwei Wochen in den ersten 6 Wochen und entsprechend dem LDL-Ziel (130 mg/dl bei heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie und 160 mg/dl bei homozygoter FH) in den folgenden 12 Wochen |
| Vergleichsintervention | (n=9 Heterozygote) 6-wöchige Screening-Phase, 24 Wochen Ernährungs- und medikamentösen Therapie ohne Apherese |
| Verblindung | Keine sham-Apherese, verblindete Auswertung der Laborparameter |
| Randomisation | Nach Zentren stratifizierte 4:1 Randomisierung der heterozygoten FH-Patienten, Methode nicht angegeben |
| Outcomes | Messung der Lipid-Spiegel (Gesamt-, LDL-Cholesterin und andere Lipide) - Durchschnittliche prozentuale Senkung der LDL- und HDL-Spiegel direkt nach jeder Apherese - Durchschnittliche zeitgewichtete Senkung der Cholesterin-Spiegel (LDL gesamt, Messung der Spiegel vor und nach Therapie im 6-Wochen-Intervall und Berechnung der mittleren Cholesterin-Konzentration) in der Apherese und der Kontrollgruppe |
| Follow up | Insgesamt 28 Wochen, Follow-up 4 Wochen nach Therapieende |
| Drop Outs | 10 Drop-outs, davon 9 Drop-Outs bei den heterozygoten FH-Patienten (5 wegen mangelndem venösem Zugang, 4 wegen Nebenwirkungen) Keine vollständigen Cholesterin-Spiegel bei 5 Pat. in der Therapiegruppe und 2 in der Kontrollgruppe der heterozygoten FH |
| ITT-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | 2-seitiger t-Test zum Vergleich der Lipid-Spiegel in Therapie- und Kontrollgruppe |

| | |
|--|--|
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | Ila |
| Ergebnisse | Bei den 40 heterozygoten FH-Patienten der LDL-Apheresegruppe waren die durchschnittlichen zeitgewichteten LDL-Spiegel um 41% verringert (von 243 mg/dl auf 143 mg/dl). In der Kontrollgruppe der heterozygoten FH-Patienten erhöhten sich die durchschnittlichen zeitgewichteten LDL-Spiegel um 13% von 206 mg/dl auf 232 mg/dl. Diese Unterschiede zwischen den Gruppen waren signifikant ($p < 0,01$). Bei den homozygoten FH-Patienten senkte sich der LDL-Spiegel um 42% von 506 mg/dl auf 291 mg/dl. |
| Fazit der Verfasser | Das Liposorber-System konnte Apolipoprotein-B-haltige Lipoprotein-Partikel wie Lipoprotein-a und LDL effektiv aus dem Blut von Patienten mit heterozygoter und homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie entfernen. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | In diese Studie wurden nur Patienten mit homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie und therapierefraktärer heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie eingeschlossen. Lediglich die Patienten mit therapierefraktärer heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie wurden randomisiert. In der Studie wurden Eliminationscharakteristika der Dextran-Sulfat-Säule untersucht und gezeigt, dass die zusätzliche und regelmäßig durchgeführte LDL-Apherese im Vergleich zu reiner diätetischer und medikamentöser Therapie im Beobachtungszeitraum von 28 Wochen den LDL-Spiegel deutlich senkt. Klinische Endpunkte wurden jedoch nicht prospektiv und strukturiert beurteilt. Die Studie zeigt das günstige Eliminationsprofil des Liposorber-Systems. Mit dieser Studie kann jedoch keine valide Aussage zur Wirksamkeit der LDL-Apherese in Bezug auf klinisch relevante Outcomes bei Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie getroffen werden. Primäres Ziel war die Untersuchung des Ausmaßes der LDL-Senkung durch die untersuchte LDL-Apherese ohne Evaluation klinischer Outcomes. |

| | |
|--|--|
| Titel der Studie | Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, Baggio G, Corti MC, Dinse n-bacher A 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. The HELP-Study Group. Heparin-induced extra-corporeal LDL-precipitation. Eur J Clin Invest 1994; 24(11):724-732. |
| Studientyp nach Durchsicht | Offene prospektive unkontrollierte klinische Studie |
| Fragestellung/ Indikation | Wirksamkeit, Sicherheit und klinischer Stellenwert einer langfristigen Behandlung mit dem HELP-System zur Sekundärprävention der Atherosklerose und der KHK bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 51 Patienten mit angiographisch dokumentierter KHK und schwerer Hypercholesterinämie (LDL > 200 mg/dl) trotz konventioneller und medikamentöser lipidsenkender Therapie (allerdings wurden Statine nicht verwendet). Einschluss nur, wenn Bypass-OP oder PTCA nicht durchgeführt werden konnte oder eine Re-OP nach erstem Bypass nicht indiziert war (z.B. instabile Plaques). Ausschlusskriterien: hämorrhagische Diathesen, Tumoren, Lebererkrankungen, schwere Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen, Schlaganfall, Demenz, Non-Compliance bezüglich Diät und medikamentöser Therapie |
| Intervention | 10 Studienzentren. 2 Jahre lang HELP-Therapie (B. Braun) wöchentlich mit mindestens 31 Sitzungen insgesamt |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Lediglich verblindete Auswertung der Angiogramme |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Quantitative Beurteilung der ersten und zweiten Koronarangiogramme vor HELP und nach 2 Jahren HELP-Therapie. Die Projektion mit dem höchsten Stenosegrad wurde evaluiert. Jedes Segment wurde nur einmal evaluiert. Outcome-Parameter war der Stenose-Durchmesser der Segmente. Grafts und Stenose > 90% wurden nicht in die Beurteilung miteinbezogen. <i>Primärer Outcome:</i> Als Regression bzw. Progression der Stenose wurden eine Verringerung bzw. eine Verengung um 8% bezeichnet. |
| Follow up | 2 Jahre |
| Drop Outs | Bei 18 von ursprünglich 51 Patienten lagen keine oder nicht ausreichend verwertbare Angiogramme vor |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Veränderungen mittels Friedman Rangtest beurteilt (5%-Signifikanz). Außerdem zeitlicher Vergleich mittels Wilcoxon Vorzeichen-Test aufgrund fehlender Normalverteilung |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | IIc |
| Ergebnisse | Quantitative Koronarangiographie von 187 Koronarsegmenten bei 33 Patienten: Bei 16 Patienten ergab sich nach 2 Jahren HELP eine Regression (hier jedoch definiert, im Gegensatz zur primären Outcome-Definition, als Verringerung der Stenose um mehr als 2%), bei 9 Patienten eine Progression (> 2%) und bei 8 Patienten keine Veränderung. Das durchschnittliche Ausmaß der Stenosen aller untersuchten Segmente (unabhängig davon, bei welchen Patienten wie viele Stenosen beurteilt wurden), verringerte sich von 32,5% auf 30,6% (p=0,0213 unter der Annahme der Unabhängig- |

| | |
|--|---|
| | <p>keit der Segmente). Das durchschnittliche Ausmaß der Stenosen aller Segmente pro Patient verringerte sich von 34,8% auf 33,3% ($p=0,2153$). Generell veränderten sich weniger als 30%ige Stenosen nicht, bei mehr als 30%igen Stenosen zeigte sich eine durchschnittliche Stenosereduktion um 4,3% nach 2 Jahren.</p> <p>Es ergab sich keine Korrelation zwischen den Veränderungen im Koronarstatus und dem Ausmaß der Lipidsenkung oder dem LDL/HDL-Verhältnis.</p> |
| Fazit der Verfasser | <p>Die Autoren schließen, dass eine regelmäßige Behandlung mit der HELP-Apherese den Verlauf der KHK positiv beeinflusse. Allerdings betonen die Autoren, dass die Studie keine Kontrollgruppe hatte, dass Statine nicht zur grundlegenden medikamentösen Behandlung der Patienten gehörten und dass sich keine statistisch relevante Korrelation zwischen dem lipidsenkenden Effekt und dem angiographischen Outcome auf individueller Basis ergab. Die Autoren schreiben, dass die kleinen Patientenzahlen keine endgültigen Schlussfolgerungen auf das endgültige Ergebnis zulassen.</p> |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Die Kritikpunkte der Autoren an ihrer Studie werden geteilt und als wesentlich erachtet. Insbesondere ist der fehlende Vergleich der Wirksamkeit der LDL-Apherese mit der heutigen Standardtherapie (Statine) bedauerlich. In der Ergebnisdarstellung wird ein anderes und weiches Outcome-Kriterium (2%ige Veränderung des prozentualen Stenosegrades) verwendet als in der primären Outcome-Definition (8%ige Veränderung). Die Erkennbarkeit und Reproduzierbarkeit einer 2%igen Veränderung der Stenose muss angezweifelt werden. Außerdem war die Rate der Veränderung des prozentualen Stenosedurchmessers auf individueller Basis nicht signifikant. Diese individuelle Basis ist jedoch entscheidend, da die einzelnen Segment-Stenose-Veränderungen nicht unabhängig sind, sondern danach beurteilt werden müssen, ob sie innerhalb eines Patienten auftraten oder nicht.</p> <p>Insgesamt ist diese Studie nicht für eine valide Beurteilung der Wirksamkeit der HELP-Apherese bei Patienten mit KHK und schwerer Hypercholesterinämie geeignet.</p> |

| | |
|--|--|
| Titel der Studie | Waidner T, Franzen D, Voelker W, Ritter M, Borberg H, Hombach V et al. The effect of LDL apheresis on progression of coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. Results of a multicenter LDL apheresis study. Clin Investig 1994; 72(11):858-863. |
| Studientyp nach Durchsicht | Prospektive einarmige Studie |
| Fragestellung/ Indikation | Auswirkungen der LDL-Apherese auf eine Population von Patienten mit früher Entwicklung und raschem Voranschreiten der Atherosklerose (Familiäre Hypercholesterinämie) anhand der angiographisch beurteilten Stenosen |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | Typ IIa homozygote oder heterozygote Familiäre Hypercholesterinämie (LDL > 250 mg/dl) trotz konventioneller und medikamentöser lipidsenkender Therapie 32 Patienten eingeschlossen (19 Männer, 13 Frauen zwischen 15-63 Jahren), 25 Patienten ausgewertet; keine Ausschlusskriterien angegeben. |
| Intervention | Immunspezifische LDL-Apherese (Antikörper gegen Apolipoprotein B- enthaltende Sepharose-Säulen, Flussrate 30-45 ml, Medicap, Ulrichstein) einwöchig über unterschiedlich lange Zeiträume hinweg (insgesamt 121-155 mal pro Patient im Untersuchungszeitraum 1986-1992). |
| Vergleichsintervent. | Keine |
| Verblindung | Verblindete Auswertung der Angiogramme |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Linksventrikuläre Angiogramme in 45° RAO und 45° LAO-Projektion mit quantitativer Beurteilung umschriebener Stenosen mit mehr als 20%iger Verringerung des Durchmessers entsprechend der Coronary Artery Surgery Study (CASS) zu Beginn und Abschluss der LDL-Apherese-Serie Die Definition der primären Outcomes (Regression, keine Veränderung und Progression der Stenosen) beruhte auf nicht operationalisierten Konsensusentscheidungen eines Gremiums |
| Follow up | Individuell unterschiedlich (2-3 Jahre) |
| Drop Outs | 7 Patienten, 5 wegen Nicht-Compliance, 2 Todesfälle (Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod) |
| ITT-Analyse | Nein |
| Stat. Auswertung | McNemar-Test zur quantitativen Angiographie (Beurteilung der Stenosen) |
| Evidenz formal | IIb |
| Ergebnisse | Keine signifikante Veränderung der maximalen Kraft, Arbeitskapazität, maximaler Herzrate und maximalem Blutdruck vor und nach LDL-Apherese-Serie im Belastungstest. Keine signifikante Veränderung hämodynamischer Parameter: Ejektionsfraktion (65% bei Beginn versus 67% bei Beendigung). Prozentuale Lumeneinengung der lokalisierten Stenosen (111 Angiogramme: 45% bei Beginn versus 43% bei Beendigung, nicht signifikant im McNemar-Test). Regression anhand der quantitativen Angiogramme (>10%) bei 8 Stenosen und Progression bei 11 Stenosen |
| Fazit der Verfasser | Die Daten der vorliegenden Studie ergaben simultan Reduktionen und Progressionen und teilweise keine Veränderung von Stenosen, auch bei denselben Patienten. Der durchschnittliche mittels Angiographie erhobene Grad der Stenose blieb fast identisch im Verlauf der Therapie, und eine Progression trat häufiger auf als eine Regression. Die Resultate dieser Studie seien wegen der kleinen Teilnehmerzahl, der fehlenden Berücksichtigung der Statine und mangelnder harter Kriterien für die Angiographie-Beurteilung begrenzt. Eine randomisierte Studie ist notwendig zur Beurteilung der Wirksamkeit der spezifischen Apherese bei Hypercholesterinämie. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Zusätzlich zu den Kritikpunkten der Verfasser hat diese einarmige Studie deutliche methodische Mängel und konnte zudem keine Wirkungen der LDL-Apherese im Sinne einer Reduktion von Stenosen bei der Familiären Hypercholesterinämie nachweisen. |

| | |
|--|--|
| Titel der Studie | Thompson GR, Maher VM, Matthews S, Kitano Y, Neuwirth C, Shortt MB et al. Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. Lancet 1995; 345(8953):811-816. |
| Studientyp nach Durchsicht | RCT mit verblindeter Auswertung |
| Fragestellung/ Indikation | <i>Primäre Fragestellung:</i> Vergleich der Wirksamkeit der LDL-Apherese mit LDL-senkenden Medikamenten in der Behandlung der koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie <i>Sekundäre Fragestellung:</i> Hat die Erniedrigung des Lp(a) durch LDL-Apherese im Vergleich zur Lipidsenkung alleine (ohne Lp(a)-Senkung) eine über die LDL-Senkung hinausgehende zusätzliche angiographisch nachweisbare Wirkung? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 39 Patienten zwischen 20 und 64 Jahren mit Serumcholesterin v. mindestens 8,0 mmol/l und - Sehnenxanthomata beim Patienten oder bei erstgradigem Verwandtem oder - Hypercholesterinämie v. mindestens 8,0 mmol/l oder Myokardinfarkt bei erstgradigem Verwandtem vor dem 60. und bei zweitgradigem Verwandtem vor dem 50. Lebensjahr. Außerdem mussten mind. 2 Koronarsegmente Abnormitäten aufweisen (nicht jedoch völliger Verschluss oder Läsionen, die angioplastisch operiert worden waren). Ausschlusskriterien: Koronarbypass, Diabetes mell. oder andere sekundäre Hyperlipidämieformen, unkontrollierte Hypertonie diastolisch > 100 mmHg, Prämenopausenstadium, Hormonersatztheapie postmenopausal oder partieller Iliaca-Bybass. Beta-Blocker oder Diuretika waren erlaubt. |
| Intervention | (n=20) 40 mg Simvastatin täglich und 14 tägig LDL-Apherese mittels Dextran-Sulfat-Adsorption (Liposorber LA-15) nach Filtration (Osaka, Japan), heparingestützt, über 2-3 Stunden. Eine Plasmamenge von 4,5% des Körpergewichts wurde jeweils verarbeitet. |
| Vergleichsintervention | (n=19) 20 mg Colestipol und 40 mg Simvastatin täglich |
| Verblindung | Lediglich verblindete Auswertung, keine Sham-Apherese |
| Randomisation | Ja, Methode nicht beschrieben |
| Outcomes | <i>Primärer Endpunkt</i> Prozentuale Veränderung des Stenosedurchmessers des am stärksten von KHK betroffenen Segments und Zahl der Patienten mit Progression, Regression oder unverändertem Stenosedurchmesser. Progression als 15%ige Verschlechterung des Stenosedurchmessers (betroffene Segmente wurden als solche bei angiographisch mindestens 20%iger Stenose bezeichnet), Entwicklung neuer Läsion oder kompletter Verschluss Ausserdem: Entwicklung der LDL- und Lp(a)-Spiegel |
| Follow up | Durchschnittlich 2 Jahre Follow-up, Frequenz in der Apherese-Gruppen 14-tägig, in der Kontrollgruppe Kontakt alle 3 Monate |
| Drop Outs | 7 Drop-outs nach Randomisation, davon 4 in der Apheresegruppe wegen Problemen im venösen Zugang, 3 in Kontrollgruppe wegen Angiogramm-Verweigerung |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein (nur per protocol) |
| Statistische Auswertung | Berechnung der Gruppengröße: Erkennung einer Veränderung von 7,5% im Durchmesser der Stenose mit einer Power von 95%, basierend auf einer Standardabweichung von 6,5% (aus Pilotstudie). Varianz- und Kovarianzanalysen, Vergleich der geometrischen Mittel der Triglyzerid- und Lp(a)-Spiegel |
| Evidenzbewertung nach form. Kriterien | I |
| Ergebnisse | Nach 2 Jahren waren angiographisch keine signifikante Unterschiede in |

| | |
|--|--|
| | <p>der prozentualen Veränderung des Stenosedurchmessers zwischen Apherese- und Kontrollgruppe erkennbar, auf der Basis des einzelnen Patienten als auch auf der Basis der einzelnen Läsionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Abnahme der Stenose-Durchmesser pro Patient um 4% versus 5,5% pro Patient (n.s.) -Abnahme der Durchmesser der Stenosen pro Läsion 9,38% versus 9,21% (n.s.) <p>Außerdem gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Anzahl der Patienten mit Regression (5 versus 4), Progression (2 versus 4) oder keiner Veränderung (13 versus 11) der Stenose</p> |
| Fazit der Verfasser | <p>Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie heterozygoter Ausprägung, bei denen das LDL deutlich gesenkt werden kann, profitieren nicht von einer zusätzlichen Lp(a)-Senkung. Es erscheint nicht notwendig, Lp(a) zur Verhinderung einer KHK-Progression zu senken, wenn das LDL unter 3,4 mmol/l gesenkt werden kann.</p> |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>Keine sham-Apherese, keine intent-to-treat-Analyse, ansonsten gutes Studien-Design. 2 Jahre Follow-up.</p> <p>Die Studie zeigt, dass bei heterozygoter FH und guter Reaktion auf medikamentöse LDL-Senkung, die Apherese (mit zusätzlicher Lp(a)-Senkung) keinen Vorteil bringt.</p> |

| | |
|--|---|
| Titel der Studie | Kroon AA, Aengevaeren WR, van der WT, Uijen GJ, Reiber JH, Bruschke AV et al. LDL-Apherese Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. <i>Circulation</i> 1996; 93(10):1826-1835. |
| Studientyp nach Durchsicht | RCT mit verblindeter Auswertung |
| Fragestellung/ Indikation | Ist die aggressive LDL-Senkung mittels 14tägiger LDL-Apherese und Simvastatin-Behandlung bei familiärer Hypercholesterinämie (FH) wirksamer antiatherosklerotisch als die Lipidsenkung mit Simvastatin alleine? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 42 Patienten, davon in jeder Gruppe 16 mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (FH) zwischen 30 und 67 Jahren mit Gesamt-Serumcholesterin v. mindestens 8,0 mmol/l oder LDL-Serumcholesterin v. mindestens 5,8 mmol/l und einem durchschnittlichen Nüchtern-Triglyzerid-Spiegel nach 2 aufeinanderfolgenden Messungen unter 5 mmol/l bei lipidsenkender Diät und deutliche Atherosklerose der Koronararterien im Koronarangiogramm (visuell beurteilt). <i>Ausschlusskriterien:</i> -Ventrikuläre Ejektionsfraktion <0,25, akuter Myokardinfarkt, PTCA, Koronarbypass im Intervall 3 Monate vor Einschluss, deutlich gestörte Leber- oder Nierenfunktionsstörung, diastol. RR >100 mmHg, Diabetes m., BMI>30kgm ⁻² , homozygote FH, jede Form sekundärer Hyperlipidämie, starke Raucher (<10 Zig/Tag). |
| Intervention | (n=21) 40 mg Simvastatin täglich und 14 tägig LDL-Apherese mittels Dextran-Sulfat-Adsorption (MA-01, Kanegafuchi, Japan), nach 2 Monaten Run-in. Verarbeitung des 1,5fachen der Plasmamenge pro Sitzung. |
| Vergleichsintervention | (n=21) 40 mg Simvastatin täglich nach 2 Monaten Run-in |
| Verblindung | Verblindete Auswertung der Angiogramme, computergestützt, keine Sham-Apherese |
| Randomisation | Ja, Stratifizierung nach Gesamtcholesterin, Lp(a), Alter und Bypass-Vorbehandlung, Randomisierungsmethode nicht beschrieben |
| Outcomes | -Rate kardialer Ereignisse (unstabile Angina pectoris, Herzinfarkt) nach 2 Jahren -ST-Zeit-Veränderung nach 1 und 2 Jahren im Belastungs-EKG -Absoluter durchschnittlicher Durchmesser und durchschnittl.%-Veränderung von Stenose in betroffenen Segmenten (CT-gestützte quantitative Analyse der Koronarangiographien) nach 2 Jahren |
| Follow up | 2 Jahre |
| Drop Outs | 1 Drop-out in Apheresegruppe (verstorben) |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Berechnung der Gruppengröße auf der Basis der Standardabweichung vorheriger Studien und des beobachteten Fortschreitens der Atherosklerose-Progression. T-Test, ANOVA für normalverteilte Parameter, sonst Mann-Whitney, Unterschiede in den rel. Anteilen χ^2 -Test, Trends Mantel-Haenszel |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | I |

| | | | | |
|--|---|--|--|--------------------------|
| Ergebnisse | Evaluation 2 Jahre nach Therapiebeginn | | | |
| | Gruppe | Apherese | Kontrolle | Signifi- kanz |
| | Kardiale Ereig- nisse | 7 bei 7 Pat. | 5 bei 5 Pat. | 0,73 |
| | ST-Zeit im Be- lastungs-EKG | Signifikant erhöht im Vergleich zu Baseline nach 1 und 2 Jahren | Keine signifikante Veränderung | |
| | Durchschnittl. Veränderung Segment-Durchmesser | Pro Pat.-0,01mm Pro Segment 0,00 mm | Pro Pat.0,03 mm Pro Segment 0,02 mm | 0,46 |
| Durchschnittl. Veränderung des Stenose-Durchmessers | Pro Patient 0,6% Pro Segment -0,6% (bei 20-50% Stenosen) u. -5,5% (bei >50%Stenosen) | Pro Patient 0,7% Pro Segment -0,8% (bei 20-50% Stenosen) u. -4,5% (bei >50%Stenosen) | 0,65 0,82 0,78 | |
| | In der Apheresegruppe war die Gesamtzahl der Läsionen im Follow-up nach 2 Jahren gegenüber der Kontrollgruppe aufgrund des häufigeren Verschwindens kleiner Läsionen signifikant erniedrigt. | | | |
| Fazit der Verfasser | Mit der LDL-Apherese wird der LDL-Spiegel durchschnittlich stärker gesenkt als mit Simvastatin. Die LDL-Apherese ist jedoch nur bei theapiere-sistenten Formen der heterozygoten FH indiziert. Die LDL-Apherese hat gegenüber konventioneller Lipidsenkung keine zusätzliche Wirkung auf angiographische Endpunkte. Aggressive LDL-Senkung mittels LDL-Apherese scheint die Stabilisierung und Regression früher atherosklerotischer Läsionen zu begünstigen. | | | |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Die Studie zeigt keine zusätzliche Wirksamkeit der LDL-Apherese bei FH im Vergleich zur konventionellen Lipidsenkung bezüglich angiographisch beurteilter atherosklerotischer Läsionen. Alle anderen Schlussfolgerungen sind spekulativ. | | | |

