

F. Blessing
B.R. Jaeger
M. Oberhoffer
B. Reichart
D. Seidel

Verhinderung von Frühverschlüssen nach koronarer Bypassoperation durch postoperative Reduktion des Plasmafibrinogens mittels H.E.L.P.-Apherese

Erste Auswertung von 12 im Rahmen dieser Studie behandelten Patienten (44 Bypässen)

Prevention of early graft occlusion after coronary bypass grafting by post-operative reduction of plasma fibrinogen by H.E.L.P. apheresis

■ **Summary** *Background* Early graft occlusion is a known complication after CABG (Coronary Artery Bypass Grafting). The thromboembolic closure of the bypass occurs at a frequency of 5–15%, depending on the implemented vessel (arterial or venous graft).

Fibrinogen as a substrate of thrombus formation plays a major role in both primary and sec-

ondary haemostasis. The operative trauma triggers the acute-phase-response and also activates the clotting process. This leads to high fibrinogen levels of up to 600 mg/dl postoperatively, providing an impaired haemorrhological pattern which promotes thrombus formation. In a prospective pilot-study we examined whether drastic postoperative lowering of fibrinogen by H.E.L.P.- (Heparin-mediated Extracorporeal LDL-/Fibrinogen Precipitation) apheresis can prevent early graft vessel closure in patients undergoing CABG. *Methods* For the purpose of this study 12 male patients (mean age 60 ± 5.8 years) who underwent multivessel CABG were recruited between 12/2000 and 2/2002 according to a GCP approved protocol. The postoperative fibrinogen levels of the patients were monitored and H.E.L.P. apheresis was applied when plasma fibrinogen levels exceeded > 350 mg/dl on day 1 and > 250 mg/dl every following day up to day 8 after the operation. Pre- and postapheresis blood samples were obtained and reduction of plasma fibrinogen, LDL-Cholesterol and CRP were determined. Coronary angiography was performed within the 9th–16th postoperative day. To investigate the long term outcome a second coronary angiography was

performed half a year after the operation. *Results* A total of 44 bypass grafts (23 arterial; 21 vein grafts) were implemented in 12 patients (mean 3.6/patient) and a total of 66 H.E.L.P.-Aphereses from day 1–8 were postoperatively applied (mean 5.5/patient). Fibrinogen levels were lowered from a maximum on day 2 of 447 ± 112.2 mg/dl (pre-apheresis) to a minimum on day 8 of 228 ± 46.2 mg/dl (pre-apheresis) demonstrating a reduction of 50%. Per single treatment the fibrinogen was lowered from 357 ± 93 mg/dl (pre-apheresis) to 157 ± 46 mg/dl (post apheresis); reduction: 55%. Coronary angiography revealed graft patency in 43 of 44 grafts (97.7% patency). The one occluded bypass was an Y-graft to a diagonal branch less than 1mm in diameter. No bleeding or H.E.L.P. related complications were observed.

Up to now 7 of 12 patients underwent the second coronary angiography according to the study protocol. Apart from the already immediately postoperatively occluded Y-graft no new bypass-occlusion was revealed. *Conclusions* Early and extensive reduction of postoperatively elevated plasma fibrinogen levels by H.E.L.P. apheresis seems to be an efficient and safe therapeutic approach for preventing early graft occlusion

Dr. Frithjof Blessing (✉) · Dr. B.R. Jaeger
Dr. M. Oberhoffer · Prof. Dr. B. Reichart
Prof. Dr. Dietrich Seidel
Institut für Klinische Chemie
Klinikum Großhadern
Ludwig-Maximilians-Universität
Marchioninistraße 15
81377 München, Germany
Tel.: 089/7095-6231
E-Mail: Frithjof.Blessing@klch.med.uni-muenchen.de

in patients undergoing multivesel CABG.

