

LDL-aféresis en la hipercolesterolemia familiar

LDL-aféresis in familial hypercholesterolemia

Díaz Díaz JL¹, Argüeso Armesto R², Pose Reino A³, Fernández Álvarez O⁴, De Toro Santos JM⁴, Suárez Tembra M⁵ y Rodríguez González A⁶ por el Grupo de Riesgo Vascular de la Sociedad Gallega de Medicina Interna.

¹Medicina Interna. CHUAC. ²Sección Endocrinología. Medicina Interna. CH Xeral-Calde. Lugo. ³Medicina Interna. CHUS.

⁴Medicina Interna. CHOU. ⁵Medicina Interna. H. San Rafael. A Coruña. ⁶Medicina Interna. CHUVI

Resumen

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es un trastorno hereditario del metabolismo lipídico -herencia autosómica codominante- debido a mutaciones en el gen de la proteína-receptor de partículas lipoprotéicas de baja densidad (LDL) y que se caracteriza por la presencia de hipercolesterolemia desde edades tempranas de la vida (cLDL al doble o triple de la población general) y elevada incidencia de enfermedad cardiovascular frecuentemente precoz.

En algunas formas de HF heterocigota (prevalencia 1/500 habitantes) y en homocigotos (1/1000.000 habitantes) el escenario es todavía más preocupante, con aparición de cardiopatía isquémica y degeneración valvular aórtica en la 1ª-2ª década de la vida.

El tratamiento precoz e intensivo de estos pacientes con terapia hipolipemiente a menudo combinada es de obligado cumplimiento aunque de eficacia parcial. La LDL-aféresis o el trasplante hepático constituyen medidas extraordinarias, con la esperanza de que la terapia génica pueda aportar soluciones en el futuro.

Mientras tanto, y después de 3 décadas de uso, la LDL-aféresis ha demostrado ser eficaz y segura como hipolipemiente, con beneficios inequívocos en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

Palabras clave: LDL aféresis, hipercolesterolemia familiar

Abstract

Familial hypercholesterolemia (FH) is an inherited disorder of lipid metabolism, an autosomal dominant disease, caused by a multitude of Low Density Lipoproteins receptor (LDLR) gene mutations, characterized by high levels of LDL cholesterol levels beginning at birth (double those of the general population) and incidence of cardiovascular disease, often premature.

In some heterozygous FH (prevalence 1/500) and homozygous (1/1000000) coronary heart disease and degenerative aortic valve disease appear in the first or second decade of life.

In those cases, early and intensive lipid lowering treatment often combined is mandatory, although partially effective. LDL-apheresis or hepatic transplant are additional strategies while expecting gene therapy.

After three decades of use, LDL-apheresis has shown to be effective and security as hypolipemic treatment reducing cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: LDL apheresis, familial hypercholesterolemia

1. Hipercolesterolemia familiar (HF)

Es un trastorno del metabolismo lipoproteico, descrito por primera vez en 1920¹ que se transmite con herencia autosómica codominante y afecta por tanto al 50% de la descendencia, sin diferencias por sexo. El defecto consiste en una mutación del gen que codifica la proteína receptor de la LDL² en el cromosoma 19p 13.2, habiéndose descrito unas 1050 mutaciones distintas hasta la fecha en todo el mundo³, unas 185 de ellas identificadas en territorio español (<http://www.cholesterolfamiliar.com>) Su distribución es universal con una prevalencia en la mayoría de los países de 1/500 individuos para la forma heterocigota y 1/1.000.000 para la homocigota⁴.

El rasgo clínico característico y patognomónico aunque poco frecuente⁵ es la presencia de xantomas tendinosos y cutáneos¹. Pueden aparecer además xantelasmas y arco

corneal, aunque inespecíficos. Los pacientes con HF tienen valores de LDL colesterol el doble-triple de los observados en población general, oscilando entre 190 y 400mg/dL; los triglicéridos se sitúan generalmente en valores normales aunque en algunos casos podrían estar elevados⁶.

No hay unos criterios clínicos inequívocos para el diagnóstico de HF, aunque los más difundidos son los criterios MEDPED holandeses⁸. El diagnóstico de HF en un sujeto obliga al despistaje de hipercolesterolemia en familiares de primer y segundo grado⁶⁻⁹. El diagnóstico definitivo se aproxima al binomio defecto genético-alteración funcional, es decir, mutación conocida o nueva e hipercolesterolemia.