| | |
|--|--|
| Titel der Studie | Kroon AA, van Asten WN, Stalenhoef AF. Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. <i>Ann Intern Med</i> 1996; 125(12):945-954. |
| Studientyp nach Durchsicht | RCT mit verblindeter Auswertung |
| Fragestellung/ Indikation | Ist die aggressive LDL-Senkung mittels 14tägiger LDL-Apherese und Simvastatin-Behandlung bei Familiärer Hypercholesterinämie wirksamer in der Verhinderung des Fortschreitens peripherer vaskulärer Erkrankungen als die Lipidsenkung mit Simvastatin alleine? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | Die Studienpopulation und die Kriterien entsprechen <i>Kroon AA et al. 1996 Circulation</i> |
| Intervention | Siehe <i>Kroon AA et al. 1996</i> Verblindete Auswertung der |
| Vergleichsintervention | Siehe <i>Kroon AA et al. 1996</i> |
| Verblindung | Siehe <i>Kroon AA et al. 1996</i> |
| Randomisation | Siehe <i>Kroon AA et al. 1996</i> |
| Outcomes | Sekundäre Outcomes der LAARS-Studie 2 Jahre nach Studienbeginn: -Zahl der Patienten mit hämodynamisch relevanter Stenose im Aortoiliakal- und Femorotibial-Trakt (hämodynamisch relevant: systolisches Blutdruck-Verhältnis Oberschenkel zu Oberarm von weniger als 0,90 in Ruhe oder Verschlechterung des Verhältnisses wegen reaktiver Hyperämie von 0,20): - Durchschnittliche Intima-Media-Dicke der Arteria carotidea gemessen im B-mode Ultraschall an 3 Messstellen (nur jeweils 11 Patienten in jedem Therapiearm, da anfangs diese Diagnostik nicht zur Verfügung stand) |
| Follow up | 2 Jahre |
| Drop Outs | 1 Drop-out in Apheresegruppe (verstorben) |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein, verstorbener Patient in Apherese-Gruppe wurde nicht ausgewertet |
| Statistische Auswertung | Student's t-Test, multivariate Varianzanalysen für normalverteilte Parameter, sonst Mann-Whitney für Unterschiede in den Mittelwerten nicht-normalverteilter Parameter, Unterschiede in den rel. Anteilen χ^2 -Test, Trends Mantel-Haenszel |
| Evidenzbewertung formal | I |
| Ergebnisse | Evaluation 2 Jahre nach Therapiebeginn - Zahl der Patienten mit hämodynamisch relevantem Blutdruckverhältnis Oberschenkel/ Oberarm: 6 (Baseline) und 13 (nach 2 Jahren) in Kontrollgruppe 9 (Baseline) und 7 (nach 2 Jahren) in Apheresegruppe Die Veränderung innerhalb der Apheresegruppe ist nicht signifikant, die Veränderung im Trend zwischen den Gruppen ist signifikant ($p=0,002$). Bei 18/20 Patienten in der Apheresegruppe und 8/21 Pat. in der Kontrollgruppe zeigte sich nach 2 Jahren eine Reduktion oder keine Veränderung in der Zahl der hämodynamisch relevanten auffälligen Blutdruckverhältnisse Oberschenkel/ Oberarm ($p=0,002$ für den Zwischen-Gruppen-Vergleich im χ^2 -Test). - Zu Beginn der Studie war die Intima-Media-Dicke der Bifurkation und der A. carotidea interna signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. |

| | |
|---|--|
| | <p>Die durchschnittl. Intima-Media Dicke aller A. carotidea-Segmente verringerte sich in der Apherese-Gruppe und vergrößerte sich leicht in der Kontrollgruppe. Der Unterschied in dieser Entwicklung wird mit $p < 0,001$ angegeben.</p> |
| <p>Fazit der Verfasser</p> | <p>Mit der LDL-Apherese plus Simvastatin wird ein erhöhtes Auftreten hämodynamisch relevanter Stenosen im aortotibialen Trakt verhindert und die Intima-Media-Dicke der A. carotidea verringert.</p> <p>Nach 2 Jahren aggressiver lipid-senkender Therapie (LDL-Apherese plus Simvastatin) wird die Größe früher peripherer atherosklerotischer Läsionen reduziert und die Progression fortgeschrittener Läsionen aufgehalten.</p> <p>Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die nach LDL-Apherese verbesserte Rheologie die Messungen der hämodynamisch relevanten Stenosen nach 1 Jahr beeinflusst haben.</p> <p>Die LDL-Apherese sollte wenigen Patienten vorbehalten bleiben.</p> |
| <p>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</p> | <p>Es handelt sich um eine Auswertung sekundärer Endpunkte der LAARS-Studie. Entgegen der Angabe in der Veröffentlichung wurde keine Intent-To-Treat-Analyse vorgenommen. Die Ergebnisse der Intima-Media-Messungen sind nicht valide verwertbar, da die Diagnostik nicht bei allen Patienten nach Randomisation zur Anwendung kam und nicht Teil des prospektiven Studiendesigns war.</p> <p>Die Beurteilung der Entwicklung der Stenosen basiert auf einer Signifikanz-Berechnung des Trends.</p> <p>Die Studie zeigt, dass sich bei Patienten mit erhöhten Cholesterin-Spiegeln und ausgeprägter Koronarsklerose im 2-Jahresszeitraum in der LDL-Apheresegruppe insgesamt weniger gemäss Studienprotokoll als hämodynamisch relevant bezeichnete Stenosen im aortotibialen Trakt entwickelt haben oder zunahmten als in der Kontrollgruppe. Die Bedeutung dieser Befunde an Surrogatparametern für klinische Endpunkte kann nicht beurteilt werden.</p> |

| | |
|--|--|
| Titel der Studie | Aengevaeren WR, Kroon AA, Stalenhoef AF, Uijen GJ, van der WT. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). J Am Coll Cardiol 1996; 28(7):1696-1704. |
| Studientyp nach Durchsicht | RCT mit verblindeter Auswertung, gleiche Studienpopulation wie Kroon AA 1996 Circulation |
| Fragestellung/ Indikation | Ist die aggressive LDL-Senkung mittels 14tägiger LDL-Apherese und Simvastatin-Behandlung bei Familiärer Hypercholesterinämie wirksamer in der Verbesserung des funktionellen Zustands der Koronararterien als die Lipidsenkung mit Simvastatin alleine? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | Die Studienpopulation und die Kriterien entsprechen <i>Kroon AA et al. 1996</i> |
| Intervention | Siehe <i>Kroon AA et al. 1996</i> |
| Vergleichsintervention | Siehe <i>Kroon AA et al. 1996</i> |
| Verblindung | Siehe <i>Kroon AA et al. 1996</i> |
| Randomisation | Siehe <i>Kroon AA et al. 1996</i> |
| Outcomes | -Regionale Myokardperfusion mittels Digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) und Videodensitometrie bei standardisierten Bedingungen und Papaverin als Kontrastmittel. Der Zielparameter war die durchschnittliche hyperämische Passagezeit in der rechten und der linken Koronararterie und der Circumflexa. |
| Follow up | 2 Jahre |
| Drop Outs | 2 Drop-outs in der Apheresegruppe wegen Progression der Angina pectoris, bei einem Patienten in der Apheresegruppe wurde ein operiertes Perforationsareal nicht ausgewertet. In der Medikationsgruppe ein Patient mit Auswertung schon nach 22 Monaten. |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Berechnung der Gruppengröße wie <i>Kroon AA et al. 1996</i> . Zweiseitiger gepaarter t-Test und Zwischen-Gruppen-Vergleich mit ungepaartem t-Test für normalverteilte Parameter. χ^2 -Test für kategoriale Variablen, Pearson-Korrelationskoeffizient |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | I |
| Ergebnisse | Evaluation 2 Jahre nach Therapiebeginn. Nach LDL-Apherese war die durchschnittliche hyperämische Passagezeit nach Region signifikant verbessert (2,87 s versus 3,35 s zu Beginn, $p=0,0001$), während in der Medikationsgruppe keine Veränderung auftrat (2,95 s versus 2,96 s zu Beginn, $p=0,96$). Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war gerade signifikant ($p=0,04$). Bei der Auswertung pro Patient (durchschnittliche hyperämische Passagezeit über alle 3 Gefäßregionen gemittelt als globaler Schätzwert der Myokardperfusion) war nach LDL-Apherese die durchschnittliche hyperämische Passagezeit signifikant verbessert (3,19 s versus 2,74 s zu Beginn, $p=0,01$), während in der Medikationsgruppe keine Veränderung auftrat (2,99 s versus 2,94 s zu Beginn, $p=0,85$). Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war in der patientenbezogenen Berechnung nicht signifikant ($p=0,19$). |
| Fazit der Verfasser | Die Digitale Subtraktionsangiographie zeigte eine Erhöhung der Myokardperfusion durch LDL-Apherese nach 2 Jahren, während bei alleiniger me- |

| | |
|--|---|
| | <p>dikamentöser Behandlung der Zustand stabil blieb. Allerdings weisen die Autoren darauf hin, dass durch die Nutzung eines Referenz-Gefäßvolumens, welches eine atherosklerosebedingte Einengung nicht berücksichtigt, eine Überschätzung der Passagezeit im Follow-up aufgetreten sein könnte. Die Ergebnisse der patientenbezogenen Berechnung werden als nicht durchgehend repräsentativ bezeichnet, da die Zahl der bei den jeweiligen Patienten von KHK betroffenen Regionen differierte.</p> |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>In dieser Studie wurde der Einfluss einer zusätzlich zur medikamentösen Lipidsenkung angewandten LDL-Apherese auf die Myokardperfusion bei schweren Formen der Hypercholesterinämie, zumeist (3/4) aufgrund der heterozygoten Form der Familiären Hypercholesterinämie, im Vergleich zur medikamentösen Therapie untersucht.</p> <p>Der Studie liegt keine Intention-To-treat-Analyse und keine Kontrolle mittels Schein-Apherese zugrunde.</p> <p>Die Studie zeigt, dass die regionale Myokardperfusion bei additiver Anwendung der LDL-Apherese verbessert werden kann, ohne dass Aussagen zu klinischen Endpunkten oder zur Bedeutung der LDL-Senkung für die Myokardperfusion getroffen werden können. Die Myokardperfusion ist lediglich ein Surrogatparameter, dessen Korrelation mit klinischen Endpunkten noch aussteht.</p> |

| | |
|--|--|
| Titel der Studie | Donner MG, Richter WO, Schwandt P. Long term effect of LDL apheresis on coronary heart disease. Eur J Med Res 1997; 2(6):270-274. |
| Studientyp nach Durchsicht | Prospektiv angelegte Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Beurteilung der langfristigen Lipoproteinveränderungen und der Ergebnisse der Koronarangiographien bei Patienten mit KHK aufgrund schwerer Familiärer Hypercholesterinämie |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 34 Patienten (21 Männer, 13 Frauen, durchschnittliches Alter 47 Jahre) mit schwerer angiographisch nachgewiesener KHK auf der Basis einer heterozygoten Familiären Hypercholesterinämie. Vorbehandlung mit cholesterinsenkender Diät, lipidsenkenden Medikamenten wie Anionenaustauschharzen, Fibraten, Nikotinsäure und HMG-CoA-Reduktase-Hemmern ohne nähere Angaben. |
| Intervention | 3 Immunadsorptionssysteme, Immunadsorption in wöchentlichem oder 2-wöchentlichem Abstand: <ul style="list-style-type: none"> - 18 Patienten LDL-Immunadsorption (LDL-Therasorb: polyklonales Anti-Lipoprotein B 100), 50.60 ml/min - 8 Patienten HELP-Apherese (B. Braun Melsungen), 50.80 ml/min - 8 Patienten Dextran-Sulfat-Adsorption (Kaneka, Japan), 60-90 ml/min Insgesamt durchschnittliche Behandlungszeit 3,5 +/- 2,5 Jahre Komedikation neben cholesterinsenkender Diät (300 mg Cholesterin/Tag) mit Simvastatin in unterschiedlicher Dosierung |
| Vergleichsintervention | Keine, verschiedene LDL-Apherese-Verfahren siehe Intervention |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | <i>Cholesterinwerte</i> (Gesamt, LDL, HDL), Lipoprotein(a) <i>Koronarangiogramme</i> vor der LDL-Apherese-Serie und all 2 Jahre anhand einer I-IV-Schweregradklassifikation der Stenosen: I < 50%-Stenose, II 50-75% Stenose, III 75-99% Stenose, IV Okklusion Veränderungen: Regression -3, keine Veränderung 0, Progression +3 |
| Follow up | Individuell unterschiedlich (durchschnittliche Behandlungszeit 3,5 +/- 2,5 Jahre) |
| Drop Outs | Keine angegeben (kein prospektiv klinisches kontrolliertes Studiendesign) |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Nur Standardabweichungen |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | IIc |
| Ergebnisse | -Durchschnittliche LDL-Senkung von 258,7 mg/dl auf 123 mg/dl im Steady State -Durchschnittliche Lp(a)-Senkung von 0,54 mg/dl auf 0,26 mg/dl im Steady State -Koronarangiogramme bei 23 mit Follow-up länger als 2 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> - Progression der Stenosen bei 3 Patienten - Keine Veränderung der Stenosen bei 20 Patienten 3 Pat. starben aufgrund kardialer Komplikationen, ein Pat. hatte einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt |
| Fazit der Verfasser | LDL-Apherese könnte zusammen mit lipidsenkenden Medikamenten die schlechte Prognose von Patienten mit schwerer Familiärer Hypercholesterinämie verbessern |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Bei fehlender Vergleichsgruppe kann nicht beurteilt werden, ob die mangelnde Progression der Stenosen bei den Patienten auf die medikamentöse Therapie, die LDL-Apherese bzw. die Kombination beider Verfahren zurückgeht oder den Spontanverlauf wiedergibt. |

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-

| | |
|--|--|
| | <p>Aufgrund des Fehlens einer Vergleichsgruppe und der nicht-standardisierten Bedingungen unter Verwendung von 3 LDL-Apherese-Verfahren dient die Studie der Hypothesengenerierung und trägt keine validen Daten zum vergleichenden Wirksamkeitsnachweis der LDL-Apherese bei.</p> |
|--|--|

| | |
|--|---|
| Titel der Studie | Gordon,B.R.; Kelsey,S.F.; Dau,P.C.; Gotto,A.M.,Jr.; Graham,K.; Illingworth,D.R.; Isaacsohn,J.; Jones,P.H.; Leitman,S.F.; Saal,S.D.; Stein,E.A.; Stern,T.N.; Troendle,A.; Zwiener,R.J. Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. Liposorber Study Group 1998 |
| Studientyp nach Durchsicht | Retrospektive Auswertung und Follow-up der multizentrischen, einfach verblindeten 4:1 randomisierte kontrollierte Studie (Gordon 1992) |
| Fragestellung/ Indikation | Langzeit-Auswirkungen der LDL-Apherese bezüglich Sicherheit, Lipidsenkung und Rate kardiovaskulärer Ereignisse bei diätetisch und medikamentös therapierefraktärer Familiärer Hypercholesterinämie |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | - 49 von 54 Patienten der Liposorber-Studie im Follow-up, davon alle 10 Patienten mit homozygoter FH in der Interventionsgruppe, 30 von 35 Pat. mit heterozygoter FH, alle 9 Pat. mit heterozygoter FH in der Kontrollgruppe - 64 Patienten der ursprünglichen Liposorber-Patienten-Population in der retrospektiven Auswertung |
| Intervention | Siehe <i>Gordon 1992</i> |
| Vergleichsintervention | Siehe <i>Gordon 1992</i> Die LDL-Apherese wurde individuell variierend nach Beendigung der ursprünglichen Liposorber-Studie fortgeführt. |
| Verblindung | Siehe <i>Gordon 1992</i> |
| Randomisation | Siehe <i>Gordon 1992</i> |
| Outcomes | - (ausgewählte Lipid-Laborparameter) - Zeitlicher Vergleich der kardialen Ereignisrate vor und während LDL-Apherese: Rate klinischer Ereignisse (Herztod, Koronarrevaskularisation wie Koronarangioplastie, Bypass und Atherektomie, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) 5 Jahre vor Studienbeginn (Randomisierung) und während bzw. innerhalb 2 Monate nach Ende der LDL-Apherese, längstens 4 Jahre nach Therapiebeginn. Die Ereignisrate für jede Periode wurde berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse durch die Gesamtzahl der Monate Follow-up geteilt wurde. Die Beurteilung der klinischen Outcomes war nicht Teil des Studienprotokolls und wurde retrospektiv durchgeführt. |
| Follow up | 5 Jahre vor Therapiebeginn und individuell variierend bis 4 Jahre nach Beginn der LDL-Apherese |
| Drop Outs | 10 Drop-outs, davon 9 Drop-Outs bei den heterozygoten FH-Patienten (5 wegen mangelndem venösem Zugang, 4 wegen Nebenwirkungen) Keine vollständigen Cholesterin-Spiegel bei 5 Pat. in der Therapiegruppe und 2 in der Kontrollgruppe der heterozygoten FH |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Vergleich der Ereignisrate mittels Poisson-Regression |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | IIc |
| Ergebnisse | Kardiale Ereignisrate von 6,3/1000 Follow-up-Monate in den 5 Jahren vor LDL-Apherese im Vergleich zu 3,5/1000 Follow-up-Monate während und im Zeitraum von 2 Monaten nach der LDL-Apherese. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,17$) |
| Fazit der Verfasser | Die Langzeit-Behandlung mit dem Liposorber-System wurde gut toleriert. Es konnte eine Reduktion der kardialen Ereignisrate durch zusätzliche LDL-Apherese von 44% gezeigt werden. Die Studie war jedoch nicht danach geplant, klinische Endpunkte zu messen |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Diese Veröffentlichung basiert auf einer retrospektiven Auswertung kardialer Ereignisse vor und während der LDL-Apherese der Liposorber-Studiengruppe. Der Unterschied in den Ereignisraten vor und während der zusätzlichen LDL-Apherese bei Patienten mit Familiärer Hypercholesterin- |

32. Anhang
32.27. LDL-Apherese bei schwerer Familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
-

| | |
|--|---|
| | <p>nämie war nicht signifikant. Die Patientenzahlen sind gering, die Auswertung war nicht Teil des ursprünglichen Studiendesigns. Daher kann mit dieser Studie keine valide Aussage zur Auswirkung der LDL-Apherese auf kardiovaskuläre Ereignisraten bei Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie getroffen werden.</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| Titel der Studie | Mabuchi,H.; Koizumi,J.; Shimizu,M.; Kajinami,K.; Miyamoto,S.; Ueda,K.; Takegoshi,T. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Ho- kuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group 1998 |
| Studientyp nach Durchsicht | Offene Fall-Kontroll-Studie |
| Fragestellung/ Indikation | Beurteilung der Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit der LDL-Apherese in Kombination mit Cholesterin-senkenden Medikamenten bezüglich der Inzidenz koronarsklerotischer Ereignisse bei Patienten mit heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie (FH) und angiographisch festgestellter KHK |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 130 Patienten mit heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie und angiographisch definierter über 75%iger Koronararterienstenose. Heterozygote FH wurde diagnostiziert bei sowohl Sehnenxanthomen als auch Hypercholesterinämie von über 3,64 mmol/l (= 140,8 mg/dl). Ausschlusskriterien nicht angegeben |
| Intervention | Allen Teilnehmer in der Interventions- und Kontrollgruppe wurde geraten, niedrigkalorische und niedrig-Cholesterin-Diät zu sich zu nehmen. Alle erhielten Pravastatin 10 bis 20 mg/Tag oder Simvastatin 5 bis 10 mg/Tag, ausserdem 500 bis 1000 mg/Tag Probucol und/oder 4 bis 12 mg/Tag Cholestyramin oder 400 mg/Tag Benzfibrate. LDL-Apherese (n= 43 Patienten) über durchschnittlich 4 Jahre: Dextran-Sulfat -Säule (Liposorber), gesamtes Austauschvolumen durchschnittlich 3,5 bis 6 l. |
| Vergleichsinterv. | (n=87) bei gleicher sonstiger Therapie ohne LDL-Apherese |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Keine Randomisierung |
| Outcomes | Endpunkte: Gesamtmortalität, Koronarereignisse wie Herztod, nichttödlicher akuter Myokardinfarkt, Koronarrevaskularisationen wie Bypass oder PTCA |
| Follow up | Follow-up individuell unterschiedlich, im Durchschnitt 6 Jahre |
| Drop Outs | Keine beschrieben |
| Intention-To-Treat | Nein |
| Statistische Auswertung | Kaplan-Meier-Überlebenskurven, Beurteilung der Unterschiede mittels Mantel's log rank-Test |
| Evidenz formal | IIb |
| Ergebnisse | Der Anteil der Patienten ohne Koronarereignisse betrug in der Therapiegruppe 90% und in der Kontrollgruppe 64%. Dieser Unterschied wird mit $p=0,0088$ als signifikant angegeben. Die Unterschiede in den einzelnen Ereignisraten und im Überleben waren allesamt nicht signifikant. |
| Fazit der Verfasser | Die Rate kardialer Ereignisse war in der Gruppe der Patienten mit heterozygoter FH, die zusätzlich zur diätetischen und medikamentösen Therapie mit LDL-Apheresegruppe behandelt wurden, um 72% geringer als in der Gruppe ohne LDL-Apherese. Die Patienten waren jedoch nicht randomisiert. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Es handelt sich um eine nicht randomisierte Vergleichsstudie zur Wirksamkeit der zusätzlichen LDL-Apherese bei Patienten mit heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie (FH). Interventions- und Kontrollgruppe unterschieden sich in einigen Parametern. Genaue Angaben zur Vorbehandlung bzw. zur Therapierefraktärität der Patienten sind nicht vorhanden. Die Studie weist darauf hin, dass bei der Zielpopulation mit zusätzlicher LDL-Apherese möglicherweise kardiale Ereignisse verhindert werden. Bezüglich der Unterschiede in den Überlebensraten und der Myokardinfarkte zeigt die LDL-Apheresegruppe jedoch keine signifikanten Ergebnisse. |