■ **Key words** H.E.L.P.-apheresis – fibrinogen (reduction) – coronary artery bypass grafting – early graft occlusion

■ **Zusammenfassung** Durch eine ausgeprägte Reduktion postoperativ erhöhter Fibrinogen-Spiegel mit Hilfe der H.E.L.P.-Apherese-Therapie erscheint es möglich, den Teufelskreis aus verändertem rheologischen Muster und reduziertem Blutfluss, zunehmender Aggregationstendenz der Throm-

bozyten und schließlich völliger Stase zu durchbrechen. Die Bildung von Thromben wird nachhaltig reduziert, einer Aktivierung des Gerinnungssystems wird entgegengewirkt und es kommt zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation und somit zu einer Reduktion von Frühverschlüssen nach Bypassoperationen (Frühverschlussrate in unserer Studiengruppe 2,3% bzw. 97,7% der Bypässe waren nach der Operation offen). Die bei den Patienten beobachteten therapeutischen Effekte unterstreichen die pathogenetische Bedeutung des Fibrinogens

für die Verschlechterung der myokardialen Mikrozirkulation nach einer Bypassoperation. Aus den erhobenen Daten lässt sich daher unter Umständen eine zukünftige Bedeutung für solche therapeutischen Strategien ableiten. Diese Ergebnisse sollten aus unserer Sicht Anlass sein, in einer prospektiven randomisierten Studie verifiziert zu werden.

■ **Schlüsselwörter**

H.E.L.P.-Apherese – Fibrinogen (Reduktion) – koronare Bypass-Operation – Bypass-Frühverschluss

Einleitung

Die Ergebnisse mehrerer epidemiologischer Studien haben gezeigt, dass eine Plasmafibrinogenkonzentration > 300 mg/dl als ein vom LDL-Cholesterin unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor anzusehen ist. Sowohl koronargesunde wie auch an einer koronaren Herzkrankheit (KHK) erkrankte Personen haben ein signifikant erhöhtes Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, wenn der Fibrinogenwert dauerhaft im Bereich > 300 mg/dl liegt [3, 4, 6, 7, 9, 26].

Aufgrund von Beobachtungen, gemäß denen sich Fibrinbestandteile bereits in frühen atherosklerotischen Plaques nachweisen lassen [8], wird dem Fibrinogen ein unmittelbarer Einfluss auf die Atherogenese zugeschrieben.

Erhöhte Fibrinogen-Spiegel haben auch eine Bedeutung in der Beurteilung von Akute-Phase-Reaktionen. Beispielsweise kommt es nach Bypassoperationen durch die operationsbedingte Endothelläsion zu einer prokoagulatorischen Aktivierung mit überschießender Fibrinogenproduktion. Am Ende des im Rahmen der Akut-Phase-Reaktion aktivierten Gerinnungssystems steht immer das Fibrinogen als wesentliches Effektorprotein. Fibrinogen trägt zur Aggregation von Blutplättchen bei (Bindung über den GP-IIb/IIIa-Rezeptor) und fördert so die Thrombusbildung. Außerdem ist das Fibrinogen neben den verschiedenen plasmatischen Makromolekülen (Immunglobulinen und Lipoproteinen) die Hauptdeterminante der Plasmaviskosität. Ein Anstieg der Fibrinogenkonzentration bedingt somit auch eine Erhöhung der Plasmaviskosität und führt so zur Verschlechterung der rheologischen Strömungsverhältnisse [11, 12, 16, 28].

Es ist wahrscheinlich, dass diese pathophysiologischen Prozesse Einfluss auf die Frühverschlussrate nach Bypassoperationen nehmen. Frühverschlüsse treten häufig Stunden oder wenige Tage nach der Bypassoperation auf und sind sowohl für den unmittelbaren Operationserfolg als auch die Langzeitprognose der betroffenen Patienten bedeutsam [5]. Rund 5–15% der Bypässe sind von solchen Frühverschlüssen betroffen, venöse Grafts häufiger als arterielle [5, 18, 19, 25].