La historia natural de la HF está íntimamente ligada al desarrollo de enfermedad cardiovascular:

- La principal causa de muerte en estos pacientes es la cardiopatía isquémica¹⁰.

- El 50% de las mujeres y 85% de los varones no tratados sufrirá un evento coronario antes de los 65 años¹¹⁻¹⁵. En pacientes homocigotos este puede aparecer en la 2ª década de la vida, a la vez que se desarrolla de forma progresiva estenosis aórtica.
- En algunos países se le ha responsabilizado del 10% de los casos de coronariopatía precoz¹⁶.
- El valor y extensión de los restantes factores de riesgo cardiovascular clásicos no es comparable al de la población general^{6,17}.

Por todo ello, no es de extrañar que las escalas de valoración de riesgo cardiovascular no permitan hacer predicciones en esta población y que las guías de práctica clínica no

respondan a sus peculiaridades⁷, habiendo sido necesario el desarrollo de un abordaje específico⁶.

El uso de hipolipemiantes, en especial estatinas, en sujetos con poblaciones HFh se ha asociado con una mejora del pronóstico cardiovascular sin modificar la mortalidad no cardiovascular¹⁸. Sin embargo, a pesar de la farmacoterapia hipolipemiente disponible cierto es que en muchos casos no se alcanzan los objetivos terapéuticos, especialmente en prevención secundaria y/o sujetos con formas homocigotas, mientras la enfermedad cardiovascular recurre o es causa de fallecimiento. A la espera de una solución futura que puede pasar por la terapia génica, la LDL-aféresis supone una alternativa eficaz y segura en algunos de estos pacientes.

2. LDL-aféresis en la hipercolesterolemia familiar

Generalidades:

La aféresis fue desarrollada en 1914¹⁹, pero no ganó aceptación en el campo médico hasta la 2ª Guerra Mundial, en virtud de las demandas de plasma. Existen dos grandes dispositivos para aféresis: la centrifugación –grosera y no selectiva- y la aféresis por membrana, ésta última de mayor selectividad, desarrollada en 1978²⁰ y que utiliza para la separación plasmocelular métodos como la filtración, adsorción o precipitación.

La LDL-aféresis es un procedimiento por el que se persigue la depuración extracorpórea de lipoproteínas aterogénicas. Su primera aplicación exitosa en el tratamiento de la HF data de 1967²¹. En la siguiente década, mediante técnicas pioneras, se pudo demostrar que el recambio plasmático en sujetos con HF mejoraba la angina²² hacía regresar los xantomas tendinosos y estabilizaba las lesiones aortocoronarias²³. Su introducción formal en práctica clínica data de 1981.

Actualmente contamos con cinco sistemas para LDL-aféresis semiselectiva (aféresis por membrana) comercializados. Como características generales diremos que todos pueden realizarse con un frecuencia semanal, quincenal o mayor dependiendo del contexto clínico, mediante acceso vascular periférico (16-18 G), con una tasa de flujo de unos 40-100 mL/minuto lo que permite un recambio de 2.000 a 10.000 mL de plasma por sesión (sólo 300-600 mL de plasma extracorpóreo a la vez) en un tiempo de 1.5 a 3 horas. Se precisa anticoagulación con heparina en bolo (2.000-4.000 U) seguido de una perfusión (1.500 UI/h),

excepto el sistema DALI que usa una solución de citrato para anticoagulación, tras el bolo de heparina inicial.

- Filtración diferencial por membrana: desarrollada en 1980²⁴, ha sido recientemente mejorada con la adición de nuevos filtros que permiten una menor pérdida inespecífica de proteínas.
- Inmunoadsorción (IA): que data de 1981²⁵ pero que también ha sufrido modificaciones con la adición de sistemas para inmunoadsorción de Lp(a) y fibrinógeno.
- Precipitación extracorpórea de LDL inducida por heparina (HELP): introducida en 1983²⁶. Tiene una versión moderna que no precisa de diálisis y que por tanto acorta y simplifica el proceso.
- Adsorción de LDL mediante dextrano sulfato (DSA): desarrollada en 1987²⁷.
- Hemoperfusión: adsorción directa de lipoproteínas (DALI): diseñado en 1993 es el más moderno de todos los sistemas, el único que no precisa de separación plasma-células²⁸ y el más rápido⁵³.