| | |
|--|---|
| Titel der Studie | Nishimura S, Sekiguchi M, Kano T, Ishiwata S, Nagasaki F, Nishide 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). <i>Atherosclerosis</i> 1999; 144(2):409-417. |
| Studientyp nach Durchsicht | Prospektive Vergleichsstudie |
| Fragestellung/ Indikation | Test der Hypothese, dass die LDL-Apherese kombiniert mit lipidsenkenden Medikamenten bei Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie (FH), die auf eine Diät und Medikamente nicht ansprechen, die Progression koronarsklerotischer Läsionen verzögern oder eine Regression bewirken kann. |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 12 Studienzentren: 36 Patienten mit heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie (FH), bei denen die Indikation zur Kononarangiographie gestellt wurde und die Sehnenxanthome, ein mittleres Gesamt-Cholesterin von ≥ 230 mg/dl und einen Gesamt-Triglyzerid-Spiegel < 210 mg/dl während 8wöchiger cholesterinsenkender Diät und medikamentöser cholesterinsenkender Therapie aufwiesen. Außerdem war eine positive FH-Familienanamnese, klinische Hinweise auf eine KHK und visuell nachgewiesene Koronarsklerose mit über 25%iger Stenose notwendig. Ausschlusskriterien: Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt im letzten Monat, PTCA oder Bypass-OP im letzten halben Jahr bzw. Jahr, schwerer Diabetes, Nieren- und Lebererkrankung, unkontrollierte Hypertonie, sekundäre Hyperlipidämie und andere die Apherese behindernde medizinische Probleme. Alle Patienten erhielten lipidsenkende Medikation (nicht standardisiert) |
| Intervention | (N=25 von 30 ursprünglich Eingeschlossenen) mindestens 28 monatige regelmäßige LDL-Apherese (Liposorber LA-15, Dextran-Sulfat-Säule), durchschnittlich 50 Behandlungen, außerdem teilweise Pravastatin, Probucol, Cholestyramin in unterschiedlicher Kombination ohne Veränderung der Dosis während der Apherese-Behandlungen |
| Vergleichsintervention | (N=11 von 12 eingeschlossenen Kontrollen) Pravastatin, Probucol, Cholestyramin in unterschiedlicher Kombination ohne Veränderung der Dosis während der Apherese-Behandlungen ohne LDL-Apherese |
| Verblindung | Nein |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Ausmaß der Lipidsenkung Anteil der Patienten mit Progression, Regression und fehlender Veränderung des minimalen Lumen-Durchmessers von Stenosearealen. Eine Regression von Stenosen wurde angenommen, wenn der Lumendurchmesser der Stenoseareale sich um 0,67 mm (3 Standardabweichungen eines Samples von Stenosen) vergrößerte, eine Progression bei Verengung der Stenose um 0,67 mm. |
| Follow up | 28 Monate |
| Drop Outs | 5 in der Interventions- und 1 in der Kontrollgruppe |
| Intention-To-Treat-Analyse | Nein |
| Statistische Auswertung | Zweiseitiger t-Test (p-Wert 0,05) zum Vergleich der Lumen-Durchmesser der Stenoseareale in beiden Gruppen |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | IIb |
| Ergebnisse | In der Apheresegruppe wurden 76, in der Kontrollgruppe 37 Läsionen beurteilt: Der durchschnittliche minimale Lumendurchmesser <i>aller Stenosen</i> erhöhte sich in der Apheresegruppe leicht und erniedrigte sich in der Kontrollgrup- |

| | |
|--|---|
| | <p>pe nach 28 Monaten). Die Unterschiede in der durchschnittlichen prozentualen Veränderung des Lumendurchmessers waren zwischen den Gruppen nicht signifikant.</p> <p>Der Anteil an <i>Patienten</i> mit Progression nach der Outcome-Definition war in der Apheresegruppe 8%, in der Kontrollgruppe 64%, Regression in der Apheresegruppe 16%, in der Kontroll 0%. Der Gruppenvergleich wird im Fisher's exact-Test als signifikant angegeben.</p> <p>Es konnte (bei der zusammengefassten Gruppe der Apherese- und der Kontrollpatienten) keine Korrelation der Veränderung des Lumendurchmessers mit der durchschnittlichen <i>Reduktionsrate</i> des LDL-Cholesterins, sondern nur eine schwache Korrelation der Veränderung des Lumendurchmessers mit dem durchschnittlichen <i>Plasmaspiegel</i> des LDL-Cholesterins gefunden werden.</p> |
| Fazit der Verfasser | <p><i>„We have demonstrated that the combination of LDL-apheresis and drugs is more effective than drugs alone in reducing LDL-cholesterol over a period of 28 months, and the greater decrease of cholesterol levels achieved with LDL-apheresis is clearly associated with angiographic evidence of regression and retardation of coronary artery lesions in FH patients with advanced coronary artery disease.“</i></p> |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | <p>In dieser nicht-randomisierten Studie, in der keine Zuordnungskriterien zu den Therapiegruppen genannt sind, ergeben sich keine Informationen zur Verteilung der Stenosen auf die Patienten der jeweiligen Gruppen. Dies ist aber entscheidend, da die statistischen Gruppenvergleiche überwiegend auf der Basis der Läsionen und nicht von Patienten gemacht wurden.</p> <p>Der wichtige Outcome-Parameter, die Unterschiede in der durchschnittlichen prozentualen Veränderung des Lumendurchmessers waren zwischen den Gruppen (auch auf der Basis der Läsionen) nicht signifikant.</p> <p>Es ist von einem deutlichen Selektionsbias bei nicht randomisierter Gruppen-Zuweisung auszugehen, insbesondere erhielten die Apheresepatienten mehr medikamentöse Lipidsenker. Bei nicht-standardisierter Komedikation können Outcomes nicht eindeutig den Therapien zugeschrieben werden.</p> <p>Vor dem Hintergrund der methodischen Mängel ergeben sich deutliche, aber nicht abschließend valide Hinweise auf die Wirksamkeit der LDL-Apherese bezüglich der Verzögerung der Stenoseprogression.</p> |

32.28. LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein(a)-Erhöhung (Hyper-Lp(a)ämie)

Übersicht

| | |
|---|--|
| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
| | <u>Übersichtsarbeiten u. Primärstudien</u> |
| verschickt zur 53. Sitzung | Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. Clin Chem 1998; 44(11):2301-2306. |
| verschickt zur 53. Sitzung | Cremer P, Nagel D, Labrot B, Mann H, Muche R, Elster H et al. Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Göttingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). Eur J Clin Invest 1994; 24(7):444-453 |
| verschickt zur 53. Sitzung | Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. Circulation 2000; 102(10):1082-1085 |
| verschickt zur 53. Sitzung | Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). JAMA 1995; 274(22):1771-1774 |
| verschickt zur 53. Sitzung | Morrisett JD. The role of lipoprotein[a] in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 2000; 2(3):243-250 |
| verschickt zur 53. Sitzung | Straube R, Kingreen H. Lipoprotein (a) immunapheresis in the treatment of familial lipoprotein (a) hyperlipoproteinemia in a patient with coronary heart disease. Ther Apher 1998; 2(3):243-245 |
| verschickt zur 53. Sitzung | Ullrich H, Lackner K, Schmitz G. Lipoprotein(a)-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. Transfus Sci 1996; 17(4):511-517 |
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| | Evidenzbasierte Veröffentlichung mit Leitliniencharakter: <i>Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen</i> Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Juli 1999 (keine Empfehlungen zur Apherese bei LP(a)-Erhöhung enthalten) |
| c) Gutachten und Stellungnahmen | |
| Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt: | |
| | siehe Anhang 31.26 |

Kommentierte Literaturliste zur LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein(a)-Erhöhung (Hyper-Lp(a)ämie)

1. Alaigh P, Hoffman CJ, Korlipara G, Neuroth A, Dervan JP, Lawson WE et al. Lipoprotein(a) level does not predict restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(8):1281-1286.
Kommentar: Studie zur Rolle des Lp(a) nach PTCA
2. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994; 106(1):9-19.
Kommentar: Fall-Kontroll-Studie zur Rolle des Lp(a) als KHK-Risikofaktor
3. Angelin B. Therapy for lowering lipoprotein (a) levels. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8(6):337-341.
Kommentar: Übersicht
4. Ariyo A, Hennekens CH, Stampfer MJ, Ridker PM. Lipoprotein (a), lipids, aspirin, and risk of myocardial infarction in the Physician's Health Study. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5(4):273-278.
Kommentar: Epidemiologische Studie
5. Armstrong VW, Schleef J, Thiery J, Muche R, Schuff WP, Eisenhauer T et al. Effect of HELP-LDL-apheresis on serum concentrations of human lipoprotein(a): kinetic analysis of the post-treatment return to baseline levels. *Eur J Clin Invest* 1989; 19(3):235-240.
Kommentar: Studie zu Eliminationscharakteristika der HELP-Apherese
6. Armstrong VW, Schuff-Werner P, Eisenhauer T, Helmhold M, Stix M, Seidel D. Heparin extracorporeal LDL precipitation (HELP): an effective apheresis procedure for lowering Lp(a) levels. *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68:315-321.
Kommentar: Studie zur Lp(a)-Eliminations-Kinetik der HELP-Apherese, keine klinischen Outcomes
7. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77(14):1179-1184.
Kommentar: Epidemiologische Studie
8. Assmann G, Schulte H, Cullen P. New and classical risk factors--the Munster heart study (PROCAM). *Eur J Med Res* 1997; 2(6):237-242.
Kommentar: Epidemiologische Studie
9. Bambauer R, Schiel R, Latzo R, Klinkmann J. LDL-apheresis in treatment of two patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and extremely elevated lipoprotein (a) levels. *Transfus Sci* 1995; 16(4):375-381.
Kommentar: Fallbericht (n=2) bei Patienten mit KHK und erhöhtem Lp(a), Doppelveröffentlichung
10. Bambauer R, Schiel R, Latza R, Klinkmann J. Treatment of severe hyperlipidemia: six years' experience with low-density lipoprotein apheresis. *Artif Organs* 1996; 20(4):336-339.
Kommentar: Fallserie (n=30)
11. Bambauer R, Schiel R, Klinkmann J, Latza R. Low-density lipoprotein-apheresis in two patients with extremely elevated lipoprotein (a) levels. *J Clin Apheresis* 1996; 11(2):78-80.
Kommentar: Fallberichte, Doppelveröffentlichung
12. Bambauer R, Schiel R, Keller HE, Klinkmann J, Latza R. Low-density lipoprotein apheresis in the treatment of two patients with coronary heart disease and extremely elevated lipoprotein (a) levels. *Artif Organs* 1996; 20(4):340-343.
Kommentar: 2 Fallberichte, Doppelveröffentlichung
13. Bambauer R, Olbricht CJ, Schoeppe E. Low-density lipoprotein apheresis for prevention and regression of atherosclerosis: clinical results. *Ther Apher* 1997; 1(3):242-248.
Kommentar: Unkontrollierte multizentrische Studie
14. Bambauer R, Schiel R, Latza R, Schneidewind JM. LDL-apheresis as long-term treatment in severe hyperlipidemia using differing methods. *ASAIO J* 1999; 45(5):408-412.
Kommentar: Methodenvergleich
15. Banyai S, Streicher J, Strobl W, Gabriel H, Gottsauner-Wolf M, Rohac M et al. Therapeutic efficiency of lipoprotein(a) reduction by low-density lipoprotein immunoapheresis. *Metabolism* 1998; 47(9):1058-1064.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Lipoprotein-A-Eliminationscharakteristik der LDL-Apherese
16. Bartens W, Rader DJ, Talley G, Brewer HB, Jr. Lipoprotein (a) in patients with hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest* 1995; 25(9):647-653.
Kommentar: Epidemiologische Studie, keine klinischen Outcomes

17. Basile-Borgia A, Abel JH. Lipoproteins in heart disease. *Perfusion* 1996; 11(4):338-345.
Kommentar: Übersichtsarbeit
18. Batalla A, Reguero JR, Cubero GI. Plasma lipoprotein(a) and severity of angiographic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(2):590-591.
Kommentar: Übersichtsarbeit
19. Berg K, Dahlen G, Christophersen B, Cook T, Kjekshus J, Pedersen T. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Genet* 1997; 52(5):254-261.
Kommentar: Epidemiologische Studie
20. Berglund L. Diet and drug therapy for lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol* 1995; 6(1):48-56.
Kommentar: Übersichtsarbeit
21. Berglund L. Lipoprotein (a): where does the atherogenicity reside? *J Lab Clin Med* 2002; 139(3):131-132.
Kommentar: Übersichtsarbeit
22. Bosch T. Lipid apheresis: from a heroic treatment to routine clinical practice. *Artif Organs* 1996; 20(5):414-419.
Kommentar: Geschichtsübersicht
23. Bosch T. Low-density lipoprotein hemoperfusion using a modified polyacrylate adsorber: in vitro, ex vivo, and first clinical results. *Artif Organs* 1996; 20(4):344-345.
Kommentar: Übersicht, Methodenbeschreibung
24. Bosch T, Lennertz A, Kordes B, Samtleben W. Low density lipoprotein hemoperfusion by direct adsorption of lipoproteins from whole blood (DALI apheresis): clinical experience from a single center. *Ther Apher* 1999; 3(3):209-213.
Kommentar: retrospektive Fallserie (n=3)
25. Bosch T, Lennertz A, Schmidt B, Fink E, Keller C, Toepfer M et al. DALI apheresis in hyperlipidemic patients: biocompatibility, efficacy, and selectivity of direct adsorption of lipoproteins from whole blood. *Artif Organs* 2000; 24(2):81-90.
Kommentar: Prospektiver Methodenvergleich ohne klin. Outcomes (n=6)
26. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996; 276(7):544-548.
Kommentar: Epidemiologische Studie; Comment in: *ACP J Club* 1997 Jan-Feb;126(1):24. Comment in: *JAMA* 1997 Jan 15;277(3):209; discussion 210. Comment in: *JAMA* 1997 Jan 15
27. Campos E, Fievet P, Caces E, Fruchart JC, Fievet C. A screening method for abnormally high lipoprotein(a) concentrations by agarose lipoprotein electrophoresis. *Clin Chim Acta* 1994; 230(1):43-50.
Kommentar: Studie zur Lp(a)-Diagnostik
28. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, Despres JP, Lamarche B, Lupien PJ et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(3):519-525.
Kommentar: Epidemiologische prospektive Follow-up-Studie
29. Cantin B, Despres JP, Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Bogaty P et al. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol* 2002; 89(6):662-666.
Kommentar: Epidemiologische Kohortenstudie
30. Carmena R, Lussier-Cacan S, Roy M, Minnich A, Lingenhel A, Kronenberg F et al. Lp(a) levels and atherosclerotic vascular disease in a sample of patients with familial hypercholesterolemia sharing the same gene defect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(1):129-136.
Kommentar: Epidemiologische Studie
31. Chang G, DeNofrio D, Desai S, Kelley MP, Rader DJ, Acker MA et al. Lipoprotein(a) levels and heart transplantation atherosclerosis. *Am Heart J* 1998; 136(2):329-334.
Kommentar: Epidemiologische Risikostudie
32. Cobbaert C, Sergeant P, Meyns B, Szecsi J, Kesteloot H. Time course of serum Lp(a) in men after coronary artery bypass grafting. *Acta Cardiol* 1992; 47(6):529-542.
Kommentar: Studie zu Lp(a)-Spiegeln nach PTCA
33. Corti MC, Barbato GM, Baggio G. Lipoprotein alterations and atherosclerosis in the elderly. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8(4):236-241.
Kommentar: Übersichtsarbeit

34. Craig WY, Bostom AG. Lipoprotein(a) concentration and risk of atherothrombotic disease. *JAMA* 1995; 274(15):1198-1199.
Kommentar: Übersichtsarbeit
35. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem* 1998; 44(11):2301-2306.
Kommentar: Metaanalyse zum KHK-Risiko
36. Cremer P, Nagel D, Labrot B, Mann H, Muche R, Elster H et al. Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Invest* 1994; 24(7):444-453.
Kommentar: Epidemiologische Studie
37. Cremer P, Nagel D, Mann H, Labrot B, Muller BR, Elster H et al. Ten-year follow-up results from the Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis* 1997; 129(2):221-230.
Kommentar: Epidemiologische Studie
38. Dahlen GH, Stenlund H. Lp(a) lipoprotein is a major risk factor for cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and clinical significance. *Clin Genet* 1997; 52(5):272-280.
Kommentar: Übersichtsarbeit
39. Dahlen GH, Weinehall L, Stenlund H, Jansson JH, Hallmans G, Huhtasaari F et al. Lipoprotein(a) and cholesterol levels act synergistically and apolipoprotein A-I is protective for the incidence of primary acute myocardial infarction in middle-aged males. An incident case-control study from Sweden. *J Intern Med* 1998; 244(5):425-430.
Kommentar: Epidemiologische Studie
40. Daida H, Lee YJ, Yokoi H, Kanoh T, Ishiwata S, Kato K et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by reducing lipoprotein (a) levels with low-density lipoprotein apheresis. Low-Density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) Group. *Am J Cardiol* 1994; 73(15):1037-1040.
Kommentar: Keine klin. Outcome, Studie zur Assoziation Lp(a) und Restenose nach PTCA
41. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102(10):1082-1085.
Kommentar: Systematische Meta-Analyse
42. Dangas G, Ambrose JA, D'Agate DJ, Shao JH, Chockalingham S, Levine D et al. Correlation of serum lipoprotein(a) with the angiographic and clinical presentation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83(4):583-5, A7.
Kommentar: Epidemiologische Studie
43. De Bono D. Risk of primary and recurrent acute myocardial infarction from lipoprotein(a)--II. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(4):887-888.
Kommentar: Übersichtsarbeit
44. de Feyter PJ. Lipids and coronary restenosis: an elusive link. *Eur Heart J* 1999; 20(19):1371-1374.
Kommentar: Übersichtsarbeit
45. Derfler K. [An apheresis method in treatment of familial hypercholesterolemia]. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112(2):49-51.
Kommentar: Übersichtsarbeit
46. Dieplinger H. Lipoprotein(a): the really bad cholesterol? *Biochem Soc Trans* 1999; 27(4):439-447.
Kommentar: Übersichtsartikel
47. Dieplinger H, Kronenberg F. Genetics and metabolism of lipoprotein(a) and their clinical implications (part 2). *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111/1 - 2:5-20:46-55.
48. Dieplinger H, Utermann G. The seventh myth of lipoprotein(a): where and how is it assembled? *Curr Opin Lipidol* 1999; 10(3):275-283.
Kommentar: Übersichtsarbeit
49. Djurovic S, Berg K. Epidemiology of Lp(a) lipoprotein: its role in atherosclerotic/thrombotic disease. *Clin Genet* 1997; 52(5):281-292.
Kommentar: Epidemiologische Übersichtsarbeit
50. Dobs AS, Prasad M, Goldberg A, Guccione M, Hoover DR. Changes in serum lipoprotein(a) in hyperlipidemic subjects undergoing long-term treatment with lipid-lowering drugs. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9(5):677-684.
51. Drager LJ, Julius U, Kraenzle K, Schaper J, Toepfer M, Zygan K et al. DALI-the first human whole-blood low-density lipoprotein and lipoprotein (a) apheresis system in clinical use: procedure and clinical results. *Eur J Clin Invest* 1998; 28(12):994-1002.

- Kommentar:** multizentr. klin. Studie, unkontrolliert (n=14) und Übersicht, Eliminationscharakteristika, keine klinischen Outcomes
52. Durrington PN. Lipoprotein (a). *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995; 9(4):773-795.
Kommentar: Übersichtsarbeit
53. Enas EA. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with elevated lipoprotein(a). *Circulation* 1995; 92(8):2353-2354.
54. Enas EA. Risk of primary and recurrent acute myocardial infarction from lipoprotein(a)--I. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(4):887-889.
55. Enas EA, Mehta JL. Lipoprotein (a): an important risk factor in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(4):1132-1134.
56. Enas EA. Lipoprotein(a) as a determinant of coronary heart disease in young women: a stronger risk factor than diabetes? *Circulation* 1998; 97(3):293-295.
57. Enas EA. Lipoprotein(a) is an important genetic risk for coronary artery disease in Asian Indians. *Am J Cardiol* 2001; 88(2):201-202.
Kommentar: Übersichtsarbeit
58. Eritsland J, Arnesen H, Seljeflot I, Abdelnoor M, Gronseth K, Berg K et al. Influence of serum lipoprotein(a) and homocyst(e)ine levels on graft patency after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1994; 74(11):1099-1102.
Kommentar: Kohortenstudie Lp(a) zur Assoziation und Restenosen nach Bypass-OP
59. Farnier M, Davignon J. Current and Future Treatment of Hyperlipidemia: The Role of Statins. *Am J Cardiol* 1998; 82(4B):3J-10J.
60. Farrace S, Biselli R, Urbani L, De Angelis C. Lipoprotein (a) and apoprotein B in an apparently healthy population of fighter pilots and ground personnel: their significance as potential markers of atherosclerosis. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6(2):99-104.
Kommentar: Epidemiologische Studie
Apherese nicht erwähnt
61. Frolkis JP. Should one routinely screen for lipoprotein(a)? *Cleve Clin J Med* 1999; 66(8):465-468.
Kommentar: Übersichtsarbeit
62. Futterman LG, Lemberg L. Lp(a) lipoprotein--an independent risk factor for coronary heart disease after menopause. *Am J Crit Care* 2001; 10(1):63-67.
Kommentar: Übersichtsarbeit
63. Genest J, Jr. Emerging risk factors associated with cardiovascular diseases. *Can J Cardiol* 1999; 15 Suppl G:73G-76G.
Kommentar: Übersichtsarbeit
64. Goudevenos JA, Bairaktari ET, Chatzidimou KG, Milionis HJ, Mikhailidis DP, Elisaf MS. The effect of atorvastatin on serum lipids, lipoprotein(a) and plasma fibrinogen levels in primary dyslipidaemia--a pilot study involving serial sampling. *Curr Med Res Opin* 2001; 16(4):269-275.
Kommentar: Offene prospektive Studie zum Einfluss von Atorvastatin auf Lp(a)
65. Gupta R, Kastia S, Rastogi S, Kaul V, Nagar R, Enas EA. Lipoprotein(a) in coronary heart disease: a case-control study. *Indian Heart J* 2000; 52(4):407-410.
Kommentar: Epidemiologische Studie
66. Haffner S, Orchard T, Stein E, Schmidt D, LaBelle P. Effect of simvastatin on Lp(a) concentrations. *Clin Cardiol* 1995; 18(5):261-267.
67. Hahmann HW, Schatzer-Klotz D, Bunte T, Becker D, Schieffer HJ. The significance of high levels of lipoprotein (a) compared with established risk factors in premature coronary artery disease: differences between men and women. *Atherosclerosis* 1999; 144(1):221-228.
Kommentar: Epidemiologische Studie
68. Haider AW. Elevated lipoprotein(a) and premature coronary heart disease. *JAMA* 1997; 277(3):209-210.
Kommentar: Übersichtsarbeit
69. Hajjar KA, Nachman RL. The role of lipoprotein(a) in atherogenesis and thrombosis. *Annu Rev Med* 1996; 47:423-442.
Kommentar: Übersichtsarbeit
70. Halbmayer WM, Haushofer A, Radek J, Schon R, Deutsch M, Fischer M. Platelet size, fibrinogen and lipoprotein(a) in coronary heart disease. *Coron Artery Dis* 1995; 6(5):397-402.
Kommentar: Epidemiologische Studie
71. Han YS, Ueda M, Tanabe S, Nakatani T, Kishimoto T, Suzuki S et al. Lipoprotein(a) deposition is associated with the development of transplant renal arteriosclerosis in humans. *Transplant Proc* 1998;