Das H.E.L.P.-Verfahren ist derzeit die einzige therapeutische Option, mit der sowohl die Plasmafibrinogen- als auch die LDL-Cholesterin-Spiegel drastisch und kontrolliert abgesenkt werden kann. Durch eine H.E.L.P.-Apherese (Behandlung von ca. 3 l Plasmavolumen) kann der Plasmafibrinogen- und LDL-Cholesterin-Spiegel um ca. 50–65% reduziert werden, was sich sofort positiv auf die Hämorreologie auswirkt (Abnahme der Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation sowie Reduktion der Plasmaviskosität bis zu 20%) [10, 21, 22].

Ziel der von uns durchgeführten Pilotstudie war zu untersuchen, ob die drastische Absenkung der Plasmafibrinogen- und LDL-Cholesterin-Spiegel durch die Behandlung mit dem H.E.L.P.-Apherese-System zu einer verminderten Frühverschlussrate nach elektiver Mehrfachbypassoperation führt.

Material und Methoden

Durchgeführt wurden die Untersuchungen im Rahmen einer monozentrischen Pilotstudie ohne Vergleichsgruppe. Zwischen 12/2000 und 2/2002 wurden 12 männliche Patienten im Alter von 45–70 Jahren,

Tabelle 1 Präoperative Daten der Patienten; n=Anzahl der Patienten am Gesamtkollektiv (12 Patienten)

Geschlecht	Männlich n=12
Alter	60 ± 2 Jahre
Ejektionsfraktion (Echokardiographie)	Alle Patienten >55%
Koronare Gefäßerkrankung	3-Gefäß KHK (>50% Stenose in LAD, RCX, RCA) n=12
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Diabetiker n=0; Ex-Raucher: n=4; positive Familienanamnese für KHK: n=7
Medikation	Betablocker: n=12; ACE-Hemmer: n=10; ASS 100: n=12; Nitrate: n=6; Diuretika: n=7; Statine: n=3; andere Lipidsenker: n=2

die einer elektiven Mehrfachbypassoperation (≥ 3 Bypässe) unterzogen wurden, in die Studie aufgenommen. Präoperativ wurde eine klinische Untersuchung, ein Belastungs-EKG und eine Echokardiographie durchgeführt. Alle Patienten wurden vor der Operation über das Studienziel aufgeklärt und erklärten sich bereit, an der Studie teilzunehmen. Die klinischen Daten sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Abhängig von den postoperativen Plasmafibrinogenspiegeln wurden die Patienten am 1. postoperativen Tag bei einem Plasmafibrinogenwert >350 mg/dl und vom 2. bis einschließlich 8. postoperativen Tag bei einem Plasmafibrinogenwert >250 mg/dl mit der H.E.L.P.-Apherese (heparininduzierte Extrakorporale LDL und Fibrinogen-Präzipitation) behandelt [2, 23]. Vor und nach der Apherese-Therapie wurden ver-

schiedene Blutparameter wie Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Hb, Leukozyten, Thrombozyten, Fibrinogen, CRP, Prothrombinzeit (Quick) bestimmt und der Verlauf dieser Parameter über den gesamten Behandlungszeitraum (Tag 1–8) statistisch erfasst und dokumentiert. In der Zeit vom 9.–16. postoperativen Tag wurde eine Kontrollkoronarangiographie durchgeführt, um die Offenheit der Bypässe zu überprüfen. Der Langzeiterfolg der Bypassoperation wurde ein halbes Jahr nach der Operation anhand einer zweiten Herzkatheteruntersuchung dokumentiert.

■ Statistik

Um den postoperativen Verlauf zu dokumentieren, wurden die prätherapeutischen (vor H.E.L.P.-Apherese) und posttherapeutischen (nach H.E.L.P.-Apherese) Werte für LDL-, und HDL-Cholesterin, Fibrinogen, Thromboplastinzeit (Quick), Thrombozyten und CRP für jeden einzelnen postoperativen Tag (1–8) und für alle an diesen Tagen behandelten Patienten als Box-Plots dargestellt. Außerdem wurde die prozentuale Veränderung für jeden einzelnen Blutparameter von einem Maximal- bzw. Minimalwert am 1. oder 2. postoperativen Tag gegenüber dem 8. postoperativen Tag ermittelt (Tabelle 2). Die Ermittlung statistisch signifikanter Unterschiede (p-Wert) erfolgte mit dem Wilcoxon-Test. Alle statistischen Daten wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SAS ermittelt.