Beneficios

La utilización de LDL-aféresis en pacientes con dislipemias severas, habitualmente HF homocigota, ha demostrado beneficios en todo el continuum vascular, es decir controlando el factor de riesgo lipídico, estabilizando las lesiones ateroscleróticas o favoreciendo su regresión y, reduciendo la tasa de eventos cardiovasculares. Ha demostrado eficacia como hipolipemiente, consistente y sin claras diferencias entre los distintos procedimientos expuestos.

- Con una sola sesión se consigue una reducción de LDLc de entre el 40-80%²⁷⁻³⁵, dependiendo del perfil lipídico

basal y volumen de plasma tratado, volviendo a valores presesión en el plazo de una a dos semanas³⁶. Este efecto puede mejorar hasta un 20-40% si se asocia tratamiento continuado con estatinas, incluso en homocigotos³⁷⁻³⁸.

- El beneficio es también cualitativo pues se ha demostrado que el procedimiento reduce la concentración de LDL oxidadas y revierte el fenotipo B de LDL pequeñas y densas a LDL grandes, elementos ambos de alto poder aterogénico³⁹⁻⁴⁰.
- Además, los triglicéridos caen de forma aguda un 20-60%⁴¹, tendiendo a recuperarse tras 24 horas. Igualmente se reducen Lp(a) hasta un 50%⁴² y, apoE y apoC III entre un 40-50%⁴³
- Por otro lado, es de reseñar una disminución breve de HDLc (5-40%)²⁷⁻³¹ menos acusada para su apolipoproteína A-I⁴⁴⁻⁴⁵ y que parece tratarse de partículas HDLc poco "funcionales", de escaso valor antiaterogénico.

Eficacia en el control de la aterosclerosis demostrada en diversos ensayos durante la época de los 90's en los que el programa de LDL-aféresis en sujetos con HF era capaz de minimizar la progresión o incluso promover la regresión de la coronariopatía aterosclerótica⁴⁶⁻⁵¹.

No menos exitosa ha sido la demostración en el estudio Hokuriko⁵² de que la LDL-aféresis sostenida y asociada a farmacoterapia hipolipemiente en sujetos con HF heterocigota era capaz de disminuir un 72% el riesgo de morbimortalidad cardiovascular a 6 años respecto a sujetos tratados sólo con fármacos, con un espectacular NNT de 4 para prevenir un evento. Otro ensayo demostró también una reducción relativa de eventos en un 45%²⁰.

Indicaciones y uso

La FDA (PMA P910018 y P940016) recomienda la LDL-aféresis en pacientes tratados con hipolipemiantes y en situación de:

- HF homocigotos con LDLc \geq 500 mg/dL.
- HF Heterocigotos no respondedores a terapia convencional -incluye dos agentes hipolipemiantes de distinta clase a la máxima dosis tolerada- durante al menos 6 meses con :
 - LDLc > 300 mg/dL
 - LDLc > 200 mg/dL
 - y antecedentes de enfermedad coronaria

Si hay indicación, se recomienda iniciarlo antes de los 10 años de edad. La utilización de sistemas modernos como el DALI permite obviar la necesidad de fístula arteriovenosa para su realización.

Tolerancia y seguridad

Aunque no se recomienda de forma rutinaria, es un procedimiento también eficaz y seguro en embarazadas⁵⁴

La hipotensión durante el procedimiento es el efecto adverso más frecuente (< 2%) siendo otros (dolor torácico, arritmia, hemólisis, rubor...) de menor incidencia (< 1%)

Por riesgo de reacción anafiláctica, los pacientes no deben recibir tratamiento con IECAs. El procedimiento se halla además contraindicado en quienes no pueden recibir heparina, salvo utilización de DALI o sistemas DSA adaptados.