- 30(7):3017-3020.
Kommentar: Übersichtsarbeit
72. Harris ED. Lipoprotein[a]: a predictor of atherosclerotic disease. *Nutr Rev* 1997; 55(3):61-64.
Kommentar: Übersichtsarbeit
73. Hegele RA. Is it time to measure Lp(a) as part of coronary heart disease risk assessment? *Clin Biochem* 1997; 30(5):443-445.
Kommentar: Übersichtsarbeit
74. Hobbs HH, White AL. Lipoprotein(a): intrigues and insights. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10(3):225-236.
Kommentar: Übersichtsarbeit
75. Illingworth DR. New risk factors for coronary heart disease. *Am J Med* 1999; 107(2A):19S-21S.
Kommentar: Übersichtsarbeit
76. Ishibashi S. Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(1):1-2.
Kommentar: Übersichtsarbeit
77. Jaeger BR. Evidence for maximal treatment of atherosclerosis: drastic reduction of cholesterol and fibrinogen restores vascular homeostasis. *Ther Apher* 2001; 5(3):207-211.
Kommentar: Übersichtsarbeit (LDL-Apherese)
78. Jaeger BR, Seidel D. [Hyperlipoproteinemia and LDL apheresis. Clinical experiences with the H.E.L.P. system]. *Herz* 2001; 26(8):531-544.
Kommentar: Übersichtsarbeit mit 4 Fallbeispielen
79. Jansen M, Banyai S, Schmaldienst S, Goldammer A, Rohac M, Horl WH et al. Direct adsorption of lipoproteins (DALI) from whole blood: first long-term clinical experience with a new LDL-apheresis system for the treatment of familial hypercholesterolaemia. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112(2):61-69.
Kommentar: Fallserie (n=7), Studie zum Eliminationsprofil der DALI, keine klin. Outcomes
80. Jones PH, Pownall HJ, Patsch W, Herd JA, Farmer JA, Payton-Ross C et al. Effect of gemfibrozil on levels of lipoprotein[a] in type II hyperlipoproteinemic subjects. *J Lipid Res* 1996; 37(6):1298-1308.
Kommentar: Apherese nicht erwähnt
81. Karmansky I, Gruener N. Structure and possible biological roles of Lp(a). *Clin Biochem* 1994; 27(3):151-162.
Kommentar: Übersichtsarbeit
82. Kassner U, Thomas HP, Steinhagen-Thiessen E. Lipoprotein(a): Epidemiologie und therapeutische Ansätze [Lipoprotein(a): epidemiology and therapeutic approaches]. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125(44):1337-1343.
Kommentar: Übersichtsarbeit
83. Khan MA, Baseer A. Lipoprotein(a) status in coronary heart disease. *J Pak Med Assoc* 2000; 50(2):47-50.
Kommentar: Epidemiologische Studie (n=37)
84. Kim H, Marcovina SM, Edwards KL, McKnight B, Bradley CM, McNeely MJ et al. Lipoprotein(a) as a risk factor for maternal cardiovascular disease mortality in kindreds with familial combined hyperlipidemia or familial hypertriglyceridemia. *Clin Genet* 2001; 60(3):188-197.
Kommentar: Epidemiologische Studie
85. Kinlay S, Dobson AJ, Heller RF, McElduff P, Alexander H, Dickeson J. Risk of primary and recurrent acute myocardial infarction from lipoprotein(a) in men and women. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(4):870-875.
Kommentar: Epidemiologische Studie
86. Kitano Y, Thompson GR. The familial hypercholesterolemia regression study: a randomized comparison of therapeutic reduction of both low-density lipoprotein and lipoprotein(a) versus low-density lipoprotein alone. *Ther Apher* 1997; 1(2):187-190.
Kommentar: Gleiche Studie wie Thompson 1995
87. Klose G. [Primary prevention of cardiovascular diseases by lowering lipids]. *Internist (Berl)* 1997; 38(6):615-616.
Kommentar: Übersichtsarbeit
88. Koizumi J, Koizumi I, Uno Y, Inazu A, Kajinami K, Haraki T et al. Reduction of lipoprotein(a) by LDL-apheresis using a dextran sulfate cellulose column in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1993; 100(1):65-74.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zu Eliminationscharakteristika der LDL-Apherese
89. Kostner GM, Steinmetz A. Standardization of Lp(a) measurements. *Clin Genet* 1997; 52(5):393-397.
Kommentar: Zur Messung des Lp(a)

90. Kottke BA. Problems in the measurement of Lp(a) (millimoles per liter versus milligrams percent). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(5):1584-1585.
Kommentar: Zur Messung des Lp(a)
91. Kraft HG, Lingenhel A, Raal FJ, Hohenegger M, Utermann G. Lipoprotein(a) in homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(2):522-528.
Kommentar: Epidemiologische Studie
92. Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(1):1-25.
Kommentar: Übersichtsarbeit
93. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, Trenkwalder E, Santer P, Oberhollenzer F et al. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1999; 100(11):1154-1160.
Kommentar: Epidemiologische Studie zur Korrelation Lp(a) und KHK
94. Kroon AA, Demacker PN, Kleinveld HA, Stalenhoef AF. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Effects on chemical composition and LDL-oxidizability. *Atherosclerosis* 1999; 147(1):105-113.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Pathophysiologie im Zusammenhang mit LDL-Apherese, Auswirkung der LDL-Apherese auf Cholesterin-Synthese
95. Kullich W, Machreich K. [The significance of lipoprotein(a) in assessment of risk for atherosclerosis]. *Wien Med Wochenschr* 1994; 144(17):407-411.
Kommentar: Übersichtsarbeit
96. Kullich W, Machreich K. Die Bedeutung von Lipoprotein(a) bei der Beurteilung des Atheroskleroserisikos. *Wien Med Wochenschr* 1994; 144(17):408-411.
97. Kullo IJ, Gau GT, Tajik AJ. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(4):369-380.
Kommentar: Übersichtsarbeit
98. Lasuncion MA, Teruel JL, Alvarez JJ, Gomez-Coronado D, Ortuno J, Herrera E. [Serum lipoprotein (a) levels during treatment with LDL apheresis for homozygous familial hypercholesterolemia]. *Med Clin (Barc)* 1992; 99(14):541-544.
Kommentar: Fallbericht
99. Linden T, Taddei-Peters W, Wilhelmsen L, Herlitz J, Karlsson T, Ullstrom C et al. Serum lipids, lipoprotein(a) and apo(a) isoforms in patients with established coronary artery disease and their relation to disease and prognosis after coronary by-pass surgery. *Atherosclerosis* 1998; 137(1):175-186.
Kommentar: Epidemiologische Studie
100. Lippi G, Guidi G. Standardization and clinical management of lipoprotein(a) measurements. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(1):5-16.
Kommentar: zur Messung von Lp(a)
101. Lippi G, Guidi G. Lipoprotein (a) and ischaemic cerebrovascular disease. *Ann Clin Biochem* 1998; 35 (Pt 2):327-329.
Kommentar: Übersichtsarbeit
102. Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a): from ancestral benefit to modern pathogen? *QJM* 2000; 93(2):75-84.
103. Lloyd GW, Jackson G, Foley DP, Boersma E, Shepherd J, Serruys PW. The influence of plasma lipoprotein (a) on angiographic restenosis and coronary events in patients undergoing planned coronary balloon angioplasty. Ancillary analysis of the Fluvastatin Angioplasty Restenosis (FLARE) trial. *Atherosclerosis* 2001; 158(2):445-454.
Kommentar: RCT zum Einfluss von Fluvastatin auf Restenosen nach PTCA
104. Lolekha P, Leowattana W, Kangkagate C, Mahanonda N, Pokum S. Serum lipoprotein (a) level and restenosis after percutaneous coronary intervention. *J Med Assoc Thai* 2001; 84 Suppl 3:S628-S635.
Kommentar: Studie zum Einfluss des Lp(a) auf Restenosen
105. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995; 274(22):1771-1774.
Kommentar: RCT, Post hoc-Analyse der Familial Atherosclerosis Treatment Study
106. Maher VM, Brown BG. Elevated lipoprotein(a) and premature coronary heart disease. *JAMA* 1997; 277(3):209.
Kommentar: Übersichtsarbeit
107. Marburger C, Hambrecht R, Niebauer J, Schoepenthan M, Scheffler E, Hauer K et al. Association between lipoprotein(a) and progression of coronary artery disease in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1994; 73(11):742-746.
Kommentar: Epidemiologische Studie zur Assoziation von Lp(a) und Progression der KHK

108. Marcovina SM, Morrisett JD. Structure and metabolism of lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol* 1995; 6(3):136-145.
Kommentar: Übersichtsarbeit
109. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82(12A):57U-66U.
Kommentar: Übersichtsarbeit
110. Marcovina SM, Hegele RA, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk. *Curr Cardiol Rep* 1999; 1(2):105-111.
Kommentar: Übersichtsarbeit
111. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) size: A synergistic role in advanced atherosclerosis? *Circulation* 1999; 100(11):1151-1153.
Kommentar: Übersichtsarbeit
112. Martin S, Pedro-Botet J, Joven J, Simo JM, Ladona MG, Pavesi M et al. Heterozygous apolipoprotein (a) status and protein expression as a risk factor for premature coronary heart disease. *J Lab Clin Med* 2002; 139(3):181-187.
Kommentar: Epidemiologische Studie
113. Matsumoto Y, Daida H, Watanabe Y, Sunayama S, Mokuno H, Yokoi H et al. High level of lipoprotein(a) is a strong predictor for progression of coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 1998; 5(2):47-53.
Kommentar: Studie zur Atherogenität des Lp(a)
114. Miltiados G, Tsimihodimos V, Bairaktari E, Elisaf M. Lipoprotein(a) levels in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2001; 157(1):255-256.
Kommentar: Zur Epidemiologie
115. Miner SE, Hegele RA, Sparkes J, Teitel JM, Bowman KA, Connelly PW et al. Homocysteine, lipoprotein(a), and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a prospective study. *Am Heart J* 2000; 140(2):272-278.
Kommentar: Prospektive Studie, Apherese nicht beurteilt
116. Miyata M, Biro S, Arima S, Hamasaki S, Kaieda H, Nakao S et al. High serum concentration of lipoprotein(a) is a risk factor for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in Japanese patients with single-vessel disease. *Am Heart J* 1996; 132(2 Pt 1):269-273.
Kommentar: Studie (n=80), Apherese nicht beurteilt
117. Moliterno DJ, Lange RA, Meidell RS, Willard JE, Leffert CC, Gerard RD et al. Relation of plasma lipoprotein(a) to infarct artery patency in survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88(3):935-940.
Kommentar: Follow-up-Studie, Apherese nicht beurteilt
118. Morrisett JD. The role of lipoprotein[a] in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2(3):243-250.
Kommentar: Übersichtsarbeit, nicht über ZBMED zu beschaffen
119. Nauck M, Marz W, Wieland H. Is lipoprotein(a) cholesterol a significant indicator of cardiovascular risk? *Clin Chem* 2000; 46(3):436-437.
Kommentar: Übersichtsarbeit
120. Netea RT, Netea MG, Bredie SJ, Demacker PN, Hancu N, Thien T et al. Lipoprotein (a) concentrations in patients with familial combined hyperlipidemia and hypertension. *Neth J Med* 1999; 55(1):39-45.
121. Nowak-Gottl U, Schobess R, Kurnik K, Schwabe D, Fleischhack G, Junker R. Elevated lipoprotein(a) concentration is an independent risk factor of venous thromboembolism. *Blood* 2002; 99(9):3476-3477.
Kommentar: Übersichtsarbeit
122. Otto C, Geiss HC, Laubach E, Schwandt P. Effects of direct adsorption of lipoproteins apheresis on lipoproteins, low-density lipoprotein subtypes, and hemorheology in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ther Apher* 2002; 6(2):130-135.
Kommentar: Fallserie zur DALI (n=5), Eliminationscharakteristika
123. Parameshwar J, Foote J, Sharples L, Wallwork J, Large S, Schofield P. Lipids, lipoprotein (a) and coronary artery disease in patients following cardiac transplantation. *Transpl Int* 1996; 9(5):481-485.
124. Park JW, Merz M, Braun P. Regression of transplant coronary artery disease during chronic low-density lipoprotein-apheresis. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16(3):290-297.
Kommentar: Fallserie (n=8)
125. Parker TS. Dextran-sulfate cellulose adsorption for lowering Lp[a]. *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68:331-338.
Kommentar: Klinische Outcomes nicht beurteilt
Studie zur Lp(a)-Eliminationscharakteristika der Dextransulfatsäule
126. Parsons WB, Jr. Elevated lipoprotein(a) and premature coronary heart disease. *JAMA* 1997; 277(3):209.
Kommentar: Übersichtsarbeit

127. Pazzucconi F, Franceschini G, Gianfranceschi G, Campagnoli G, Sirtori CR. Cholesterol synthesis inhibitors do not reduce Lp(a) levels in normocholesterolemic patients. *Pharmacol Res* 1996; 34(3-4):131-133.
Kommentar: Übersichtsarbeit
128. Peltier M, Iannetta Peltier MC, Sarano ME, Lesbre JP, Colas JL, Tribouilloy CM. Elevated serum lipoprotein(a) level is an independent marker of severity of thoracic aortic atherosclerosis. *Chest* 2002; 121(5):1589-1594.
Kommentar: Prospektive epidemiologische Studie
129. Pena-Diaz A, Izaguirre-Avila R, Angles-Cano E. Lipoprotein Lp(a) and atherothrombotic disease. *Arch Med Res* 2000; 31(4):353-359.
Kommentar: Übersichtsarbeit
130. Pokrovsky SN, Adamova IY, Afanasieva OY, Benevolenskaya GF. Immunosorbent for selective removal of lipoprotein (a) from human plasma: in vitro study. *Artif Organs* 1991; 15(2):136-140.
Kommentar: Experimentelle Studie
131. Pokrovsky SN, Sussekov AV, Afanasieva OI, Adamova IY, Lyakishev AA, Kukharchuk VV. Extracorporeal immunoabsorption for the specific removal of lipoprotein (a) (Lp(a) apheresis): preliminary clinical data. *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68:323-330.
Kommentar: Studie zur Lp(a)-Eliminationscharakteristik der LDL-Apherese, keine klinischen Outcomes
132. Price JF, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Lipoprotein (a) and development of intermittent claudication and major cardiovascular events in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Atherosclerosis* 2001; 157(1):241-249.
Kommentar: Epidemiologische Studie
133. Prior M, Arosio E, Ferrari M, Lucchese L, Guidi GC, Bosello O. Lipoprotein(a) and general risk factors in patients with angiographically assessed peripheral arterial disease. *Int Angiol* 1995; 14(4):357-363.
Kommentar: Epidemiologische Studie (Fall-Kontroll-Studie) zur Assoziation Lp(a) und pAVK
134. Real JT, Ascaso JF, Chaves FJ, Tenes S, Priego MA, Puig O et al. Plasma Lp(a) values in familial hypercholesterolemia and its relation to coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9(1):41-44.
Kommentar: Fall-Kontroll-Studie zur Assoziation von Lp(a) und KHK bei Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie (FH)
135. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, Vado A, Ferrero V, Camilla T et al. Plasma lipoprotein(a) is not a predictor for restenosis after elective high-pressure coronary stenting. *Circulation* 1998; 98(12):1172-1177.
Kommentar: Studie zu Lp(a) als Risikofaktor für Restenosierung
136. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med* 1999; 130(11):933-937.
Kommentar: Übersichtsartikel zu KHK-Risikofaktoren
137. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285(19):2481-2485.
Kommentar: Fall-Kontroll-Studie zu KHK-Risikofaktoren
138. Ritter MM, Suhler K, Richter W, Schwandt P. Short- and long-term effects of LDL-apheresis on lipoprotein (a) serum levels. *Clin Chim Acta* 1990; 195(1-2):9-15.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Studie zur Lp(a)-Eliminationscharakteristik der LDL-Apherese
139. Scanu AM, Lawn RM, Berg K. Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991; 115(3):209-218.
Kommentar: Übersichtsartikel: Lp(a) und Atherosklerose-Risiko
140. Scanu AM. Atherothrombogenicity of lipoprotein(a): the debate. *Am J Cardiol* 1998; 82(9A):26Q-33Q.
Kommentar: Übersichtsartikel: Lp(a) und Atherosklerose
141. Scanu AM. The role of lipoprotein(a) in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease and its utility as predictor of coronary heart disease events. *Curr Cardiol Rep* 2001; 3(5):385-390.
Kommentar: Übersichtsartikel: Lp(a) und Atherosklerose-
142. Scanu AM. Lipoprotein(a), Friedewald formula, and NCEP guidelines. *National Cholesterol Education Program. Am J Cardiol* 2001; 87(5):608-9, A9.
Kommentar: Übersichtsartikel: Lp(a) und Atherosklerose-
143. Schachter M. Lipoprotein (a) and cardiovascular risk. *Int J Cardiol* 2000; 74(2-3):169-170.
Kommentar: Übersichtsartikel: Lp(a) und Atherosklerose
144. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, McNamara JR, Ordovas JM, Davis CE et al. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men. The lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *JAMA* 1994; 271(13):999-1003.
Kommentar: Epidemiologische Studie (prospektiv) zur Assoziation Lp(a) und KHK

145. Schenck I, Keller C, Hailer S, Wolfram G, Zollner N. Reduction of Lp(a) by different methods of plasma exchange. *Klin Wochenschr* 1988; 66(24):1197-1201.
Kommentar: Fallserie (11 Patienten, davon 3 FH-homozygot und 8 FH-heterozygot) zu Lp(a)-Eliminationscharakteristika von 4 LDL-Apherese-Verfahren, keine klinischen Outcomes
146. Schwartzman RA, Cox ID, Poloniecki J, Crook R, Seymour CA, Kaski JC. Elevated plasma lipoprotein(a) is associated with coronary artery disease in patients with chronic stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(6):1260-1266.
Kommentar: Fallserie: Lp(a) und Atherosklerose-Risiko
147. Seed M, Ayres KL, Humphries SE, Miller GJ. Lipoprotein (a) as a predictor of myocardial infarction in middle-aged men. *Am J Med* 2001; 110(1):22-27.
Kommentar: Prospektive Populationsstudie: Lp(a) und Atherosklerose-Risiko
148. Seidel D. H.E.L.P. apheresis therapy in the treatment of severe hypercholesterolemia: 10 years of clinical experience. *Artif Organs* 1996; 20(4):303-310.
Kommentar: Übersicht zu HELP
149. Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL, Cupples LA, McNamara JR, Wilson PW et al. Lipoprotein(a)-cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 1999; 45(7):1039-1046.
Kommentar: Kohortenstudie: Lp(a) und Atherosklerose-Risiko
150. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001; 104(10):1108-1113.
Kommentar: Populationsstudie: Lp(a) und Atherosklerose-Risiko
151. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH et al. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000; 283(14):1845-1852.
Kommentar: Epidemiolog. Studie: Lp(a) und Atherosklerose-Risiko, Apherese nicht erwähnt
152. Skinner JS, Farrer M, Albers CJ, Piper K, Neil HA, Adams PC. Serum Lp(a) lipoprotein concentration is not associated with clinical and angiographic outcome five years after coronary artery bypass graft surgery. *Heart* 1997; 78(2):131-135.
Kommentar: Fallserie: Lp(a) und Atherosklerose-Risiko nach Bypass
153. Slunga L, Johnson O, Dahlen GH. Changes in Lp(a) lipoprotein levels during the treatment of hypercholesterolaemia with simvastatin. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43(4):369-373.
Kommentar: Studie zur Lp(a)-Senkung durch Simvastatin
154. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Genetic and metabolic factors predicting risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia. *Neth J Med* 2001; 59(4):184-195.
Kommentar: Übersichtsartikel
155. Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1997; 157(11):1170-1176.
Kommentar: Übersichtsartikel: Lp(a) und Atherosklerose-Risiko
156. Steinhagen-Thiessen E, Flieger K. Was versteht man unter Lp(a) und für wen ist dieser Wert wichtig? Internet-Informationen der Lipid-Ambulanz der Charité, Berlin. 2002.
Ref Type: Generic
Kommentar: Internet-Patienten-Info
157. Straube R, Kingreen H. Lipoprotein (a) immunapheresis in the treatment of familial lipoprotein (a) hyperlipoproteinemia in a patient with coronary heart disease. *Ther Apher* 1998; 2(3):243-245.
Kommentar: Übersicht und Fallserie
158. Stubbs P, Seed M, Lane D, Collinson P, Kendall F, Noble M. Lipoprotein(a) as a risk predictor for cardiac mortality in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998; 19(9):1355-1364.
Kommentar: Epidemiolog. Studie: Lp(a) und Atherosklerose-Risiko
159. Susekov AV, Afanaseva OI, Adamova II, Liakishev AA, Kukharchuk VV, Pokrovskii SN. [Use of immunosorption for selective decrease of lipoprotein (A) levels in patients with coronary atherosclerosis]. *Kardiologiia* 1992; 32(11-12):52-56.
Kommentar: Technik
160. Sutton-Tyrrell K, Evans RW, Meilahn E, Alcorn HG. Lipoprotein(a) and peripheral atherosclerosis in older adults. *Atherosclerosis* 1996; 122(1):11-19.
Kommentar: Epidemiologische Studie
161. Sweetnam PM, Bolton CH, Downs LG, Durrington PN, MacKness MI, Elwood PC et al. Apolipoproteins A-I, A-II and B, lipoprotein(a) and the risk of ischaemic heart disease: the Caerphilly study. *Eur J Clin Invest*

- 2000; 30(11):947-956.
Kommentar: Epidemiologische Studie: Lp(a) und Atherosklerose-Risiko
162. Tamura A, Watanabe T, Mikuriya Y, Nasu M. Serum lipoprotein(a) concentrations are related to coronary disease progression without new myocardial infarction. *Br Heart J* 1995; 74(4):365-369.
Kommentar: Epidemiologische Studie: Lp(a) und Atherosklerose-Risiko
163. Tanaka K, Hayashi K, Shingu T, Kuga Y, Okura Y, Yasunobu Y et al. Pentaerythritol tetranicotinate (niceritol) decreases plasma lipoprotein(a) levels. *Metabolism* 1997; 46(4):355-358.
Kommentar: Laborstudie
164. Thiery J, Ivandic B, Bahlmann G, Walli AK, Seidel D. Hyperlipoprotein(a)emia in nephrotic syndrome. *Eur J Clin Invest* 1996; 26(4):316-321.
Kommentar: Fallbericht
165. Thomas HP, Steinhagen-Thiessen E. [Which lipid parameters are atherogenic? Pathological lipid values and their therapeutic consequences]. *MMW Fortschr Med* 1999; 141(37):34-36.
Kommentar: Übersichtartikel
166. Ullrich H, Lackner K, Schmitz G. Lipoprotein(a)-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. *Transfus Sci* 1996; 17(4):511-517.
Kommentar: Fallserie
167. Utermann G. The mysteries of lipoprotein (a). *Science* 1989; 346:904-910.
Kommentar: Übersichtsartikel
168. Vessby B, Kostner G, Lithell H, Thomis J. Diverging effects of cholestyramine on apolipoprotein B and lipoprotein Lp(a). A dose-response study of the effects of cholestyramine in hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1982; 44(1):61-71.
Kommentar: Pathogenität von Lp(a) nicht evaluiert
169. von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(2):434-439.
Kommentar: **Epidemiologische Studie: Lp(a) und Atherosklerose-Risiko**
170. von Eckardstein A, Assmann G. Clinical implications of elevated lipoprotein(a). *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3(4):267-270.
Kommentar: Übersichtartikel
171. Wang XL, Cranney G, Wilcken DE. Lp(a) and conventional risk profiles predict the severity of coronary stenosis in high-risk hospital-based patients. *Aust N Z J Med* 2000; 30(3):333-338.
Kommentar: Epidemiologische (Populations)Studie: Lp(a) und Atherosklerose-Risiko
172. Wehinger A, Kastrati A, Elezi S, Baum H, Braun S, Neumann FJ et al. Lipoprotein(a) and coronary thrombosis and restenosis after stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(4):1005-1012.
Kommentar: Klinische Studie: Lp(a) und Restenose-Risiko
173. White AL, Lahnfurt AE. Biosynthesis and metabolism of lipoprotein(a). *Curr Opin Lipidol* 1995; 6:136-145.
Kommentar: Übersicht
174. Wild SH, Fortmann SP, Marcovina SM. A prospective case-control study of lipoprotein(a) levels and apo(a) size and risk of coronary heart disease in Stanford Five-City Project participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(2):239-245.
Kommentar: Prospektive Fall-Kontroll-Studie : Lp(a) und Atherosklerose-Risiko
175. Willeit J, Kiechl S, Santer P, Oberhollenzer F, Egger G, Jarosch E et al. Lipoprotein(a) and asymptomatic carotid artery disease. Evidence of a prominent role in the evolution of advanced carotid plaques: the Bruneck Study. *Stroke* 1995; 26(9):1582-1587.
Kommentar: Epidemiologische Studie zur Assoziation von Lp(a) und Atherosklerose
176. Wilson PW, Kannel WB. Should we measure lipoprotein Lp(a)? *Arch Intern Med* 1997; 157(11):1161-1162.
Kommentar: Zur Lp(a)-Messung
177. Wityk RJ, Kittner SJ, Jenner JL, Hebel JR, Epstein A, Wozniak MA et al. Lipoprotein (a) and the risk of ischemic stroke in young women. *Atherosclerosis* 2000; 150(2):389-396.
Kommentar: Epidemiologische Studie: Lp(a) und Schlaganfall-Risiko
178. Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, Oi K, Kubo H, Sakai S et al. The effect of atorvastatin on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis* 2000; 153(1):89-98.
Kommentar: Unkontrollierte Studie zur medikamentösen Lipidsenkung bei LDL-Apherese (n=9 mit homozygoter FH), keine Wirksamkeitsbeurteilung der LDL-Apherese-Therapie als solcher
179. Yamamoto H, Imazu M, Yamabe T, Ueda H, Hattori Y, Yamakido M. Risk factors for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: role of lipoprotein (a). *Am Heart J* 1995; 130(6):1168-1173.
Kommentar: Fallserie: Lp(a) und Restenose-Risiko

180. Yoshidome H, Kuriyama M, Shinmyozu K, Osame M. Effects of LDL-apheresis on serum lipoprotein (a), C4b binding protein, protein C, protein S, and complement components. J Atheroscler Thromb 1994; 1(2):103-107.