Tabelle 2 Veränderung der Parameter in % von einem Maximum bzw. Minimum am 1. oder 2. postoperativen Tag im Vergleich zum 8. postoperativen Tag (=Differenz); Werte vor H.E.L.P.-Apherese N=Anzahl der Messwerte

Blutparameter	Prae OP		1. Postoperativer Tag		2. Postoperativer Tag		8. Postoperativer Tag		Differenz in %: Maximum bzw. Minimum (Tag1, 2)–Tag 8	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW(SD)	MW(SD)	P
Cholesterin	11	191 (77,5)	12	74 (26,7)	11	82 (26,9)	9	89 (16,1)	20 (43,6)	0,25
Triglyzeride	11	265 (308,9)	12	107 (96,4)	11	143 (99,5)	9	154 (24,7)	50 (64,3)	0,055
LDL-Chol.	11	112 (57,3)	12	36 (13,5)	11	39 (11)	9	43 (15,2)	17 (62,3)	0,57
HDL-Chol.	11	38 (8,8)	12	21 (5,4)	11	21 (6,6)	9	24 (3,9)	15 (32,9)	0,375
VLDL-Chol.	11	37 (45)	12	17 (18)	11	22 (15,3)	9	22 (5,5)	51 (76,8)	0,125
Lp(a)	11	41 (39,3)	12	19 (17,7)	11	14 (13)	9	16 (11,5)	–6 (34,7)	0,445
Fibrinogen	9	370 (82,8)	12	396 (121,8)	12	447 (112,2)	12	228 (46,2)	–47 (23,2)	0,008
Leukozyten	12	7,1 (1,36)	12	11,4 (1,98)	12	11,9 (3,55)	10	11,5 (3,25)	–6,2 (17,61)	0,375
Hb	12	15 (0,7)	12	10 (0,8)	12	10 (1,1)	10	11 (0,7)	5 (11,4)	0,232
Thrombozyten	12	251 (77,6)	12	150 (37,3)	12	146 (48,1)	10	374 (91,9)	157 (59,8)	0,002
Quick	11	90 (5,2)	12	63 (10,5)	12	64 (7,5)	10	69 (11)	8 (17,9)	0,141
PTT	11	34 (2,8)	12	43 (5,6)	12	42 (4)	10	36 (3,6)	–17 (12,2)	0,004
CRP	11	0,6 (0,39)	12	13,4 (7,38)	11	19,5 (5,19)	10	2,8 (1,94)	–86,1 (8,43)	0,002
Osmolarität	10	295 (8,2)	12	305 (13)	11	302 (11,4)	9	283 (5,6)	–8 (4,4)	0,004
Troponin	11	0,5 (0)	12	53,8 (91,41)	12	32,1 (55,45)	8	1,1 (1,7)	–95,8 (2,75)	0,008
CK gesamt	12	30 (9,3)	12	330 (178,8)	11	291 (326,3)	9	20 (12,6)	–93 (2,1)	0,004
CK MB	2	16 (2,6)	10	19 (13,6)	2	19 (13,1)	0	–	–	<0,001
CK MB Masse	3	1 (0,35)	2	63,7 (37,48)	4	14,5 (14,15)	2	1,4 (0,49)	–77,6 (13,73)	0,5