Miembros del Grupo de Riesgo Vascular de la Sociedad Gallega de Medicina Interna:

Álvarez Vicente, Juan Carlos, Bal Alvarado, Mercedes, Bustillo Jurado, María, Calvo Gómez, Carlos, Cañadilla Moraleda, José Rafael, Castro Mao, Miguel Ángel, Castro Paredes, Begoña, Del Álamo Alonso, Alberto J, Díaz Peromingo, José Antonio, Domínguez Sardiña, Manuel, Fernández González, Alberto, González Paradelo, Concepción, Gordo Fraile, Pedro, Grandes Ibáñez, Jesús, Hermida Ameijeiras, Álvaro, Jove Castelo, María Jesús, Lado Lado Francisco Luis, Lamas Domínguez, Pablo, Lloveres Insua, Jorge, López Mouriño, Víctor Manuel, López Pérez, José Manuel, López Rodríguez, Isidro, Maestro Saavedra, Javier, Mallo González, Nieves, Moliner De La Puente, José Ramón, Monte Secades, Rafael, Montes Santiago, Julio, Názara Otero, Carlos Alberto, Núñez Fernández, Manuel Jesús, Pazo Núñez, María, Pedreira Penedo, Antonio, Pena Seijo, Marta, Pérez Álvarez, Roberto, Pía Iglesias, Gonzalo, Pita Fernández, María Isabel, Porritt Lueiro, María Begoña, Puerta Louro, Rubén Baldomero, Regueiro Moreira, Ana María, Ríos Rey, M^a Teresa, Rivera Gallego, Alberto José, Rodríguez Cordero, Marta, Rodríguez Fernández, José Benito, Sesma Sánchez, Pascual, Suárez Dono, Francisco Javier, Telletxea Díaz, Juan Ignacio.

Bibliografía

1. F.S. Burns, A contribution to the study of the etiology of xanthomata, Arch Derm Syph 2 (1920), pp. 415-429
2. J.L. Goldstein and M.S. Brown, Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of cholesterol, Proc Nat Acad Sci USA 70 (1973), pp. 2804-2808.
3. Leigh SE, et al. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. Ann Hum Genet. 2008 Jul;72(Pt 4):485-98
4. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolaemia. En: Scriver CT, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw Hill 1995; p. 1981-2030.
5. C.A. Graham, E. McLean and A.J.M. Ward et al., Mutation screening and genotype:phenotype correlations in familial hypercholesterolaemia, Atherosclerosis 147 (1999), pp. 309-316
6. Civeira F; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2004 Mar;173(1):55-68.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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 May 16;285(19):2486-97
8. Defesche J. Familial hypercholesterolemia. In: Betteridge J, editor. Lipids and vascular disease, vol. 6. London: Martin Dunitz; 2000. p. 65-76.
9. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries E, Neil AW. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolemia. BMJ 2002;324: 1303-8.
10. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R, Hokuriku FH, CHD Study Group. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Circulation 1989;79:225-32.
11. GagneC, Moorjani S, Brun D, Toussaint M, Lupien PJ. Heterozygous familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis 1979;34:13-24.

12. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991 Oct 12;303(6807):893-6.
13. Hirobe K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, et al. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1982;44:201-10.
14. 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;11:290-7.
15. Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, La Cruz JJ, Pocovi M, et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Description of 819 non related cases. *Med Clin (Barc)* 2002;118:487-92.
16. Schuster H. High risk/high priority: familial hypercholesterolemia—a paradigm for molecular medicine. *Atherosclerosis* 2002;(Suppl 2):27-32.
17. Ferrieres J, Lambert J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation* 1995;92:290-5.
18. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis* 1999;142:105-12.
19. Ventura HO, Mehra MR: Bloodletting as a cure for dropsy: heart failure down the ages. [Erratum appears in *J Card Fail*. 2005;11(5):404.] *J Card Fail* 2005;11(4):247-252.
20. Solomon BA, Castino F, Lysaght MJ, et al: Continuous flow membrane filtration of plasma from whole blood. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1978;24:21-26.
21. de Gennes JL, Touraine R, Maunand B, et al: Homozygous cutaneous-tendinous forms of hypercholesteremic xanthomatosis in an exemplary familial case. Trial of plasmapheresis and heroic treatment. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1967;118(15):1377-1402.
22. Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB: Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1975;1(7918):1208-1211.
23. Thompson GR, Myant NB, Kilpatrick D, et al: Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolaemia. *Br Heart J* 1980;43(6):680-688.
24. Agishi T, Kaneko I, Hasuo Y, et al: Double filtration plasmapheresis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1980;26:406-411.
25. Stoffel W, Borberg, Grevev: Application of specific extracorporeal removal of low-density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1981;2(8254):1005-1007.
26. Wieland H, Seidel D: A simple specific method for precipitation of low-density lipoproteins. *J Lipid Res* 1983;24(7):904-909.
27. Mabuchi H, Michishita I, Takeda M, 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.
28. Bosch T, Schmidt B, Blumenstein M, et al: 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.
29. St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, et al: Comparison of various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease. *Circulation* 2001;104(19):2295-2299.
30. Geiss HC, Bremer S, Barrett PH et al: *In vivo* metabolism of LDL subfractions in patients with heterozygous FH on statin therapy: rebound analysis of LDL subfractions after LDL apheresis. *J Lipid Res* 2004;45(8):1459-1467.
31. Bosch T, Keller C: Clinical effects of direct adsorption of lipoprotein apheresis: beyond cholesterol reduction. *Ther Apher Dial* 2003;7(3):341-344.
32. Nakamura T, Kawagoe Y, Ogawa H, et al: Effect of low-density lipoprotein apheresis on urinary protein and podocyte excretion in patients with nephrotic syndrome due to diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45(1):48-53.
33. Heart Disease and Stroke Statistics—2007 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2007:e69-e171.
34. Stone PH, Stone PH: Triggering myocardial infarction. [See comment.] *N Engl J Med* 2004;351(17):1716-1718.
35. Ramunni A, Giampoli G, Guerriero S, et al: LDL-apheresis accelerates the recovery of nonarteritic acute anterior ischemic optic neuropathy. *Ther Apher Dial* 2005;9(1):53-58.
36. Kroon AA, van't Hof MA, Fuss-Lejeune MM, et al: The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis* 2000;152(2):519-526.
37. Pfohl M, Naoumova RP, Klass C, 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.
38. Gordon BR, Kelsey SF, Dau PC, 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.
39. Napoli C, Ambrosio G, Scarpato N, et al: Decreased low-density lipoprotein oxidation after repeated selective apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1997;133(5):585-595.
40. Schamberger B, Geiss HC, Ritter MM, et al: Influence of LDL apheresis on LDL subtypes in patients with coronary heart disease and severe hyperlipoproteinemia. *J Lipid Res* 2000;41:727-733.
41. 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.
42. Bambauer R: Is lipoprotein(a)-apheresis useful? *Ther Apher Dial* 2005;9(2):142-147.
43. Le NA, Dutton J-A, Moriarty P, Brown WV: Acute changes in oxidative and inflammatory markers with LDL apheresis [abstract]. *Circulation* 2006;114:II-111.
44. Hershovici T, Schechner V, Orlin J, et al: Effect of different LDL-apheresis methods on parameters involved in atherosclerosis. *J Clin Apher* 2004;19(2):90-97.
45. Schechner V, Berliner S, Shapira I, et al: Comparative analysis between dextran sulfate adsorption and direct adsorption of lipoproteins in their capability to reduce erythrocyte adhesiveness/aggregation in the peripheral blood. *Ther Apher Dial* 2004;8(1):39-44.
46. Koga N, Iwata Y. Pathological and angiographic regression of coronary atherosclerosis by LDL-apheresis in a patient with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1991;90:9-21.
47. Tatami R, Inoue N, Itoh H, 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.
48. Waidner T, Franzen D, Voelker W, 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 Invest* 1994;72(11):858-863.
49. Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, et al: The HELPLDL- apheresis multicenter 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 concentration and the course of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 1994;24: 724-732.
50. Thompson GR, Maherum, Matthews S, et al: Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. [See comment.] *Lancet* 1995;345(8953):811-816.
51. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T, et al: LDLApheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;93(10):1826-1835.
52. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, 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.
53. Schmaldienst S.; Banyai S.; Stulnig T. M.; Heinz G.; Jansen M.; Hörl W. H.; Derfler K. Prospective randomised cross-over comparison of three LDL-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 2000, vol. 151, n°2, pp. 493-499.
54. Klingel R, Gölen B et al. Differential indication of lipoprotein apheresis during pregnancy. *Ther Apher Dial* 2003; 7(3): 359-364.