Kommentar: Methodisches, Lp(a)-Eliminationseigenschaften der LDL-Apherese mit Dextransulfat

Einzelauswertungen

An Primärstudien liegen lediglich Fallberichte vor, deren Auswertung im Kapitel 28.2 wiedergegeben wird.

32.29. LDL-Apherese zur Sekundärprävention der Koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung

(nicht belegt, siehe Erläuterungen im Kapitel 29)

Die Indikation wurde aus systematischen Gründen im Kapitel 27 abgehandelt.

32.30. LDL-Apherese zur Prävention und Therapie der Transplantatvaskulopathie

Übersicht

| | |
|---|--|
| a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | |
| | <u>Übersichtsarbeiten u. Primärstudien zur Transplantatvaskulopathie</u> |
| | Primärstudien |
| verschickt zur 55. Sitzung | B. R. Jaeger, B. Meiser, D. Nagel, P. Überfuhr, J. Thiery, U. Brandl, W. Bruckner, W. von Scheidt, E. Kreuzer, G. Steinbeck, B. Reichart, and D. Seidel. Aggressive lowering of fibrinogen and cholesterol in the prevention of graft vessel disease after heart transplantation. <i>Circulation</i> 96 (9 Suppl II):154-158, 1997. |
| verschickt zur 55. Sitzung | J. W. Park, M. Merz, and P. Braun. Regression of transplant coronary artery disease during chronic low-density lipoprotein-apheresis. <i>J Heart Lung Transplant</i> 16 (3):290-297, 1997. |
| verschickt zur 55. Sitzung | B. Reichart, B. M. Meiser, K. Wenke, U. Brandl, D. Seidel, and J. Thiery. What is the role of lipid lowering therapy in heart-allograft failure? <i>Kidney Int Suppl</i> 52:S52-S55, 1995 |
| | Übersichtsarbeiten |
| verschickt zur 55. Sitzung | M. Barbir, F. Lazem, and M. Yacoub. Lipids in heart transplant patients. Veröffentlichungsdatum unbekannt, p. 151-158 |
| verschickt zur 55. Sitzung | C. A. Labarrere, D. R. Nelson, and J. W. Park. Pathologic markers of allograft arteriopathy: insight into the pathophysiology of cardiac allograft chronic rejection. <i>Current Opinion in Cardiology</i> 16:110-117, 2001. |
| verschickt zur 55. Sitzung | J. W. Park, M. Merz, P. Braun, and M. Vermeltfoort. Lipid disorder and transplant coronary artery disease in long-term survivors of heart transplantation. <i>J Heart Lung Transplant</i> 15 (6):572-579, 1996. |
| verschickt zur 55. Sitzung | P. R. Rickenbacher, F. J. Pinto, A. Chenzbraun, J. Botas, N. P. Lewis, E. L. Alderman, H. A. Valantine, S. A. Hunt, J. S. Schroeder, R. L. Popp, and . Incidence and severity of transplant coronary artery disease early and up to 15 years after transplantation as detected by intravascular ultrasound. <i>J Am Coll Cardiol</i> 25 (1):171-177, 1995. |
| verschickt zur 55. Sitzung | J. Thiery and D. Seidel. Safety and effectiveness of long-term LDL-apheresis in patients at high risk. <i>Curr Opin.Lipidol.</i> 9 (6):521-526, 1998. |
| b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte | |
| | Evidenzbasierte Veröffentlichung mit Leitliniencharakter: <i>Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen</i> Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Juli 1999 Empfehlungen zur Apherese bei dieser Indikation werden nicht abgegeben |
| c) Gutachten und Stellungnahmen | |
| Alle eingegangenen Stellungnahmen (s. Kapitel 4.6 sowie Kapitel 7.3), ggf. auch ergänzende Schriftsätze, wurden in die Beratungen einbezogen. Im Folgenden sind indikationsbezogen die Hauptdokumente aufgeführt: | |
| verschickt zur 46. Sitzung | Herzzentrum Duisburg |
| verschickt zur 46. Sitzung | Klinikum der Universität München, Prof. Seidel |

Kommentiertes Literaturverzeichnis Transplantatvaskulopathie

1. Adachi H, Niwa A, Shinoda T. Prevention of restenosis after coronary angioplasty with low-density lipoprotein apheresis. *Artif Organs* 1995; 19(12):1243-1247.
Kommentar: Prospektive Studie (n=36), ohne randomisierte Zuweisung zu den Gruppen und unzureichender Definition der Outcome-Parameter
2. Balogun RA, Sahadevan M, Sevigny J, Kaplan AA. Impact of therapeutic plasma exchange on cyclosporine kinetics during membrane-based lipid apheresis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(6):1286-1289.
Kommentar: Keine klin. Outcomes, Plasmaaustausch
3. Barbir M, Lazem F, Yacoub M. Lipids in heart transplant patients. 1900: 151-158.
Kommentar: Buchkapitel, bibliographische Angaben unvollständig
4. Barbir M, Kushwaha S, Hunt B, Macken A, Thompson GR, Mitchell A et al. Lipoprotein(a) and accelerated coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Lancet* 1992; 340(8834-8835):1500-1502.
Kommentar: Epidemiologische Studie
5. Bennett LE, Keck BM, Daily OP, Novick RJ, Hosenpud JD. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT International Registry for Thoracic Organ Transplantation. *Clin Transpl* 2000;31-44.
Kommentar: Zum Transplantationsregister
6. Bieber CP, Stinson EB, Shumway NE, Payne R, Kosek J. Cardiac transplantation in man. VII. Cardiac allograft pathology. *Circulation* 1970; 41(5):753-772.
Kommentar: Übersichtsarbeit
7. Bourge RC, Kirklin JK, Naftel DC, McGiffin DC. Predicting outcome after cardiac transplantations: lessons from the Cardiac Transplant Research Database. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12(2):136-145.
Kommentar: Zur Epidemiologie bei Transplantatvaskulopathie
8. Brandl U, Meiser B, Thiery J, Seidel D, Reichart B. Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation nach Herztransplantation. *Z Her-, Thorax-, Gefäßschir* 1998; 12:160-166.
Kommentar: Gleiche Studien wie von Reichart 1995 (*Kidney International*) berichtet
9. Chang G, DeNofrio D, Desai S, Kelley MP, Rader DJ, Acker MA et al. Lipoprotein(a) levels and heart transplantation atherosclerosis. *Am Heart J* 1998; 136(2):329-334.
Kommentar: Epidemiologische Risikostudie
10. Daida H, Lee YJ, Yokoi H, Kanoh T, Ishiwata S, Kato K et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by reducing lipoprotein (a) levels with low-density lipoprotein apheresis. Low-Density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) Group. *Am J Cardiol* 1994; 73(15):1037-1040.
Kommentar: Keine klin. Outcome, Studie zur Assoziation Lp(a) und Restenose nach PTCA
11. Dzemeshkevich S, Ragimov A, Mikhaylov Y, Roitman E, Adrianov S, Ryikunov I et al. Plasmapheresis in the treatment of posttransplant cardiomyopathy. *Artif Organs* 1998; 22(3):197-202.
Kommentar: Plasmapherese, unkontrollierte Studie
12. Eich D, Thompson JA, Ko DJ, Hastillo A, Lower R, Katz S et al. Hypercholesterolemia in long-term survivors of heart transplantation: an early marker of accelerated coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10(1 Pt 1):45-49.
Kommentar: Epidemiologische Studie
13. Eritsland J, Arnesen H, Seljeflot I, Abdelnoor M, Gronseth K, Berg K et al. Influence of serum lipoprotein(a) and homocyst(e)ine levels on graft patency after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1994; 74(11):1099-1102.
Kommentar: Kohortenstudie zur Assoziation Lp(a) und Restenosen nach Bypass-OP
14. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(2):334-340.
Kommentar: zur Epidemiologie der Transplantatvaskulopathie
15. Holvoet P, Stassen JM, Van Cleemput J, Collen D, Vanhaecke J. Oxidized low density lipoproteins in patients with transplant-associated coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(1):100-107.
Kommentar: Experimentelle Studie
16. Holvoet P, Van Cleemput J, Collen D, Vanhaecke J. Oxidized low density lipoprotein is a prognostic marker of transplant-associated coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(3):698-702.
Kommentar: Experimentelle Studie
17. A Combined Treatment of Statins and H.E.L.P. apheresis for Treatment of Cardiac Allograft Vasculopathy. Salzburg: 2002.

- Kommentar:** Konferenzbeitrag, n=28 Herztransplantierte mit HELP-Therapie, Fallserie, Doppelveröffentlichung zu Jaeger et al. 1997
18. Jaeger BR, Meiser B, Nagel D, Uberfuhr P, Thiery J, Brandl U 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.
Kommentar: Kontrollierte Studie (n=20) zur Wirksamkeit der HELP-Apherese in der Prävention einer Transplantatvaskulopathie, siehe Einzelauswertung
19. Jaeger BR, Meiser B, Nagel D, Brandl U, Ueberfuhr P, Thiery J et al. Early and drastic reduction of plasma fibrinogen and LDL-cholesterol by H.E.L.P.-apheresis for the prevention of graft vessel disease after cardiac transplantation. *Transplantationsmedizin* 1997; 9(4):192-197.
Kommentar: Übersicht und Studienbericht, siehe Jaeger 1997 *Circulation*
20. Jaeger BR, Meiser B, Nagel D, Brandl U, Ueberfuhr P, Thiery J et al. Prävention der Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation durch drastische Senkung von Plasma LDL-Cholesterin, Fibrinogen und Lp(a). *Transplantationsmedizin* 1997; 9:192-197.
Kommentar: gleiche Veröffentlichung wie Jaeger 1997 *Transplantationsmedizin*
21. Jaeger BR, Schirmer J, Thiery J, Meiser BM, Uberfuhr P, Kreuzer E et al. Coronary risk factor management for the prevention and treatment of graft vessel disease in heart transplant patients. *Ther Apher* 1999; 3(3):214-218.
Kommentar: Übersicht und Bericht laufender Studien
22. Jaeger BR, Oberhoffer M, Kreuzer E, Ueberfuhr P, Reichart B, Seidel D. Drastic Cholesterol and Fibrinogen Reduction Improves Long-term Survival in Heart Transplant Recipients with Transplant Coronary Artery Disease. *Ther Umsch* 1999.
Kommentar: Übersichtsarbeit
23. Jaeger BR, Bengel F, Odaka K, Ueberfuhr P, Kreuzer E, Reichart B et al. Der akute Einfluss der H.E.L.P.-Apherese auf den myokardialen Blutfluss und die koronare Flussreserve bei herztransplantierten Patienten. *Z Kardiol* 2000; 89 Suppl 5:A1114.
Kommentar: Experimentelles
24. John R, Rajasinghe HA, Itescu S, Surawalla S, Lietz K, Weinberg AD et al. Factors affecting long-term survival (>10 years) after cardiac transplantation in the cyclosporine era. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(1):189-194.
Kommentar: Epidemiologische Studie
25. Kanemitsu S, Tekekoshi N, Murakami E. Effects of LDL apheresis on restenosis after angioplasty. *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68:339-343.
Kommentar: Unkontrollierte Studie zur Restenose nach Angioplastie
26. Kanemitsu S, Takekoshi N, Matsui S, Tsugawa H, Ohkubo S, Kitayama M et al. Short-term and long-term effects of low-density lipoprotein (LDL) apheresis on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): is lowering Lp(a) by LDL apheresis effective on restenosis after PTCA? *Ther Apher* 1998; 2(1):65-70.
Kommentar: unkontrollierte Studie (n=10) zur Restenose nach PTCA
27. Kapadia SR, Nissen SE, Ziada KM, Rincon G, Crowe TD, Boparai N et al. Impact of lipid abnormalities in development and progression of transplant coronary disease: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(1):206-213.
Kommentar: Studie zur Pathophysiologie/ Epidemiologie
28. Kawasuji M, Sakakibara N, Fujii S, Yasuda T, Watanabe Y. Coronary artery bypass surgery with arterial grafts in familial hypercholesterolemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119(5):1008-1013.
Kommentar: Keine klinische Studie zur LDL-Apherese
29. Keogh AM, Valentine HA, Hunt SA, Schroeder JS, McIntosh N, Oyer PE et al. Impact of proximal or midvessel discrete coronary artery stenoses on survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11(5):892-901.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
30. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 333(10):621-627.
Kommentar: Klinische Studie zur Statintherapie nach Herztransplantation
Comment in: *N Engl J Med* 1995 Sep 7;333(10):660-1. Comment in: *N Engl J Med* 1996 Feb 8;334(6):400-1; discussion 401-2
31. Keogh A, Simon L, Spatt P, et al. Hyperlipidemia after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988; 7:171.
Kommentar: Übersichtsartikel
32. Labarrere CA, Pitts D, Halbrook H, Faulk WP. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and fibrin as indexes of clinical course in cardiac allograft recipients. An immunocytochemical study. *Circu-*

lation 1994; 89(4):1599-1608.

Kommentar: Zur Pathophysiologie

33. Labarrere CA, Pitts D, Nelson DR, Faulk WP. Vascular tissue plasminogen activator and the development of coronary artery disease in heart-transplant recipients. N Engl J Med 1995; 333(17):1111-1116.

Kommentar: Zur Pathophysiologie

34. Labarrere CA. Relationship of fibrin deposition in microvasculature to outcomes in cardiac transplantation. Curr Opin Cardiol 1999; 14(2):133-139.

Kommentar: Übersichtsarbeit

35. Labarrere CA, Nelson DR, Park JW. Pathologic markers of allograft arteriopathy: insight into the pathophysiology of cardiac allograft chronic rejection. Current Opinion in Cardiology 2001; 16:110-117.

Kommentar: Zur Pathophysiologie

36. Lane DM, Schuff-Werner P. Cardiac-allograft vasculopathy and HELP therapy. Am J Cardiol 1998; 82(8):1000.

Kommentar: Kommentar

37. Lawrie M. Factors Influencing Aorto-Coronary Vein Graft Deterioration: Influence of the Plasma Lipids. Contrib Infus Ther 1998; 23:97-102.

Kommentar: Zur Epidemiologie

38. Meiser BM, Wenke K, Thiery J, Brandl U, Mair H, Kur F et al. Prevention and treatment of graft vessel disease after heart transplantation. Transplant Proc 1995; 27(3):1931-1935.

Kommentar: Übersicht und Bericht von 3 laufenden Studien, davon 1 zur Prävention der Transplantatvaskulopathie durch HELP (9 Patienten eingeschlossen) und 1 zur Therapie bereits angiographisch dokumentierter Transplantatvaskulopathie durch HELP (2 Patienten ausgewertet). Gleiche Studien wie von Reichart B 1995 berichtet

39. Mellwig KP. Improvement of Coronary Vasodilatation Capacity within 24 hours after LDL Cholesterol Reduction by Single Apheresis. Circulation 1998; S 1:243 I.

Kommentar: Kurzbericht

40. Mellwig KP, Moll D, Baller D, Holzinger J, Horstkotte D. Influence of single LDL apheresis on coronary vasodilatation capacity in suffering from coronary artery disease with increased lipoprotein(a) level and low LDL cholesterol. Eur Heart J 2001; 21(Abstract Supplement 495).

Kommentar: Abstract

41. Mellwig KP, Baller D, Burchert W, Horstkotte D. Improvement of Coronary Vasodilatation Capacity After Single LDL-Cholesterol Apheresis: Does the initial LDL-Cholesterol Level Influence the Therapeutic Effect? JACC 2001; 37(Supplement A 443):S A

Kommentar: Übersicht, Experimentelles

42. Mii S, Mori A, Sakata H, Nakayama M, Tsuruta H. LDL apheresis for arteriosclerosis obliterans with occluded bypass graft: change in prostacyclin and effect on ischemic symptoms. Angiology 1998; 49(3):175-180.

Kommentar: Unkontrollierte Studie zur LDL-Apherese bei Bypass-Verschluss

43. Miner SE, Hegele RA, Sparkes J, Teitel JM, Bowman KA, Connelly PW et al. Homocysteine, lipoprotein(a), and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a prospective study. Am Heart J 2000; 140(2):272-278.

Kommentar: Prospektive Studie, keine Apherese

44. Miyata M, Biro S, Arima S, Hamasaki S, Kaieda H, Nakao S et al. High serum concentration of lipoprotein(a) is a risk factor for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in Japanese patients with single-vessel disease. Am Heart J 1996; 132(2 Pt 1):269-273.

Kommentar: Studie (n=80), Apherese nicht beurteilt

45. Miyawaki F, Suma K, Shiroma K, Kaneko H, Doi T, Hayashi K et al. Low density lipoprotein apheresis during cardiopulmonary bypass of hypercholesterolemic patients. ASAIO J 1993; 39(3):M292-M296.

Kommentar: kontrollierte (?) Studie, LDL-Apherese während Bypass-OP

46. Moll D, Mellwig KP, Schmidt HK, Brinkmann T, Kleesiek K, Horstkotte D. Influence of single LDL apheresis on the adhesion molecules ICAM, VCAM-1 and P-Selectin. Eur Heart J 2000; S:135.

Kommentar: Experimentelle Untersuchung

47. Parameshwar J, Foote J, Sharples L, Wallwork J, Large S, Schofield P. Lipids, lipoprotein (a) and coronary artery disease in patients following cardiac transplantation. Transpl Int 1996; 9(5):481-485.

Kommentar: Epidemiologische Studie

48. Park JW. Herztransplantations-Nachsorge: Probleme im Langzeitverlauf. Deutsches Ärzteblatt 1994; 91:A-1731-A-1733.

Kommentar: Übersicht

49. Park JW, Vermeltfoort M, Braun P, May E, Merz M. Regression of transplant coronary artery disease during chronic HELP therapy: a case study. *Atherosclerosis* 1995; 115(1):1-8.
Kommentar: Fallbericht
50. Park JW, Merz M, Braun P, Vermeltfoort M. Lipid disorder and transplant coronary artery disease in long-term survivors of heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15(6):572-579.
Kommentar: Studie zur Inzidenz von Lipidstörungen nach Herztransplantation, Apherese nicht beurteilt
51. Park JW, Merz M, Braun P. Regression of transplant coronary artery disease during chronic low-density lipoprotein-apheresis. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16(3):290-297.
Kommentar: Fallserie (n=8), siehe Einzelauswertung
52. Park JW. Dyslipoproteinämie and Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation. EBM Verlag 1998; 2:44-54.
Kommentar: Übersicht
53. Perrault LP, Mahlberg F, Breugnot C, Bidouard JP, Villeneuve N, Vilaine JP et al. Hypercholesterolemia increases coronary endothelial dysfunction, lipid content, and accelerated atherosclerosis after heart transplantation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(3):728-736.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
54. Ravalli S, Marboe CC, D'Agati VD, Michler RE, Sigal E, Cannon PJ. Immunohistochemical demonstration of 15-lipoxygenase in transplant coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(3):340-348.
Kommentar: Zur Pathophysiologie
55. Reichart B, Meiser BM, Wenke K, Brandl U, Seidel D, Thiery J. What is the role of lipid lowering therapy in heart-allograft failure? *Kidney Int Suppl* 1995; 52:S52-S55.
Kommentar: Fallserie zur HELP-APherese nach Herztransplantation (n=10 zur Prävention der Transplantatvaskulopathie, n=3 zur Therapie angiographisch dokumentierter Transplantatvaskulopathie), siehe Einzelauswertung
56. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Chenzbraun A, Botas J, Lewis NP, Alderman EL et al. Incidence and severity of transplant coronary artery disease early and up to 15 years after transplantation as detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(1):171-177.
Kommentar: Epidemiologische Studie
57. Seidel D. H.E.L.P. Report 1994. 10 years of clinical experience. München: MMV Medizin Verlag GmbH, 1994.
Kommentar: Erfahrungsbericht mit unstrukturierter Darstellung klinischer Verläufe und Fallbeispielen, keine statistischen Auswertungen zu klinischen Outcomes
58. Takagi M, Yamada T, Yamaguchi H, Hashiyada H, Narimatsu M, Shibata R et al. The role of low-density lipoprotein apheresis as postoperative care of bypass grafting for chronic arterial occlusion. *Cardiovasc Surg* 1996; 4(4):459-465.
Kommentar: Übersicht
59. Takahashi K, Kobayashi J, Bujo H, Takahashi M, Taira K, Kaneko K et al. Long-term (14 years) effect of LDL apheresis on obstructive changes in aortocoronary saphenous-vein bypass grafts in a case of heterozygous familial hypercholesterolemia with the LDL receptor proline664 to leucine mutation. *Intern Med* 2000; 39(10):804-809.
Kommentar: Fallbericht
60. Takahashi T, Nakano S, Shimazaki Y, Kaneko M, Hirata N, Nakamura T et al. Long-term appraisal of coronary bypass operations in familial hypercholesterolemia. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(3):499-505.
Kommentar: Fallserie (n=32), Apherese nicht beurteilt
61. Thiery J, Meiser B, Wenke K, Engelschalk C, Reichart B, Seidel D. Heparin-induced extracorporeal low-density-lipoprotein plasmapheresis (HELP) and its use in heart transplant patients with severe hypercholesterolemia. *Transplant Proc* 1995; 27(3):1950-1953.
Kommentar: Übersicht
62. Wenke K, Thiery J, Arndt N, Meiser BM, Seidel D, Reichart B. Treatment of hypercholesterolemia and prevention of coronary artery disease after heart transplantation by combination of low-dose simvastatin and HELP-LDL-apheresis. *Transplant Proc* 1992; 24(6):2674-2676.
Kommentar: Kurzbericht und präliminäre Ergebnisse einer kontrollierten Studie, keine klinischen Outcomes, vgl. Wenke 1993 und Reichardt 1995
63. Wenke K, Thiery J, Arndt N, Seidel D, Reichart B. Lässt sich die Hyperlipidämie nach Herztransplantationen sicher und optimal behandeln? *Helv Chir Acta* 1993; 60:1163-1168.
Kommentar: Kurzbericht und präliminäre Ergebnisse einer kontrollierten Studie, keine klinischen Outcomes, vgl. Wenke 1993 und Reichardt 1995
64. Wenke K, Thiery J, Arndt N, Meiser BM, Seidel D, Reichart B. Simvastatin and LDL-Apheresis - A New Treatment of Hypercholesterolemia and Prevention of Coronary Artery Disease After Heart Transplantation. In: Agishi T, et al., editors. 1993: 435-438.