Ergebnisse

Die 12 Patienten wurden mit insgesamt 44 Bypässen (23 arterielle und 21 venöse Grafts) operativ versorgt (3,6/Patient). Es wurden vom 1.–8. postoperativen Tag insgesamt 66 H.E.L.P.-Apherese-Behandlungen durchgeführt (im Mittel 5,5 Apherese-Therapien/Patient). Das durchschnittlich behandelte Plasmavolumen betrug 3500 ml/Therapie. Der Fibrinogen-Spiegel sank im Mittel von $447 \pm 112,2$ mg/dl (vor Apherese) auf $228 \pm 46,2$ mg/dl am 2. postoperativen Tag ab, was einer Reduktion um ca. 50% entspricht. Das CRP sank im gleichen Zeitraum um ca. 70% ab. Das Cholesterin (Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin), die Thromboplastinzeit, der Hb-Wert und die Thrombozyten waren unmittelbar nach der Operation stark erniedrigt, stiegen aber bis zum 8. postoperativen Tag kontinuierlich wieder auf Normwerte an (s. Tabelle 2). Sowohl das Fibrinogen als auch das LDL-Cholesterin wurden akut durch eine einzelne H.E.L.P.-Apherese-Behandlung im Durchschnitt um ca. 50% gesenkt. Der postoperative Verlauf (Tag 1–8) der Plasma-Spiegel von LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Fibrinogen, CRP, Thrombozyten und Quick und die durchschnittliche Absenkung durch eine einzelne Apherese-Therapie sind in Abb. 1 dargestellt.

Nur einer der insgesamt 44 Bypässe war bei der koronarangiographischen Kontrolluntersuchung am 9.–16. postoperativen Tag verschlossen (*patency* 97,7%). Hierbei handelte es sich um einen venösen Y-Graft, der ausgehend von einem A. radialis-Graft auf einen Diagonalast mit einem Durchmesser von <1mm mündete.

Bei keiner der durchgeführten H.E.L.P.-Apherese-Therapien wurden unerwünschte Ereignisse wie z. B. Blutungskomplikationen beobachtet. Bis jetzt wurden insgesamt 7 Patienten der zweiten angiographischen Kontrolluntersuchung (ca. ein halbes Jahr nach der Bypassoperation) unterzogen. Hierbei wurde kein weiterer Bypassverschluss festgestellt. Der schon in der ersten Koronarangiographie verschlossene Y-Bypass blieb verschlossen.

Diskussion

In dieser Studie konnte wie in vorangegangenen klinischen Studien nachgewiesen werden, dass die H.E.L.P.-Apherese eine überaus verträgliche Behandlungsoption darstellt [23, 24]. Dies umso mehr, da Patienten behandelt wurden, die bei Therapiebeginn unmittelbar nach einem schweren operativen Eingriff noch intensivpflichtig waren. Besonders hervorzuhe-

ben ist, dass es unter der H.E.L.P.-Behandlung zu keinen Blutungskomplikationen kam, trotz der Absenkung des Quick-Wertes um durchschnittlich ca. 40% pro Therapie und dem Anstieg der PTT, bedingt durch die kontinuierliche Zufuhr von Heparin während der Behandlung.

Wie in Abb. 1 dargestellt wiesen die Patienten in dieser frühen postoperativen Phase (2. postoperativer Tag) sehr hohe Plasmafibrinogen- und CRP-Konzentrationen auf, was auf die im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion verstärkte Fibrinogen- und CRP-Produktion in der Leber zurückzuführen ist. Die niedrigen Spiegel für LDL-, und Gesamtcholesterin sind ebenfalls typisch für das Niveau in der akuten postoperativen Phase [1, 27]. Die weitere Absenkung des LDL-Spiegels durch die Apherese-Therapie hatte keinen negativen Einfluss auf die Rekonvaleszenz der Patienten. Innerhalb des Beobachtungszeitraums kam es sogar zu einem kontinuierlichen Wiederanstieg, insbesondere des HDL-Cholesterins in den Normbereich, was als Zeichen einer raschen postoperativen Erholung der Patienten gewertet werden kann.