Kommentar: Kontrollierte Studie (n=33) zu Entwicklung von Laborparametern nach Herztransplantation, 2 Gruppen mit/ohne HELP-Therapie, keine klinischen Outcomes. Die Ergebnisse werden in anderen Veröffentlichungen der Arbeitsgruppe berichtet

65. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial [see comments]. *Circulation* 1997; 96(5):1398-1402.

Kommentar: Keine Apherese

66. Yamaguchi H, Lee YJ, Daida H, Yokoi H, Miyano H, Kanoh T et al. Effectiveness of LDL-apheresis in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): LDL-apheresis angioplasty restenosis trial (L-ART). *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68:399-403.

Kommentar: Unkontrollierte Studie

67. Yamashita K, Tasaki H, Tsuda Y, Himeno E, Nakashima Y. Can aggressive lipid lowering using low-density lipoprotein apheresis prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with normocholesterolemia? *Ther Apher* 1998; 2(3):210-217.

Kommentar: kontrollierte Studie (n=15/17)

68. Yeatman M, Smith JA, Dunning JJ, Large SR, Wallwork J. Cardiac transplantation: a review. *Cardiovasc Surg* 1995; 3(1):1-14.

Kommentar: Übersicht

Einzelauswertungen

| | |
|--|---|
| Titel der Studie | Park JW, Merz M, Braun P. Regression of transplant coronary artery disease during chronic low-density lipoprotein-apheresis. J Heart Lung Transplant 1997; 16(3):290-297. |
| Studientyp nach Durchsicht | Einarmige Beobachtungsstudie |
| Fragestellung/ Indikation | Kann die zusätzliche HELP-Therapie bei Langzeit-Überlebenden nach Herztransplantation mit angiographisch dokumentierter Transplantatvaskulopathie und schwerer Hypercholesterinämie das Fortschreiten der Erkrankung beeinflussen? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 8 Herztransplantierte mit folgenden Einschlusskriterien: - Entwicklung und Fortschreiten einer angiographisch dokumentierten Transplantatvaskulopathie - LDL-Spiegel über 150 mg/dl zu drei Zeitpunkten trotz diätetischer und medikamentöser lipidsenkender Therapie mit 10 mg Pravastatin - Überleben von mindestens 24 Monaten nach Herztransplantation Die 8 Herztransplantierten hatten die Transplantation zwischen 28 und 87 Wochen vor Beginn der HELP-Therapie |
| Intervention | Zu Beginn der Studie quantitative Koronarangiographie (2 Aufnahmen, perkutaner femoraler Zugang, durchschnittlich 34 Segmente pro Patient) und verblindete Auswertung In der Folge HELP-Therapie 1 x wöchentlich (durchschnittlich 21,8 +/-7,4 Monate lang) Weiterführung der immunsuppressiven Therapie (Anti-Thymozytenglobulin, Cyclosporin, Prednison und Azathioprin), von Dipyridamol 75 mg, diätetischer Therapie und 10 mg Pravastatin bei allen Patienten |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Verblindete Auswertung der quantitativen Koronarangiogramme |
| Randomisation | Entfällt |
| Outcomes | Entfällt |
| Follow up | 21,8 +/-7,4 Monate |
| Drop Outs | Entfällt |
| Intention-To-Treat-Analyse | Entfällt |
| Statistische Auswertung | Unterschiede im Lumen der Stenosen mittels t-Test beurteilt |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | IIc |
| Ergebnisse | Erhöhung des mittleren Lumen-Durchmessers nach 21,9+/-7,4 Monaten HELP-Apherese bei 271 Segmenten von 3,15 +/- 1,1 mm auf 3,4 +/- 1,15 mm. Bei 116 Segmenten Erhöhung, bei 26 Segmenten Erniedrigung des Lumendurchmessers, keine Veränderung > 10% bei 131 Segmenten. |
| Fazit der Verfasser | Die Studie zeigt bei Herztransplantierten mit Hyperlipidämie und Graft-Vaskulopathie eine signifikante Erhöhung der koronaren Lumendurchmesser als Resultat einer kombinierten Therapie mit wöchentlicher HELP und 10 mg Pravastatin. Dies könnte auf eine Regression der Erkrankung oder eine Verbesserung des vasomotorischen Tonus zurückgehen. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Studie ohne Kontrollgruppe mit geringer Patientenzahl. Die Ergebnisse (inklusive der statistischen Berechnungen) wurden nicht auf Patienten bezogen, sondern nur auf die einzelnen Segmente bezogen dargestellt. Die patientenbezogene Entwicklung der Stenosen kann nicht beurteilt werden. Unklar bleibt, worauf die geringe durchschnittliche Vergrößerung der Lumi- |

| | |
|--|---|
| | <p>na zurückzuführen ist, da Statine und diätetische Maßnahmen zur Anwendung kamen. Das ungenügende Ansprechen auf Statine vor Beginn der HELP-Apherese wurde nicht operationalisiert.</p> <p>Mit dieser Studie ist eine valide Beurteilung des Einflusses der HELP-Apherese auf den Verlauf der Transplantatvaskulopathie nicht möglich.</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| Titel der Studie | Jaeger BR, Meiser B, Nagel D, Uberfuhr P, Thiery J, Brandl U 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. |
| Studientyp nach Durchsicht | Zweiarmige Langzeit-Beobachtungsstudie |
| Fragestellung/ Indikation | Kann eine frühe und aggressive Reduktion von Fibrinogen und Cholesterin mittels Statinen und HELP-Apherese den Prozess der Zunahme von Transplantat-Vaskulopathien stoppen? |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 20 Patienten nach orthotoper Herztransplantation mit Hyperfibrinogenämie, teilweise assoziiert mit Hypercholesterinämie, wurden entsprechend ihrer LDL-Spiegel in 2 Gruppen eingeteilt. Lediglich Patienten mit normaler Koronarangiographie wurden eingeschlossen. Die Gruppe I mit LDL-Spiegeln unter 160 mg/dl erhielt Simvastatin 15 mg/dl, die Gruppe II mit LDL-Spiegeln über 160 mg/dl erhielt zusätzlich zu Simvastatin 15 mg/dl wöchentlich oder 2-wöchentlich HELP-Apherese. Beide Gruppen wurden bezüglich der Fibrinogen-Spiegel, der Lp(a)-Spiegel, der zugrundeliegenden Herzerkrankung, der Beobachtungszeit nach Transplantation, Geschlecht und Alter der Spender und Empfänger, Zahl akuter Abstoßungen innerhalb von 6 Monaten nach Transplantation, der kardioplegischen Lösung und der Dauer der Therapie gematcht (keine statist. signifikanten Unterschiede). |
| Intervention | HELP-Apherese + Simvastatin |
| Vergleichsintervention | Simvastatin |
| Verblindung | Keine Verblindung angegeben |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Jährliche Koronarangiographie: Kriterien der Transplantatvaskulopathie entsprechend der Kriterien von Gao |
| Follow up | Durchschnittlich 3,6 Jahre |
| Drop Outs | Keine |
| Intention-To-Treat-Analyse | Keine drop-outs |
| Statistische Auswertung | Diskrete Variablen mittels Mantel-Haenszel-Chi ² -Statistik und kontinuierliche Variable mittels Wilcoxon-test, Veränderungen in den kontinuierlichen Variablen mittels Wilcoxon paarweise gematchtem Vorzeichen-Test. Ausserdem Kaplan-Meier-Tabellen zum Vergleich der Werte unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | IIb |
| Ergebnisse | 7/10 Patienten in Gruppe I (Simvastatin) und 1/10 Patienten in Gruppe II zeigten nach durchschnittlich 3,6 Jahren angiographische Zeichen einer Graft-Vaskulopathie. Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Häufigkeiten zufallsbedingt sind betrug im Mantel-Haenszel-Test p=0,006 und im Kaplan-Meier-Test p=0,014. Das Ausmaß der angiographischen Veränderungen in Gruppe I war moderat, nur 1 Patient entwickelte eine hämodynamisch relevante Stenose. |
| Fazit der Verfasser | Obgleich die angiographischen Veränderungen in Gruppe I moderat waren, wird die niedrigere Inzidenz angiographischer Veränderungen im Sinne einer Transplantatvaskulopathie bei im Verlauf der Therapie vergleichbaren LDL-Spiegeln vor allem auf die zusätzliche Fibrinogen-Senkung durch HELP-Apherese zurückgeführt. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Geringe Teilnehmerzahl. Der Auswahlmodus der Patienten bleibt unklar, eine Randomisierung fand nicht statt. Die angegebenen prognostisch relevanten Parameter mit Ausnahme der LDL-Spiegel, der Lp(a)-Spiegel und der Fibrinogen-Spiegel, sind in den gematchten Gruppen zwar gleich verteilt, ohne Randomisierung kann ein deutlicher Selektionsbias jedoch nicht ausgeschlossen werden. Ob die mäßigen angiographischen Veränderun- |

| | |
|--|---|
| | <p>gen in Gruppe I die Diagnose einer Transplantatvaskulopathie rechtfertigen, bleibt unklar. Es werden keine klinischen Endpunkte berichtet. Diese Studie kann der Hypothesengenerierung dienen, kann jedoch den Nutzen der HELP-Apherese zur Prävention vaskulärer Veränderungen nach Herztransplantation nicht valide belegen.</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| Titel der Studie | Reichart B, Meiser BM, Wenke K, Brandl U, Seidel D, Thiery J. What is the role of lipid lowering therapy in heart-allograft failure? <i>Kidney Int Suppl</i> 1995; 52:S52-S55. |
| Studientyp nach Durchsicht | Prospektive Fallserie |
| Fragestellung/ Indikation | Einfluss einer langfristigen Cholesterinsenkung durch HELP-Apherese bei Herztransplantierten, die nicht ausreichend auf eine Simvastatintherapie ansprachen, auf die Entwicklung und die Behandlung der Transplantatvaskulopathie |
| Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien) | 13 Herztransplantierte, bei denen die LDL-Spiegel trotz Simvastatin (20mg/dl) nicht unter 135 mg/dl fielen und die Fibrinogen-Spiegel über 400 mg/dl waren. 10 Patienten hatten keine angiographischen Zeichen einer Transplantatvaskulopathie, 3 zeigten schwere koronarangiographische Veränderungen |
| Intervention | HELP-Apherese wöchentlich oder alle zwei Wochen, keine Angaben zur sonstigen Medikation |
| Vergleichsintervention | Keine |
| Verblindung | Nicht angegeben |
| Randomisation | Nein |
| Outcomes | Angiographische Veränderungen im Sinne einer Transplantatvaskulopathie (nicht operationalisiert), Progression/ Regression von Stenosen (nicht operationalisiert) |
| Follow up | 3Jahre |
| Drop Outs | Keine |
| Intention-To-Treat-Analyse | Keine drop outs |
| Statistische Auswertung | Keine |
| Evidenzbewertung nach formalen Kriterien | III |
| Ergebnisse | (Gruppe 1 ohne initiale angiographische Vaskulopathie-Zeichen): 1 Jahr nach Beginn der HELP bei 2 Patienten Zeichen einer Transplantatvaskulopathie, nach 3 Jahren weiterhin bei diesen 2 Patienten Zeichen einer Transplantatvaskulopathie, davon bei 1 Patient Retransplantationsindikation (Gruppe 2 mit bereits zu Beginn der HELP-Apherese angiographischen Zeichen einer Transplantatvaskulopathie): 1 Jahr nach Beginn der HELP Regression, keine Veränderung und Progression bei jeweils 1 Patienten nach 2 Jahren, nach 3 Jahren keine Veränderung bei 2 und Progression bei 1 Patienten. |
| Fazit der Verfasser | Die HELP-Apherese könnte bei Hoch-Risiko-Patienten nach Herztransplantation über eine drastische LDL-Reduktion zu einer Prävention der Transplantatvaskulopathie führen. Die Senkung von Lp(a) und Fibrinogen könnte einen zusätzlichen Nutzen bringen. |
| Methodische Kritik und Fazit der Auswertung | Fallserie ohne Kontrollgruppe, es fehlen Daten zur Vorbehandlung und zur Komedikation. Die angiographischen Veränderungen wurden nicht operationalisiert. Vergleichende Studien zum zusätzlichen Nutzen einer HELP-Apherese bei Herztransplantierten sind notwendig. |

32.31. Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen)

| | | |
|--|----------|------|
| Arbeitsausschuß Ärztliche Behandlung Geschäftsführung | | |
| Eingang | 18.09.01 | |
| AZ: | A 39 | |
| erl. am: | von: | |
| Brief/Fax | Tel. | z.K. |

AOK-Bundesverband · Postfach 20 03 44 · 53170 Bonn

Geschäftsführung des
Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung"
Herrn Dr. Rheinberger
Kassenärztliche Bundesvereinigung
Herbert-Lewin-Straße 3

50931 Köln

AOK-Bundesverband

Postfach 20 03 44
53170 Bonn

Kortrijker Straße 1
53177 Bonn
Telefon (02 28) 8 43-0
Telefax (02 28) 84 35 02
Internet www.aok.de
E-Mail AOK-Bundesverband@bv.aok.de

Gesprächspartner
Herr Dr. Egger
Durchwahl
(02 28) 8 43-3 49
Abteilungstelefax
(02 28) 8 43-7 26
E-Mail
Bernhard.Egger@bv.aok.de
Zeichen / Doku
I 1 A (2) S - 814.130
Datum
13.09.2001

Sehr geehrter Herr Dr. Rheinberger,

hiermit beantragen wir gemäß § 135 Abs. 1 SGB V die Überprüfung der

Therapeutischen Hämapheresen (Synonym: Apheresen) als extrakorporale Therapieverfahren

durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen.

Bisher ist nur die LDL-Elimination bei Hypercholesterinämie Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung. Das Indikationsspektrum der therapeutischen Hämapheresen hat sich in den letzten Jahren allerdings erheblich erweitert. Das Konzept der Immunadsorptionstherapie basiert auf dem Prinzip der irreversiblen oder reversiblen Bindung zirkulierender Immunglobuline an bestimmten Adsorptionsliganden. Das Plasma wird nach Separation über spezielle Adsorbersäulen geleitet und anschließend zusammen mit den Blutzellbestandteilen wieder rückinfundiert. Pathogene zirkuläre Immunkomplexe sollen durch die Immunadsorption entfernt werden. Darüber hinaus werden sie durch die gleichzeitige Elimination des Antikörpers und auch des Antigens in ihrer Struktur und damit ihrer Pathogenität modifiziert. Die benutzten Immunadsorber variieren je nach Herstellerfirma und Indikation. Neben der Immunadsorption kommen auch noch andere Methoden der Hämapherese zum Einsatz

Detaillierte Angaben zu Nutzen, Notwendigkeit und ggf. Wirtschaftlichkeit sind den beigefügten Stellungnahmen des Medizinischen Dienstes bzw. der beigefügten Fachliteratur zu entnehmen. Derzeit werden nach unserem Informationsstand diese Verfahren bei folgenden Indikationen eingesetzt:

Vorsitzende des Verwaltungsrates
Peter Kirch • Gert Nachtigal
im jährlichen Wechsel

Vorstand
Dr. Hans Jürgen Ahrens (Vorsitzender)
Dr. Rolf Hoberg (stellv. Vorsitzender)

AOK
Die Gesundheitskasse

AOK-Bundesverband

Datum
11.09.2001
Blatt
2

- Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren bei Hämophilie
- Systemischer Lupus erythematoses
- Myasthenia gravis
- Immunthrombopenie in der Schwangerschaft
- Idiopathische dilatative Kardiomyopathie
- Rheumatoide Arthritis
- Antiphospholipidsyndrom
- Diabetischer Fuß
- Altersabhängige Makuladegeneration
- Schweres Guillain-Barré-Syndrom
- Maligner Exophthalmus
- Tinnitus, Hörsturz u.a.

Es handelt sich bei den aufgeführten Therapien um eingreifende Verfahren, die von den Anwendern als den herkömmlichen Therapieansätzen in bestimmten Fällen eindeutig überlegen dargestellt werden. Die Kosten pro Patient und Behandlungszyklus bewegen sich im fünfstelligen DM-Bereich. Eine indikationsbezogene Bewertung von Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit dieser neuen Verfahren ist deshalb erforderlich.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag



V. Sieboldberg

Anlagen

1. Gutachten MDK Westfalen-Lippe zur therapeutischen Hämapherese bei Hemmkörpern gegen Gerinnungsfaktoren vom 29.10.1997
2. Gutachten MDK Berlin zur Immunadsorptionstherapie beim systemischen Lupus erythematoses vom November 1999
3. Gutachten MDK Niedersachsen zur Immunadsorption bei schwerer, therapierefraktärer Verlaufsform der Myasthenia gravis vom 20.12.1999
4. Gutachten MDK Berlin zur Immunadsorptionstherapie bei Immunthrombopenie in der Schwangerschaft vom Februar 2000
5. Literaturlauswertung zur Immunadsorption bei idiopathischer DCM vom 28.10.1999
6. Grundsatzgutachten MDK Hessen zur extrakorporalen Immunadsorption bei rheumatoider Arthritis vom Februar 2000
7. Grundsatzgutachten MDK Baden-Württemberg zur Immunadsorptionstherapie beim Antiphospholipidsyndrom vom November 2000

AOK-Bundesverband

Datum
11.09.2001
Blatt
3

8. Grundsatzgutachten MDK Baden-Württemberg zur Immunadsorptionstherapie beim diabetischen Fuß vom März 2001
9. Gutachten MDK Nordrhein zur MDF bei altersabhängiger Makuladegeneration vom 26.01.2000
10. Unterlagen des Apherese-Forschungsinstituts zur Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration mit Rheopherese vom 02.01.2001
11. Brunkhorst R, Koch K-M, Koll R (Hrsg.): Klinische Immunadsorption - eine aktuelle Standortbestimmung Stuttgart 2000
12. Fresenius Hemocare: Unterlagen zur Immunadsorption bei rheumatoider Arthritis
13. Grundsatzgutachten MDK Hamburg zur HELP-Therapie bei akutem Hörsturz vom 06.01.2000

32.32. Veröffentlichung der Ankündigung der Beratung im Deutschen Ärzteblatt

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

nannten zweiten Generation seit langem die Frage gestellt, ob nicht weiterer Handlungsbedarf für die zuständigen Behörden bzw. Institutionen geboten ist. Entsprechende mögliche Maßnahmen können sich im Hinblick auf eine effektive europäische Pharmakovigilanz dann allerdings nicht nur auf die deutsche Bundesoberbehörde beschränken, sondern müssen auf EU-Ebene (beispielsweise EMEA, CPMP) stattfinden und anschließend national umgesetzt werden. – In diesem Kontext begrüßt die AkdÄ die kürzlich bekannt gemachte ausführliche Bewertung des differenziellen thromboembolischen Risikos der verschiedenen kombinierten oralen Kontrazeptiva durch die europäische Behörde. Der ausführliche deutsche Text einschließlich einer Information für Anwenderinnen ist auf der Homepage der AkdÄ unter <http://www.akdae.de> abrufbar.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen unter der AkdÄ-Internetpräsenz <http://www.akdae.de> abrufen.

Literatur

1. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE: Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 131–134.
2. Ortle JC: The third generation pill controversy („continued“). *BMJ* 2001; 323: 119–120.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Straße 233–237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 18, Fax: -5 39, E-Mail: akdae@t-online.de, Internet: www.akdae.de □

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

Bekanntmachungen

Bekanntmachung weiterer Beratungsthemen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs. 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)

vom 27. September 2001

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten ärztliche Methoden daraufhin, ob der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet darüber, ob eine Methode ambulant oder belegärztlich zulasten der GKV angewendet werden darf. Gemäß Nr. 5 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BÜB-Richtlinien) veröffentlicht der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen.

Entsprechend der Prioritätenfestsetzung des Ausschusses vom 27. September 2001 werden folgende weitere Themen indikationsbezogen beraten (in alphabetischer Reihenfolge):

1. Apherese
2. Atlaschirurgie nach Arlen
3. HIV-Resistenzbestimmung
4. Ganzkörper-Hyperthermie
Regionale Tiefenhyperthermie
Oberflächen-Hyperthermie
Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie
Hyperthermie im Rahmen der Systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne
5. Nicht medikamentöse, lokale Behandlung der benignen Prostataplasie (z. B. VLAP, ILC, LITT, Hyperthermie, NE-TUMT, HE-TUMT, TUNA, HIFU, TULIP)
6. Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgeblichen Dachverbänden der Ärzte-Gesellschaften der jeweiligen Therapierichtung sowie Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden. Darüber hinaus sind auch Stellungnahmen von Spitzenverbänden der Selbsthilfe- und Patientenorganisationen sowie von Spitzenorganisationen der Hersteller entsprechender Medizinprodukte und -geräte willkommen.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges des Ausschusses innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung einzureichen. Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, Postfach 41 05 40, 50865 Köln, Telefon: 02 21/40 05-3 28.

Köln, den 27. September 2001

Bundesausschuss der
Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende
J u n g

Therapie-Symposium 2001

der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
in Zusammenarbeit mit der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen
und der Landesärztekammer Hessen

Termin: Mittwoch, 28. November 2001, 15.00 bis 18.45 Uhr
Tagungsort: Kassenärztliche Vereinigung Hessen, Georg-Voigt-Straße 15, 60325 Frankfurt, Großer Saal 1. OG
Teilnahmegebühr: Kostenlos (als Fortbildungsveranstaltung anerkannt)
Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen
Prof. Dr. med. R. Lasek

Auskunft und Organisation: Dr. med. H. Herholz
Kassenärztliche Vereinigung Hessen, Georg-Voigt-Straße 15, 60325 Frankfurt, Telefon: 0 69/7 95 02-5 55, Fax: 7 95 02-5 56
J. D. Tiaden, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Aachener Straße 233–237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 28, -5 25, Fax: 40 04-5 39 □

32.33. Fragenkatalog

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“

27.09.2001

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkataloges zur Überprüfung der therapeutischen Hämapheresen (Synonym: Apheresen) als extrakorporale Therapieverfahren

Der Bundesausschuss überprüft ärztliche Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V in Bezug auf ihren Nutzen, ihre medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit. Zur Strukturierung der Stellungnahmen hat der Ausschuss den beigefügten Fragenkatalog verabschiedet, der deshalb Ihrer Beantwortung zugrunde zu legen ist.