Die in dieser Studie (12 Patienten; insgesamt 44 Bypässe) ermittelte Frühverschlussrate von 2,3% lag wesentlich niedriger als die Frühverschlussrate von 5–15% die üblicherweise nach Bypassoperationen beobachtet wird [5, 18, 25]. Bezieht man den verschlossenen Bypass ausschließlich auf die Gruppe der 21 venösen Grafts, ergibt sich in unserem Kollektiv mit 4,5% noch immer eine geringere Frühverschlussrate als in der Literatur (10–15%) [5, 25]. Die geringe Frühverschlussrate ist u.E. sowohl auf die starke Absenkung der Plasmafibrinogen- als auch auf die Absenkung der LDL-Cholesterin-Konzentration durch die H.E.L.P.-Apherese-Behandlung zurückzuführen, da diese dem postoperativ aktivierten Gerinnungssystem und der verschlechterten Mikrozirkulation entgegengewirkt und zu einer rheologisch bedingten Perfusionssteigerung führt [10, 20, 22]. Bereits früher konnte gezeigt werden, dass die H.E.L.P.-Behandlung neben einer Verbesserung der Hämorrhheologie auch eine verbesserte Myokardperfusion bewirkt [17]. Aufgrund der Tatsache, dass die Fibrinogen-Spiegel bei vielen vaskulären Geschehen erhöht sind, wurde das H.E.L.P.-Verfahren auch in der Therapie von akuten zerebrovaskulären Erkrankungen und in der Therapie der schweren pAVK erfolgreich eingesetzt [13–15]. Berücksichtigt man die Ergebnisse früherer Studien und die von uns im Rahmen dieser Pilotstudie erhobenen Daten, so kann vermutet werden, dass durch eine drastische Absenkung postoperativ erhöhter Fibrinogen-Spiegel mit Hilfe der H.E.L.P.-Apherese eine Reduktion von Bypass-Frühverschlüssen zu erzielen ist.