Hämapheresen werden als Therapieoption u.a. diskutiert bei:

- LDL-Apherese
- Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren bei Hämophilie
- Systemischem Lupus erythematodes
- Myasthenia gravis
- Immunthrombopenie in der Schwangerschaft
- Idiopathische dilatative Kardiomyopathie
- Rheumatoider Arthritis
- Antiphospholipidsyndrom
- Diabetischem Fuß
- Altersabhängiger Makuladegeneration
- Schwerem Guillain-Barré-Syndrom
- Malignem Exophthalmus
- Tinnitus, Hörsturz

Bis auf die LDL-Apherese sind alle diese Verfahren bisher keine Leistungen der vertragsärztlichen Versorgung.

Da die Beratungen methoden- und indikationsbezogen erfolgen, ist es erforderlich, dass Sie Ihre **Stellungnahme für jede Indikation und jede Methode einzeln abgeben und diese jeweils konkret benennen, sodass für den Bundesausschuss ein eindeutiger Bezug Ihrer Aussage zur jeweiligen Indikation und Methode ersichtlich ist**. Möchten Sie zu einer Indikation Stellung nehmen, die oben nicht aufgeführt ist, so benennen Sie bitte auch diese. Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Apherese in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir Sie diese zusätzlich zu erläutern.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme indem Sie Ihre Antworten auf unserer Fragen durch Angabe von Quellen (z.B. wiss. Literatur, Studien, Konsensusergebnisse, Leitlinien) belegen.

Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch Literatur- und Anlagenverzeichnisse, in denen Sie diejenigen wiss. Publikationen kennzeichnen, die für die Beurteilung der Methode maßgeblich sind.

Diese maßgebliche Literatur fügen Sie bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Fragenkatalog zur Apherese

0. Auf welche Indikation und welches technische Verfahren bezieht sich Ihre Stellungnahme?

Fragen zum therapeutischen Nutzen

1. Anhand welcher diagnostischer Parameter wird die o.g. Erkrankung eindeutig festgelegt und abgegrenzt?
2. Wie ist der Spontanverlauf bei der o.g. Erkrankung?
3. Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung der o.g. Erkrankung?
4. Welche dieser Ziele sind (ggf. teilweise), in welchem Stadium der o.g. Erkrankung mit der Apherese zu erreichen?
5. Mit welcher Diagnostik (z.B. Untersuchungstechniken, Apparaten, Gesundheitsskalen) werden die therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) gemessen?
6. Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Diagnostik belegt?
7. Wie ist die Wirksamkeit einer Behandlung mit der Apherese im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungs-Methoden und / oder im Vergleich zum Spontanverlauf?
8. Ist die Behandlung mit der o.g. Methode alternativ oder additiv anzuwenden?
9. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?
10. Welche Risiken sind mit der Behandlung mittels der Apherese verbunden?

Ergänzende Fragen zur Anwendung:

11. Gibt es verschiedene Varianten der Apherese, wie werden sie bezeichnet, worin bestehen die Unterschiede und welches ist als optimal anzusehen?
12. Welches Therapieschema muß in welchem Stadium der o.g. Erkrankung eingehalten werden und wie ist dieses belegt?
13. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

14. Welche Methoden stehen zur Behandlung der o.g. Erkrankung grundsätzlich zur Verfügung?
15. Ist angesichts dieser Behandlungsalternativen die Behandlung mit der Apherese erforderlich und wenn ja warum?

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

16. Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz der o.g. Erkrankung in Deutschland?
17. Wie hoch sind die Kosten der Behandlung eines Patienten mit der Apherese? (je Anwendung / je Therapiezyklus / je Kalenderjahr)
18. Wie sind die Kosten einer Behandlung mit der Apherese im Vergleich zu etablierten Methoden?
19. Welche Kosten könnten durch den Einsatz der Apherese vermieden werden?

Ergänzungen

20. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

32.34. Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen

Beschluss

des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen
über eine Änderung der Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (BUB-Richtlinien)

vom 24. März 2003

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 24. März 2003 beschlossen, die Anlage A der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs.1 SGB V (BUB-Richtlinien) in der Fassung vom 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 4602), zuletzt geändert am 28. Oktober 2002 (BAnz. Nr. 242, S. 26 682) wie folgt zu ändern:

Nummer 1 „Ambulante Durchführung der LDL-Elimination als extrakorporales Hämotherapieverfahren“ der Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der BUB-Richtlinien in der Beschlussfassung vom 10. Dezember 1999, veröffentlicht im Bundesanzeiger am 21.03.2000, wird aufgehoben.

Nummer 1 der Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der BUB-Richtlinien erhält folgende Fassung:

1. Ambulante Durchführung der Apherese als extrakorporales Hämotherapieverfahren

§1 Ziel und Inhalt

Diese Richtlinie regelt sowohl die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apherese im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung als auch die Überprüfung und Genehmigung der Behandlungsindikation im Einzelfall.

Für die in § 3 genannten Krankheitsbilder stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, so dass Apherese nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen.

§ 2 Genehmigung zur Durchführung und Abrechnung

Die Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ist erst nach Erteilung der Genehmigung durch die Kassenärztliche Vereinigung zulässig. Die Genehmigung ist zu erteilen, wenn der Arzt die in Abs. I (Dialyse) § 4 (fachliche Befähigung) der „Qualifikationsvoraussetzungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB V zur Ausführung und Abrechnung von Blutreinigungsverfahren“ festgelegten Anforderungen an die fachliche Befähigung erfüllt und nachweist.

§ 3 Indikationen

3.1 LDL-Apheresen können nur durchgeführt werden bei Patienten

- mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung,
- mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.

3.2 Immunapheresen bei aktiver rheumatoider Arthritis können nur durchgeführt werden bei Patienten

- die auf eine mindestens sechsmonatige Behandlung mit mindestens drei Basistherapeutika (eines davon Methotrexat) in adäquater Dosierung und darüber hinaus auf die Behandlung mit Biologika (TNF-alpha-Inhibitoren und/oder Interleukin-1-Inhibitoren) nicht angesprochen haben
- oder bei denen eine Kontraindikation gegen diese Arzneimittel besteht.

Ein Behandlungszyklus umfasst bis zu zwölf Immunapheresen, jeweils im wöchentlichen Abstand. Eine Wiederholung des Behandlungszyklus soll nur erfolgen, wenn mit dem ersten Zyklus ein relevanter klinischer Erfolg erreicht wurde (dokumentiert anhand validierter Aktivitäts-Scores, z.B. DAS-Score oder ACR-Score), und bedarf einer erneuten Genehmigung gem. § 7.

3.3 Zur Indikationsstellung (auch im Wiederholungsfall) und im Behandlungsverlauf sind folgende Sachverhalte für jeden Einzelfall zu dokumentieren:

- Begründung der Indikation bzw. deren Fortdauern
- relevante Laborparameter und deren Verlauf, bei rheumatoider Arthritis zusätzlich Verlauf validierter Aktivitätsscores
- Therapiemaßnahmen unter Angabe insbesondere der eingesetzten Arzneimittel, ihrer Dosierungen und der jeweiligen Behandlungsdauer
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die zu einer Änderung oder einem Absetzen der jeweiligen medikamentösen Therapie geführt haben, belegt durch UAW-Meldung an die Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft oder an das BfArM
- ggf. Kontraindikationen gegen bestimmte Arzneimittel

§ 4 Ergänzende ärztliche Beurteilung

Der Indikationsstellung zur LDL-Apherese hat eine ergänzende kardiologische bzw. angiologische und lipidologische Beurteilung des Patienten voranzugehen.

Der Indikationsstellung zur Apherese bei rheumatoider Arthritis hat eine ergänzende ärztliche Beurteilung des Patienten durch einen Internisten oder Orthopäden voranzugehen, der den Schwerpunkt „Rheumatologie“ führt.

Die ergänzende Beurteilung darf nicht durch den Arzt erfolgen, an den bei bestätigter Indikation zur Durchführung der Apherese überwiesen wird.

§ 5 Beratende Kommissionen der Kassenärztlichen Vereinigungen

Die Kassenärztlichen Vereinigungen richten zur Beratung der Indikationsstellungen zur Apherese fachkundige Kommissionen ein, an denen je Kommission insgesamt zwei von den Landesverbänden der Krankenkassen und den Verbänden der Ersatzkassen benannte fachkundige Ärzte des MDK beratend teilnehmen. Zur Prüfung durch die Kommission legt der indikationsstellende Arzt für jeden Einzelfall die vollständige Dokumentation gem. § 3.3., die ergänzende medizinische Beurteilung gemäß § 4 sowie eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten zur Übermittlung dieser personenbezogenen Angaben vor.

Bei der Beratung der Einzelfall-Indikation hat die Kommission der leistungspflichtigen Krankenkasse Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Über das Beratungsergebnis unterrichtet die Beratungs-Kommission der Kassenärztlichen Vereinigung die leistungspflichtige Krankenkasse, die ihrerseits den Versicherten entsprechend informiert

§ 6 Genehmigung der Apherese im Einzelfall

Die Durchführung und Abrechnung der Apherese im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ist in jedem Einzelfall erst dann zulässig, wenn die leistungspflichtige Krankenkasse dem Versicherten einen Leistungsbescheid erteilt hat.

§ 7 Dauer der Anwendung

Die Genehmigung zur Durchführung der LDL-Apherese im Einzelfall ist jeweils auf ein Jahr zu befristen. Bei Fortbestehen einer Behandlungsindikation gemäß § 3.1 ist zugleich mit einer erneuten, ergänzenden ärztlichen Beurteilung gemäß § 4 nach Ablauf eines Jahres eine erneute Beratung bei der Kommission der Kassenärztlichen Vereinigung einzuleiten. Die Fortführung der LDL-Apherese ist von einer erneuten Befürwortung der beratenden Kommission der KV gem. § 5 und einer erneuten Genehmigung der leistungspflichtigen Krankenkasse gem. § 6 abhängig.

Die Genehmigung zur Durchführung der Apherese im Einzelfall bei rheumatoider Arthritis umfasst 12 Immunapheresen. Bei Fortbestehen einer Behandlungsindikation gemäß § 3.2 ist jede Wiederholung des Behandlungszyklus von einer erneuten Be-

fürwortung der beratenden Kommission der KV gem. § 5 und einer erneuten Genehmigung der leistungspflichtigen Krankenkasse gem. § 6 abhängig.

§ 8 Auswahl des Verfahrens

Die Auswahl des Verfahrens zur LDL-Apherese erfolgt für jeden Einzelfall in Abstimmung zwischen dem behandelnden Arzt und dem begutachtenden Arzt unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes. Es dürfen ausschließlich Verfahren angewandt werden, die eine Absenkung des jeweiligen LDL-Ausgangswertes um mindestens 60% je Therapiesitzung bei höchstens 6 Stunden Dauer erreichen.

Zur Apherese bei rheumatoider Arthritis darf nur die Immunapherese mittels Adsorbersäulen mit an Silikat gebundenem Staphylokokkenprotein-A verwendet werden.

Die vorstehenden Änderungen der Anlage A der BUB-Richtlinien treten am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 24. März 2003

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende

Jung

32.35. Beschlussbegründung und Zusammenfassung zum Beratungsthema der Therapeutischen Apherese

Therapeutische Hämapherese sind bisher, bis auf die LDL-Elimination, nicht durch den Bundesausschuss für die vertragsärztliche Versorgung anerkannt. Die Überprüfung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Therapeutischen Hämapherese gemäß § 135 Abs. 1 SGB V beruht auf einem Antrag des AOK Bundesverbandes vom 13.09.2001. Das Beratungsthema wurde vom Bundesausschuss im Oktober 2001 veröffentlicht, um damit allen Interessierten, insbesondere wissenschaftlichen Gesellschaften, Ärzteverbänden und Patientengruppen Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Zur Methode: Die Apherese ist ein Verfahren der extrakorporalen Blutreinigung, bei dem das Blut in der Regel in seine zellulären und plasmatischen Komponenten (rote Blutzellen, weiße Blutzellen, Blutplättchen und Plasma) aufgetrennt wird und Komponenten bzw. Teile davon ggf. selektiv aus dem Blut entfernt werden. Die Begriffe Apherese und Hämapherese werden in der Literatur synonym verwandt. Zu unterscheiden sind verschiedene technische Verfahren (z.B. diverse Plasmaseparationsverfahren und Zytaphereseverfahren) und deren unterschiedliche therapeutische Zielsetzung.

Beratung im Ausschuss: Die Beratung wurde eingegrenzt auf die selektiven Apherese-Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung, insbesondere die Immunadsorption, sowie die Aphereseverfahren zur LDL-Apherese.

Die Beratung erfolgte indikationsbezogen unter Einbeziehung der insgesamt achtundzwanzig eingegangenen Stellungnahmen und einer umfassenden Recherche und Aufarbeitung wissenschaftlicher Veröffentlichungen

Indikationen: Aphereseverfahren wurden in den letzten Jahren zunehmend von der Medizingeräteindustrie und universitären Anwendergruppen für die unterschiedlichsten Indikationsbereiche beworben. Durch den Ausschuss wurden insbesondere folgende Indikationen überprüft, für die in den Stellungnahmen der Nutzen behauptet oder eine ambulante Anwendung angeregt wird:

- Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)
- Endokrine Orbitopathie
- Diabetische Retinopathie
- Uveales Effusionssyndrom
- Akutes Guillain-Barré-Syndrom
- Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis
- Myasthenia gravis
- Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- Antiphospholipid-Syndrom (APS)
- Rheumatoide Arthritis
- Hemmkörperhämophilie
- Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), thrombotisch-thrombopenische Purpura (TTP)
- Immun-thrombozytopenische Purpura (ITP)
- Glomerulonephritiden
- HLA-Sensibilisierung bei Nierentransplantation
- Idiopathische dilatative Kardiomyopathie

- Tinnitus und Hörsturz
- Diabetischer Fuß
- Bullöses Pemphigoid/Pemphigus Vulgaris

- LDL-Apherese bei schwerer familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
- LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein(a)-Erhöhung
- LDL-Apherese zur Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung
- LDL-Apherese zur Prävention und Therapie der Transplantatvaskulopathie

Folgende Anwendungsindikationen wurden in Stellungnahmen entweder nur in Indikationslisten oder Aufzählungen erwähnt, ohne dass wissenschaftliche Literatur hierzu benannt wurde oder mit der Literaturrecherche gefunden werden konnte, oder es kommen bei diesen Indikationen andere als die hier beratenen selektiven Apherese-Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung zur Anwendung:

- Polyzythämie
- Multiinfarkt-Demenz
- Polymyositis/Dermatomyositis
- Psychische Erkrankungen
- Sepsis
- Asthma bronchiale
- Sklerodermie
- Babesiose
- Leberversagen
- M. Raynaud
- Lambert Eaton Syndrom
- Multiples Myelom
- Verbrennungsschock
- Refsum Syndrom
- Schlaganfall
- Morbus Crohn
- Allergische Arteriitiden
- Multiple Sklerose
- Kryoglobulinämie
- Makroglobulinämie Waldenström

Ergebnis der Überprüfung gemäß § 135 Abs.1 SGB V zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

(1) Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der seit 1991 in der vertragsärztlichen Versorgung anerkannten LDL-Apherese bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und therapierefraktärer heterozygoter Ausprägung werden aufgrund der erneuten Überprüfung (unter bestimmtem Voraussetzungen) bestätigt.

Die von einigen universitären Anwendern propagierte Apherese bei benachbarten Anwendungsgebieten, wie z.B. bei isolierter Lp(a)-Erhöhung oder Transplantatvaskulopathie ist dagegen bisher nicht ausreichend wissenschaftlich belegt. Es handelt sich hier um experimentelle Anwendungen, die entsprechend der international akzeptierten Deklaration von Helsinki zum Schutz der Patienten ausschließlich in kon-

trollierten klinischen Studien durchgeführt werden sollten, um Nutzen und Risiken der Anwendung wissenschaftlich zu evaluieren.

Unter Berücksichtigung der Überprüfungsergebnisse und der seit der Anerkennung des Bundesausschusses 1991 erheblich verbesserten, wissenschaftlich gut belegten medikamentösen Therapie (z.B. Statine) wird die zulässige Indikation zur LDL-Apherese in den entsprechenden Richtlinien des Bundesausschusses konkretisiert.

(2) Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Immunapherese mittels Adsorbersäulen mit an Silikat gebundenem Staphylokokkenprotein-A wird anerkannt für Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine mindestens sechsmonatige Behandlung mit mindestens drei Basistherapeutica (eines davon Methothrexat) in adäquater Dosierung und darüber hinaus auf die Behandlung mit Biologika (TNF-alpha-Inhibitoren und/oder Interleukin-1-Inhibitoren) nicht angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation gegen diese Arzneimittel besteht.

(3) Für alle anderen o.g. Anwendungsindikationen hat die Überprüfung gemäß § 135 Abs.1 SGB V erbracht, dass der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der hier beratenen selektiven Apherese-Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung, insbesondere der Immunapherese, - auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden - nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht valide belegt ist, sodass eine Anerkennung für die vertragsärztliche Versorgung nicht ausgesprochen werden kann.

Fazit

Anzuerkennen für die vertragsärztliche Versorgung unter den in den Richtlinien konkretisierten Voraussetzungen ist die

1. LDL-Apherese bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie homozygoter oder mit therapierefraktärer heterozygoter Ausprägung
2. Immunapherese mittels Adsorbersäulen mit an Silikat gebundenem Staphylokokkenprotein-A für Patienten mit therapierefraktärer, aktiver rheumatoider Arthritis,

Für die genannten Krankheitsbilder stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standardtherapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen.

Aufgrund der Beratungsergebnisse beschließt der Bundesausschuss eine Neufassung der Richtlinien zur LDL-Apherese unter gleichzeitiger Aufnahme von Bestimmungen zur Durchführung der Immunapherese bei aktiver, therapierefraktärer rheumatoider Arthritis. (BUB-Richtlinien, Anlage A, Nr. 1, neu: „Richtlinien zur Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren“)

32.36. Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger

Nummer 123 – Seite 14 486

000 8.7.03

Amtlicher Teil · Bundesanzeiger

Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (BUB-Richtlinien)

[1134 A]

Vom 24. März 2003

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 24. März 2003 beschlossen, die BUB-Richtlinien in der Fassung vom 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 4602), zuletzt geändert am 28. Oktober 2002 (BAnz. S. 26 682), wie folgt zu ändern:

Nummer 1 „Ambulante Durchführung der LDL-Elimination als extrakorporales Hämotherapieverfahren“ der Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der BUB-Richtlinien in der Beschlussfassung vom 10. Dezember 1999, veröffentlicht im Bundesanzeiger am 21. März 2000, wird aufgehoben. Nummer 1 der Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der BUB-Richtlinien erhält folgende Fassung:

„1-
A-
mbulante Durchführung der Apherese als extrakorporales Hämotherapieverfahren

§ 1 Ziel und Inhalt

Diese Richtlinie regelt sowohl die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung als auch die Überprüfung und Genehmigung der Behandlungsindikation im Einzelfall.

Für die in § 3 genannten Krankheitsbilder stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i. d. R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, so dass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „Ultima Ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen.

§ 2 Genehmigung zur Durchführung und Abrechnung

Die Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ist erst nach Erteilung der Genehmigung durch die Kassenärztliche Vereinigung zulässig. Die Genehmigung ist zu erteilen, wenn der Arzt die in Abschnitt I (Dialyse) § 4 (fachliche Befähigung) der „Qualifikationsvoraussetzungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB V zur Ausführung und Abrechnung von Blutreinigungsverfahren“ festgelegten Anforderungen an die fachliche Befähigung erfüllt und nachweist.

§ 3 Indikationen

3.1 LDL-Apherese können nur durchgeführt werden bei Patienten

- mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung,
- mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risiko-Profil des Patienten stehen.

3.2 Immunapherese bei aktiver rheumatoider Arthritis können nur durchgeführt werden bei Patienten,

- die auf eine mindestens sechsmonatige Behandlung mit mindestens drei Basistherapeutika (eines davon Methotrexat) in adäquater Dosierung und darüber hinaus auf die Behandlung mit Biologika (TNF-alpha-Inhibitoren und/oder Interleukin-1-Inhibitoren) nicht angesprochen haben oder
- bei denen eine Kontraindikation gegen diese Arzneimittel besteht.

Ein Behandlungszyklus umfasst bis zu zwölf Immunapherese jeweils im wöchentlichen Abstand. Eine Wiederholung des Behandlungszyklus soll nur erfolgen, wenn mit dem ersten Zyklus ein relevanter klinischer Erfolg erreicht wurde (dokumentiert anhand validierter Aktivitäts-Scores, z. B. DAS-Score oder ACR-Score), und bedarf einer erneuten Genehmigung gemäß § 7.

3.3 Zur Indikationsstellung (auch im Wiederholungsfall) und im Behandlungsverlauf sind folgende Sachverhalte für jeden Einzelfall zu dokumentieren:

- Begründung der Indikation bzw. deren Fortdauern,
- relevante Laborparameter und deren Verlauf, bei rheumatoider Arthritis zusätzlich Verlauf validierter Aktivitätsscores,
- Therapiemaßnahmen unter Angabe insbesondere der eingesetzten Arzneimittel, ihrer Dosierungen und der jeweiligen Behandlungsdauer.

- unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die zu einer Änderung oder einem Absetzen der jeweiligen medikamentösen Therapie geführt haben, belegt durch UAW-Meldung an die Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft oder an das BfArM,
- ggf. Kontraindikationen gegen bestimmte Arzneimittel.

§ 4 Ergänzende ärztliche Beurteilung

Der Indikationsstellung zur LDL-Apherese hat eine ergänzende kardiologische bzw. angiologische und lipidologische Beurteilung des Patienten voranzugehen.

Der Indikationsstellung zur Apherese bei rheumatoider Arthritis hat eine ergänzende ärztliche Beurteilung des Patienten durch einen Internisten oder Orthopäden voranzugehen, der den Schwerpunkt „Rheumatologie“ führt.

Die ergänzende Beurteilung darf nicht durch den Arzt erfolgen, an den bei bestätigter Indikation zur Durchführung der Apherese überwiesen wird.

§ 5 Beratende Kommissionen der Kassenärztlichen Vereinigungen

Die Kassenärztlichen Vereinigungen richten zur Beratung der Indikationsstellungen zur Apherese fachkundige Kommissionen ein, an denen je Kommission insgesamt zwei von den Landesverbänden der Krankenkassen und den Verbänden der Ersatzkassen benannte fachkundige Ärzte des MDK beratend teilnehmen. Zur Prüfung durch die Kommission legt der indikationsstellende Arzt für jeden Einzelfall die vollständige Dokumentation gemäß § 3 Nr. 3.3, die ergänzende medizinische Beurteilung gemäß § 4 sowie eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten zur Übermittlung dieser personenbezogenen Angaben vor.

Bei der Beratung der Einzelfall-Indikation hat die Kommission der leistungspflichtigen Krankenkasse Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Über das Beratungsergebnis unterrichtet die Beratungskommission der Kassenärztlichen Vereinigung die leistungspflichtige Krankenkasse, die ihrerseits den Versicherten entsprechend informiert.