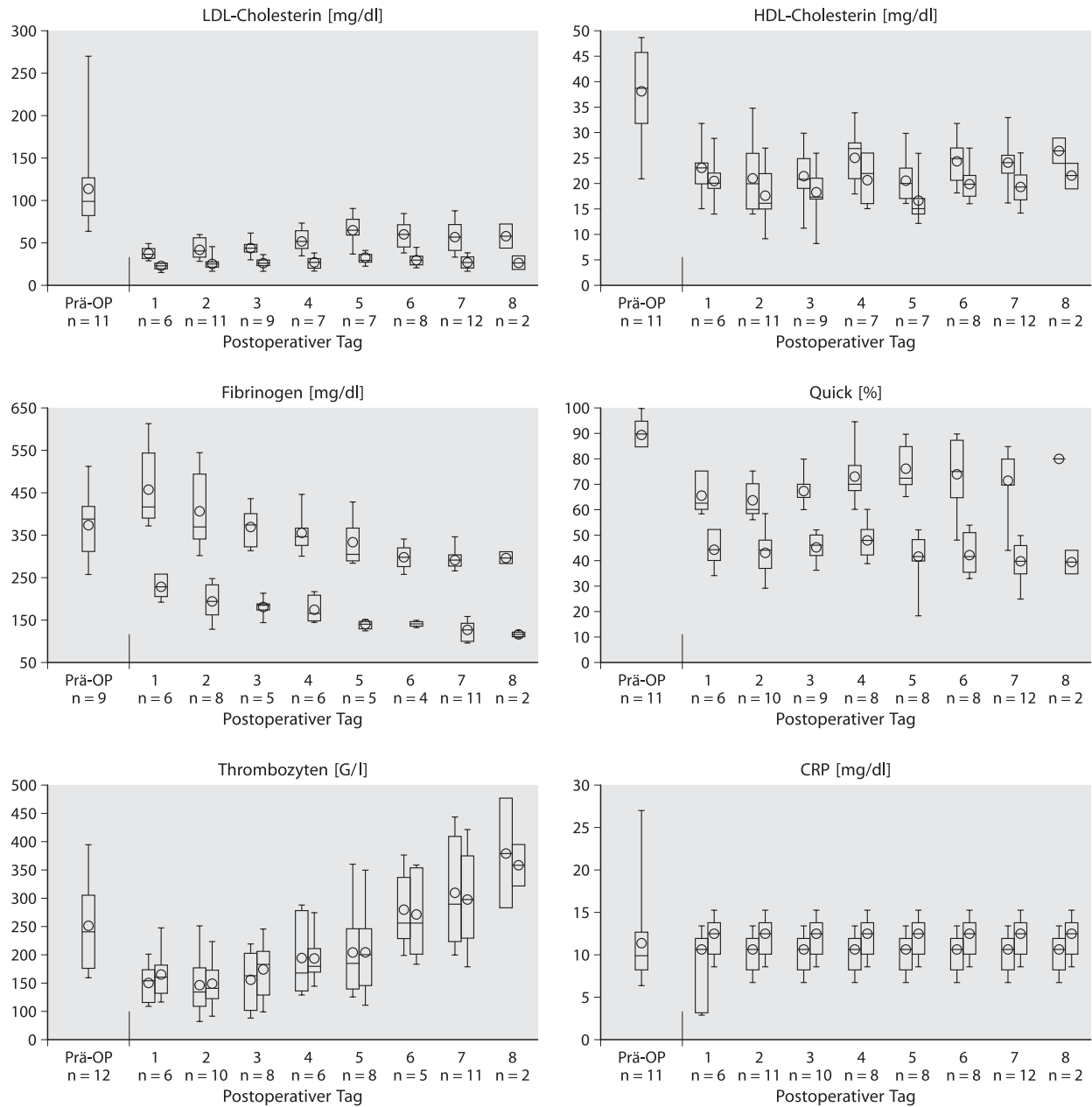


Abb. 1 Präoperative und postoperative (1.–8. postoperativer Tag) Werte für LDL, HDL, Fibrinogen, Quick, Thrombozyten und CRP; n=Anzahl der Messwerte an den jeweiligen postoperativen Tagen (1–8). Der erste Box-Plot stellt immer die Konzentration (Minimum, Maximum, 75%- und 25%-Perzentile, Mittelwert,

Median) des jeweiligen Blutparameters aller an diesem Tag behandelten Patienten vor der H.E.L.P.-Apherese-Therapie dar, im zweiten Box-Plot sind immer die Werte aller behandelten Patienten nach der H.E.L.P.-Apherese dargestellt. Mit „○“ ist der Mittelwert und mit „–“ der Median markiert