§ 6 Genehmigung der Apherese im Einzelfall

Die Durchführung und Abrechnung der Apherese im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ist in jedem Einzelfall erst dann zulässig, wenn die leistungspflichtige Krankenkasse dem Versicherten einen Leistungsbescheid erteilt hat.

§ 7 Dauer der Anwendung

Die Genehmigung zur Durchführung der LDL-Apherese im Einzelfall ist jeweils auf ein Jahr zu befristen. Bei Fortbestehen einer Behandlungsindikation gemäß § 3 Nr. 3.1 ist zugleich mit einer erneuten ergänzenden ärztlichen Beurteilung gemäß § 4 nach Ablauf eines Jahres eine erneute Beratung bei der Kommission der Kassenärztlichen Vereinigung einzuleiten. Die Fortführung der LDL-Apherese ist von einer erneuten Befürwortung der beratenden Kommission der Kassenärztlichen Vereinigung gemäß § 5 und einer erneuten Genehmigung der leistungspflichtigen Krankenkasse gemäß § 6 abhängig.

Die Genehmigung zur Durchführung der Apherese im Einzelfall bei rheumatoider Arthritis umfasst 12 Immunapherese. Bei Fortbestehen einer Behandlungsindikation gemäß § 3 Nr. 3.2 ist jede Wiederholung des Behandlungszyklus von einer erneuten Befürwortung der beratenden Kommission der Kassenärztlichen Vereinigung gemäß § 5 und einer erneuten Genehmigung der leistungspflichtigen Krankenkasse gemäß § 6 abhängig.

§ 8 Auswahl des Verfahrens

Die Auswahl des Verfahrens zur LDL-Apherese erfolgt für jeden Einzelfall in Abstimmung zwischen dem behandelnden Arzt und dem begutachtenden Arzt unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes. Es dürfen ausschließlich Verfahren angewandt werden, die eine Absenkung des jeweiligen LDL-Ausgangswertes um mindestens 60% je Therapiesitzung bei höchstens 6 Stunden Dauer erreichen.

Zur Apherese bei rheumatoider Arthritis darf nur die Immunapherese mittels Adsorbersäulen mit an Silikat gebundenem Staphylokokkenprotein-A verwendet werden.

Die vorstehenden Änderungen der Anlage A der BUB-Richtlinien treten am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Köln, den 24. März 2003

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende
Jung

32.37. Veröffentlichung des Beschlusses im Deutschen Ärzteblatt

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„JAW-News“ – International Intrakranielle Drucksteigerung durch Tetrazykline

Die AkdÄ möchte Sie im Folgenden über Publikationen und Meldungen aus dem internationalen Raum informieren und hofft, Ihnen damit nützliche Hinweise auch für den Praxisalltag geben zu können.

Auch wenn die Verordnungszahlen weiter rückläufig sind, zählt Doxycyclin – sicher auch aufgrund der vergleichsweise günstigen Preisbildung durch zahlreiche Generika – immer noch zu den mit am häufigsten verordneten Antibiotika. Zudem wird es zur Prophylaxe der Malaria eingesetzt (1). Minocyclin wird vorwiegend zur Behandlung der Akne vulgaris verwendet.

Zwei 19 bzw. 21 Jahre alte Frauen erhielten zur Malaria-Prophylaxe über drei Wochen bzw. vier Monate 100 mg Doxycyclin pro Tag. Beide klagten danach über Kopfschmerzen, Erbrechen und verschwommenes Sehen. Computer- bzw. kernspintomographische Untersuchungen blieben ohne Befund. Dagegen wurde bei einer Lumbalpunktion in beiden Fällen ein erhöhter Hirndruck von 525 mm Hg bzw. >400 mm Hg (Normalwert: 150–250 mm Hg) diagnostiziert. Die subjektiven Sehstörungen wurden bei beiden Patientinnen durch die ophthalmoskopischen Befunde eines Papillenödems mit Blutungen und Cottonwool-Herden belegt. Nach Absetzen des Doxycyclins, Lumbalpunktion und einer Therapie mit Acetazolamid bildeten sich die Papillenödeme zurück. Bei einer Patientin blieben allerdings eine Gesichtsfeld-einengung, eine Farbsehschwäche und ein 70-prozentiger Sehverlust bestehen (2).

In einem weiteren Fall trat bei einer 16-jährigen Schülerin, die wegen einer Akne mit Minocyclin behandelt wurde, ebenfalls eine intrakranielle Drucksteigerung auf, die sich durch heftige Kopfschmerzen und verschwommenes Sehen bemerkbar machte. Die neuroradiologischen Untersuchungen waren unauffällig. Die Zellzahl im Liquorpunktat entsprach der Norm, der Liquordruck war jedoch deutlich erhöht (3).

Von der primären idiopathischen intrakraniellen Druckerhöhung, die vorwiegend Übergewichtige Frauen zwischen 30 und 50 Jahren betrifft, lässt sich eine

sekundäre Form als Folge einer unerwünschten Arzneimittelwirkung unterscheiden. Insbesondere Tetrazykline, Glucocorticoide und Amiodaron, aber auch eine Reihe anderer Wirkstoffe kommen dafür als Auslöser infrage.

Im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ; Stand: 24. 4. 2003) liegen zu Doxycyclin insgesamt 521 Meldungen vor, davon drei Fälle einer intrakraniellen Drucksteigerung. Für Minocyclin wurde in 11 Fällen über einen intrakraniellen Hochdruck berichtet bei einer Gesamtberichtsanzahl von 249. Möglicherweise lassen sich die nach Minocyclin offenbar häufiger berichteten intrakraniellen Druckerhöhungen mit der im Vergleich zu Doxycyclin lipophileren Molekülstruktur erklären, die mit einer höheren Liquorgängigkeit verbunden ist. In den Fachinformationen für Doxycyclin- und

Minocyclin-Präparate weisen die Hersteller auf intrakranielle Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri) als sehr seltene Nebenwirkung hin.

Patienten, die zum Beispiel zur Malaria-Prophylaxe oder wegen einer Akne vulgaris über längere Zeit mit Doxycyclin oder Minocyclin behandelt werden, sollten auf mögliche Zeichen einer intrakraniellen Druckerhöhung wie Kopfschmerzen, Erbrechen und Sehstörungen hingewiesen werden, um durch rechtzeitiges Absetzen und Einleiten einer Therapie bleibende Schäden zu vermeiden.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle!) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen unter der AkdÄ-Internetpräsenz www.akdae.de abrufen.

Literatur

1. Höffler D: Doxycyclin zur Malaria-Prophylaxe. *Arznei-Verordnung in der Praxis* 1998; 2: 20.
2. Lochhead J, Elston JS: Doxycycline induced intracranial hypertension. *BMJ* 2003; 326: 641–642.
3. Ang ER, Zimmerman JC, Malkin E: Pseudotumor cerebri secondary to minocycline intake. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15: 229–233.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Straße 233–237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 28, Fax: -539, E-Mail: info@akdae.de □

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

Mitteilungen

Zum Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vom 24. 3. 2003 zu den therapeutischen Apheresen

Therapeutische Hämapheresen sind bisher, bis auf die LDL-Elimination, nicht durch den Bundesausschuss für die vertragsärztliche Versorgung anerkannt. Die Überprüfung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der therapeutischen Hämapheresen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V beruht auf einem Antrag des AOK-Bundesverbandes vom 13. 9. 2001. Das Beratungsthema wurde vom Bundesausschuss im Oktober 2001 veröffentlicht, um damit allen Interessierten, insbesondere wissenschaftlichen Gesellschaften, Ärztenverbänden und Patientengruppen Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die Apherese ist ein Verfahren der extrakorporalen Blutreinigung, bei dem das Blut in der Regel in seine zellulären und plasmatischen Komponenten (rote Blutzellen, weiße Blutzellen, Blutplättchen und Plasma) aufgetrennt wird und Komponenten bzw. Teile davon ggf. selektiv aus dem Blut entfernt werden. Die Begriffe Apherese und Hämapherese werden in der Literatur synonym verwendet. Zu unterscheiden sind verschiedene technische Verfahren (z. B. diverse Plasmaseparationsverfahren und Zytaphereseverfahren) und deren unterschiedliche therapeutische Zielsetzung. ▷

Die Beratung wurde eingegrenzt auf die selektiven Apherese-Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung, insbesondere die Immunadsorption, sowie die Aphereseverfahren zur LDL-Apherese.

Die Beratung erfolgte indikationsbezogen unter Einbeziehung der eingegangenen Stellungnahmen und einer umfassenden Recherche und Aufarbeitung wissenschaftlicher Veröffentlichungen.

Aphereseverfahren wurden in den letzten Jahren zunehmend von der Medizingeräteindustrie und universitären Anwendergruppen für die unterschiedlichsten Indikationsbereiche beworben. Durch den Ausschuss wurden insbesondere folgende Indikationen überprüft, für die in den Stellungnahmen der Nutzen behauptet oder eine ambulante Anwendung angeregt wird:

- Altersabhängige Makuladegeneration
- Endokrine Orbitopathie
- Diabetische Retinopathie
- Uveales Effusionssyndrom
- Akutes Guillain-Barré-Syndrom
- Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis
- Myasthenia gravis
- Systemischer Lupus erythematoses
- Antiphospholipid-Syndrom
- Rheumatoide Arthritis
- Hemmkörperhämophilie
- Hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombopenische Purpura
- Immun-thrombozytopenische Purpura
- Glomerulonephritiden
- HLA-Sensibilisierung bei Nierentransplantation
- Idiopathische dilatative Kardiomyopathie
- Tinnitus und Hörsturz
- Diabetischer Fuß
- Bullöses Pemphigoid/Pemphigus Vulgaris
- LDL-Apherese bei schwerer familiärer Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung und anderen schweren therapierefraktären Hypercholesterinämien
- LDL-Apherese bei schwerer isolierter Lipoprotein(a)-Erhöhung
- LDL-Apherese zur Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung
- LDL-Apherese zur Prävention und Therapie der Transplantatvaskulopathie.

**Ergebnis der Überprüfung
gem. § 135 Abs. 1 SGB V**

(1) Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der seit 1991 in der vertragsärztlichen Versorgung anerkannten LDL-Apherese bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie ho-

mozygoter und therapierefraktärer heterozygoter Ausprägung werden aufgrund der erneuten Überprüfung (unter bestimmtem Voraussetzungen) bestätigt.

Unter Berücksichtigung der Überprüfungsergebnisse und der seit der Anerkennung des Bundesausschusses 1991 erheblich verbesserten, wissenschaftlich gut belegten medikamentösen Therapie (z. B. Statine) wird die zulässige Indikation zur LDL-Apherese in den entsprechenden Richtlinien des Bundesausschusses konkretisiert.

Die von einigen universitären Anwendern propagierte Apherese bei benachbarten Anwendungsgebieten, wie z. B. bei isolierter Lp(a)-Erhöhung oder Transplantatvaskulopathie ist dagegen bisher nicht ausreichend wissenschaftlich belegt. Es handelt sich hier um experimentelle Anwendungen, die entsprechend der international akzeptierten Deklaration von Helsinki zum Schutz der Patienten ausschließlich in kontrollierten klinischen Studien durchgeführt werden

sollten, um Nutzen und Risiken der Anwendung wissenschaftlich zu evaluieren.

(2) Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Immunapherese mittels Adsorbersäulen mit an Silikat gebundenem Staphylokokkenprotein-A wird anerkannt für Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine mindestens sechsmonatige Behandlung mit mindestens drei Basistherapeutica (eines davon Methothrexat) in adäquater Dosierung und darüber hinaus auf die Behandlung mit Biologika (TNF-alpha-Inhibitoren und/oder Interleukin-1-Inhibitoren) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation gegen diese Arzneimittel besteht.

Für die unter (1) und (2) genannten Krankheitsbilder stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i. d. R. hochwirksame medikamentöse Standardtherapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen.

**10. Fortbildungsseminar der Bundesärztekammer 2003
Kompaktkurs**

Arzt im Rettungsdienst

Themenblöcke A bis D

**Interdisziplinärer 80-Stunden-Kurs
zur Erlangung für den Fachkundenachweis Rettungsdienst**

6. bis 13. September 2003

in Würzburg, Fachhochschule, Münzstraße 12

Leitung: Prof. Dr. Peter Sefrin, Klinik für Anästhesiologie der Universität Würzburg

Voraussetzungen zur Teilnahme: Bei Kursbeginn muss eine mindestens einjährige klinische Tätigkeit in einem Akutkrankenhaus nachgewiesen werden können. Die Teilnahme steht approbierten Ärztinnen und Ärzten sowie mit einer Erlaubnis zur vorübergehenden Ausübung des Arztberufes und Ärztinnen und Ärzten im Praktikum offen. Im Anschluss an das jeweilige Tagesprogramm finden **Fallsimulationen am Computer** statt. Die Teilnahme ist erforderlich. Gemäß Voraussetzungen zur Erlangung der Fachkunde „Rettungsdienst“ sind **Thoraxdrainagen** nachzuweisen; sie sind Bestandteil des Kurses.

Teilnahmegebühren: **520 Euro, 385 Euro ermäßigt** für Ärztinnen und Ärzte im Praktikum und im Erziehungsurlaub und arbeitslose Ärztinnen und Ärzte.

Anforderung des Programmes einschließlich Anmeldeunterlagen: Bundesärztekammer, Dezernat Fortbildung und Gesundheitsförderung, „Kompaktkurs AiR 2002“, Postfach 41 02 20, 50862 Köln, Fax: 02 21/40 04-3 88, E-Mail: cme@baek.de. **Telefonische Auskunft:** 02 21/40 04-4 16 (Monika Kaumanns) □

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

(3) Für alle anderen überprüften Anwendungsindikationen hat die Überprüfung gemäß § 135 Abs.1 SGB V erbracht, dass der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der hier beratenen selektiven Apherese-Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung, insbesondere der Immunapherese – auch im Vergleich zu bereits zulasten der Krankenkassen erbrachten Methoden –, nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht valide belegt ist, sodass eine Anerkennung für die vertragsärztliche Versorgung nicht ausgesprochen werden kann.

Beschlussfassung und Inkraftsetzung

Die Beratungen des Bundesausschusses konnten am 24. 3. 2003 abgeschlossen werden. Der Bundesausschuss beschloss eine Neuformulierung der bisher gültigen Richtlinien zur LDL-Apherese unter gleichzeitiger Aufnahme von Bestim-

mungen zu Durchführung der Immunapherese bei aktiver, therapierefraktärer rheumatoider Arthritis (BUB-Richtlinien, Anlage A, Nr. 1, „Richtlinien zur Durchführung der Apherese als extrakorporales Hämotherapieverfahren“). Der vom Bundesministerium für Gesundheit nicht beanstandete Beschluss wurde am 8. Juli im Bundesanzeiger bekannt gemacht und ist damit am folgenden Kalendertag in Kraft getreten.

Die neu beschlossenen Richtlinien zu den Apherese sind im Folgenden abgedruckt.

Ablauf und Inhalt seiner Beratungen, einschließlich einer Darstellung der ausgewerteten Literatur sowie der Stellungnahmen, hat der Bundesausschuss in einem umfassenden Abschlussbericht zusammengefasst, der zur Veröffentlichung im Internet freigegeben wurde und beispielsweise über die Informationsseite www.kbv.de/hta eingesehen werden kann.

Ansprechpartner bei der KBV: Dr. Rheinberger, Dezernat 1 □

Für die in § 3 genannten Krankheitsbilder stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i. d. R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apherese nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen.

§ 2

Genehmigung zur Durchführung und Abrechnung

Die Durchführung und Abrechnung von Apherese im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ist erst nach Erteilung der Genehmigung durch die Kassenärztliche Vereinigung zulässig. Die Genehmigung ist zu erteilen, wenn der Arzt die in Abs. I (Dialyse) § 4 (fachliche Befähigung) der „Qualifikationsvoraussetzungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB V zur Ausführung und Abrechnung von Blutreinigungsverfahren“ festgelegten Anforderungen an die fachliche Befähigung erfüllt und nachweist.

§ 3

Indikationen

3.1 LDL-Apherese können nur durchgeführt werden bei Patienten

- mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung,
- mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risiko-profil des Patienten stehen.

3.2 Immunapherese bei aktiver rheumatoider Arthritis können nur durchgeführt werden bei Patienten

- die auf eine mindestens sechsmonatige Behandlung mit mindestens drei Basistherapeutika (eines davon Methotrexat) in adäquater Dosierung und darüber hinaus auf die Behandlung mit Biologika (TNF-alpha-Inhibitoren und/oder Interleukin-1-Inhibitoren) nicht angesprochen haben
- oder bei denen eine Kontraindikation gegen diese Arzneimittel besteht.

Ein Behandlungszyklus umfasst bis zu zwölf Immunapherese, jeweils im wöchentlichen Abstand. Eine Wiederholung des Behandlungszyklus soll nur erfolgen, wenn mit dem ersten Zyklus ein relevanter klinischer Erfolg erreicht wurde (dokumentiert anhand validierter Aktivitäts-Scores, z. B. DAS-Score oder ACR-Score), und bedarf einer erneuten Genehmigung gem. § 7. ▷

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

Bekanntmachungen

Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen

über eine Änderung der Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (BUB-Richtlinien)

vom 24. März 2003

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 24. März 2003 beschlossen, die Anlage A der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) in der Fassung vom 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 4 602), zuletzt geändert am 28. Oktober 2002 (BAnz. Nr. 242, S. 26 682) wie folgt zu ändern:

Nummer 1 „Ambulante Durchführung der LDL-Elimination als extrakorporales Hämotherapieverfahren“ der Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der BUB-Richtlinien in der Beschlussfassung vom 10. Dezember 1999, veröffentlicht im Bundesanzeiger am 21. 3. 2000, wird aufgehoben.

Nummer 1 der Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der BUB-Richtlinien erhält folgende Fassung:

1. Ambulante Durchführung der Apherese als extrakorporales Hämotherapieverfahren

§ 1

Ziel und Inhalt

Diese Richtlinie regelt sowohl die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apherese im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung als auch die Überprüfung und Genehmigung der Behandlungsindikation im Einzelfall.

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

3.3 Zur Indikationsstellung (auch im Wiederholungsfall) und im Behandlungsverlauf sind folgende Sachverhalte für jeden Einzelfall zu dokumentieren:

- Begründung der Indikation bzw. deren Fortdauern
- relevante Laborparameter und deren Verlauf, bei rheumatoider Arthritis zusätzlich Verlauf validierter Aktivitäts-scores
- Therapiemaßnahmen unter Angabe insbesondere der eingesetzten Arzneimittel, ihrer Dosierungen und der jeweiligen Behandlungsdauer
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die zu einer Änderung oder einem Absetzen der jeweiligen medikamentösen Therapie geführt haben, belegt durch UAW-Meldung an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft oder an das BfArM
- ggf. Kontraindikationen gegen bestimmte Arzneimittel.

**§ 4
Ergänzende ärztliche Beurteilung**

Der Indikationsstellung zur LDL-Apherese hat eine ergänzende kardiologische bzw. angiologische und lipidologische Beurteilung des Patienten voranzugehen.

Der Indikationsstellung zur Apherese bei rheumatoider Arthritis hat eine ergänzende ärztliche Beurteilung des Patienten durch einen Internisten oder Orthopäden voranzugehen, der den Schwerpunkt „Rheumatologie“ führt.

Die ergänzende Beurteilung darf nicht durch den Arzt erfolgen, an den bei bestätigter Indikation zur Durchführung der Apherese überwiesen wird.

**§ 5
Beratende Kommissionen der
Kassenärztlichen Vereinigungen**

Die Kassenärztlichen Vereinigungen richten zur Beratung der Indikationsstellungen zur Apherese fachkundige Kommissionen ein, an denen je Kommission insgesamt zwei von den Landesverbänden der Krankenkassen und den Verbänden der Ersatzkassen benannte fachkundige Ärzte des MDK beratend teilnehmen. Zur Prüfung durch die Kommission legt der indikationsstellende Arzt für jeden Einzelfall die vollständige Dokumentation gem. § 3.3., die ergänzende medizinische Beurteilung gemäß § 4 sowie eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten zur Übermittlung dieser personenbezogenen Angaben vor.

Bei der Beratung der Einzelfall-Indikation hat die Kommission der leistungs-

pflichtigen Krankenkasse Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Über das Beratungs-Ergebnis unterrichtet die Beratungs-Kommission der Kassenärztlichen Vereinigung die leistungspflichtige Krankenkasse, die ihrerseits den Versicherten entsprechend informiert.

**§ 6
Genehmigung der Apherese
im Einzelfall**

Die Durchführung und Abrechnung der Apherese im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ist in jedem Einzelfall erst dann zulässig, wenn die leistungspflichtige Krankenkasse dem Versicherten einen Leistungsbescheid erteilt hat.

**§ 7
Dauer der Anwendung**

Die Genehmigung zur Durchführung der LDL-Apherese im Einzelfall ist jeweils auf ein Jahr zu befristen. Bei Fortbestehen einer Behandlungsindikation gemäß § 3.1 ist zugleich mit einer erneuten, ergänzenden ärztlichen Beurteilung gemäß § 4 nach Ablauf eines Jahres eine erneute Beratung bei der Kommission der Kassenärztlichen Vereinigung einzuleiten. Die Fortführung der LDL-Apherese ist von einer erneuten Befürwortung der beratenden Kommission der KV gem. § 5 und einer erneuten Genehmigung der leistungspflichtigen Krankenkasse gem. § 6 abhängig.

Die Genehmigung zur Durchführung der Apherese im Einzelfall bei rheumatoider Arthritis umfasst 12 Immunapheresen.

Bei Fortbestehen einer Behandlungsindikation gemäß § 3.2 ist jede Wiederholung des Behandlungszyklus von einer erneuten Befürwortung der beratenden Kommission der KV gem. § 5 und einer erneuten Genehmigung der leistungspflichtigen Krankenkasse gem. § 6 abhängig.

**§ 8
Auswahl des Verfahrens**

Die Auswahl des Verfahrens zur LDL-Apherese erfolgt für jeden Einzelfall in Abstimmung zwischen dem behandelnden Arzt und dem begutachtenden Arzt unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes. Es dürfen ausschließlich Verfahren angewandt werden, die eine Absenkung des jeweiligen LDL-Ausgangswertes um mindestens 60 Prozent je Therapiesitzung bei höchstens 6 Stunden Dauer erreichen.

Zur Apherese bei rheumatoider Arthritis darf nur die Immunapherese mittels Adsorbersäulen mit an Silikat gebundenem Staphylokokkenprotein-A verwendet werden.

Die vorstehenden Änderungen der Anlage A der BUB-Richtlinien treten am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 24. März 2003

Bundesausschuss der Ärzte
und Krankenkassen

Der Vorsitzende
Jung

□

**Curriculum
Suchtmedizinische Grundversorgung**

Kursweiterbildung (50 Stunden)

1. Auflage

Texte und Materialien der Bundesärztekammer zur Fort- und Weiterbildung

Herausgeber: Bundesärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern

Schutzgebühr: 6,20 Euro je Exemplar

Ihre Bestellung senden Sie bitte an: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Formularverlag und Praxisorganisationsdienst, Dieselstraße 2, 50859 Köln, Fax: 0 22 34/70 11-4 70.

Lieferung gegen Rechnung

Bei inhaltlichen Fragen wenden Sie sich bitte an: Bundesärztekammer, Dezernat I, Herbert-Lewin-Straße 1, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-4 15 (Margret Del Bove), Fax: 02 21/40 04-3 88.

□