Literatur

1. Akgün S, Ertel N, Mosenthal A, Oser W (1998) Postsurgical reduction of serum lipoproteins: interleukin-6 and the acute-phase response. *J Lab Clin Med* 131:103–108
2. Armstrong VW, Windisch M, Wieland H, Fuchs C, Rieger J, Köstering H, Nebendahl K, Scheler F, Seidel D (1983) Selective continuous extracorporeal elimination of low density lipoproteins with heparin at acid pH. *Trans Am Soc Art Intern Organs* 29:323–327
3. Benderly M (1996) Fibrinogen is a predictor of mortality in coronary heart disease patients atherosclerosis thromb and vascular biology, Vol 16, No 3, pp 351–356
4. Cremer P, Nagel D, Seidel D, van de Loo JC, Kienast J (1996) 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* 78(3):380–381
5. FitzGibbon Gerald M et al (1996) Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5065 grafts related to survival and reoperation in 1388 patients during 25 years. *JACC* 28(3):616–626
6. Fatah K (1992) Fibrin gel network characteristics and coronary heart disease; relations to plasma fibrinogen concentrations, acute phase protein, serum lipoproteins and coronary atherosclerosis. *Thromb Hemostasis* 68:130–135
7. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH (1992) The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. First of two parts. *NEJM* 326(4):224–250
8. Gurewich V, Lipinski B, Hyde E (1976) The effect of the fibrinogen concentration and the leucocyte count on intravascular fibrin deposition from soluble fibrin monomer complexes. *Thromb Hemostasis* 36:105
9. Kannel WB (1987) Fibrinogen and risk of cardiovascular disease *JAMA* 258:1183–1186
10. Kleophans W, Leschke M, Tschöpe D, Martin J, Schauseil S, Strauber BE, Gries FA (1990) Akute Wirkungen der extrakorporalen LDL-Cholesterin- und Fibrinogen-Elimination auf Blutrheologie und Mikrozirkulation. *Dtsch med Wschr* 115:7–11
11. Koenig W, Ernst E (1992) The possible of hemorrheology and atherothrombogenesis. *Atherosclerosis* 94:93–107
12. Koenig W (1998) Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease results from the MONICA-Augsburg cohort study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 18:768–772
13. Kroon A (1996) Effect of apheresis of low-density lipoprotein (LDL) on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 125:945–954
14. Lechner H, Walzl M, Walzl B (1993) The position of heparin-induced LDL precipitation (H.E.L.P.) in haemorrheological research in cerebrovascular disease. *Clin Hemorheol* 13:637–639
15. Lechner H, Walzl M, Walzl B (1994) The impact of H.E.L.P. on haemorrheology in peripheral arterial disease. *Clin Hemiorheol* 14:181–188
16. Lowe GDO (1997) Blood viscosity and the risk of cardiovascular events the Edinburgh Artery Study *Br J Haematol* 96:168–173
17. Mellwig KP et al (1998) Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL apheresis. *Atherosclerosis* 139:173–178
18. Moran S, V, Baeza R, Guarda E, Zalaquett R, Irrarrazaval M, Marchant E, Deck C (2001) Predictors of radial artery patency for coronary bypass operations. *Ann Thorac Surg* 72:1552–1556
19. Paz MA, Lupon J, Bosch X, Pomar JL, Sanz G, and the GESIC Study Group (1993) Predictors of early saphenous vein aortocoronary bypass graft occlusion. *Ann Thorac Surg* 56:1101–1106
20. Schuff-Werner P (1996) Effects of LDL apheresis on the hemostatic system. *Fibrinolysis* 10 (Suppl 1):40
21. Schuff-Werner P, Schütz E, Reitemeyer F, Oppermann M, Eisenhauer T, Armstrong VW, Köstering H, Götze O, Seidel D (1990) Heparin induced extracorporeal LDL-precipitation (H.E.L.P.): rheological, hemostaseological and immunological effects. In Gotto AM, Richter WO, Schwand P (ed) *Treatment of severe hypercholesterolemia in the prevention of coronary heart disease*. Karger, Basel 196–204
22. Schuff-Werner P, Schütz E, Seyd WC, Eisenhauer T, Jannings G, Armstrong VW, Seidel D (1989) Improved hemorrheology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL-precipitation (H.E.L.P.). *Eur J Clin Invest* 19:30–37
23. Seidel D H.E.L.P. Report 1994 (1994) 10 years of clinical experience MMV, pp 1–64
24. Seidel D, Armstrong VW (1991) The HELP-LDL-apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-Apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. Evaluation of safety and cholesterol lowering effects during the first 12 months. *Europ J Clin Invest* 21 375–21 383
25. Shuaiber JH, Evans AN, Malek G, Geha A (2002) Mechanisms and future directions for prevention of vein graft failure in coronary bypass surgery. *Europ J of Cardio-thoracic Surgery* 22:387–396
26. Thompson S, Kienast J, Pyke S, Haverkate F, van de Loo J (1995) For the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Hemostatic Factors and the Risk of Myocardial Infarction or sudden Death in Patients with Angina Pectoris. *N Engl J of Med* 332:635–641
27. Windler E, Ewers-Grabow U, Thiery J, Walli, Seidel D, Gretten H (1994) The prognostic value of hypocholesterolemia in hospitalized patients. *Clin Invest* 72:939–943
28. Yarnell JWJG (1991) Fibrinogen viscosity and white blood cell count are major risk factors of ischemic heart disease. *Circulation* 83:836–844