

Deutsche Gesellschaft

für Nephrologie



# Standard der Therapeutischen Apherese 2019

der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V.

in Zusammenarbeit mit der  
Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e. V.



## Impressum

### Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V.,  
vertreten durch Prof. Dr. med. Andreas Kribben  
Seumestraße 8, 10245 Berlin

Deutsche Gesellschaft  
für Nephrologie



### Kommission Therapeutische Apherese der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie

(Vorsitzender: V. Schettler, Göttingen)

### Autoren

**V. Schettler**, Göttingen; **K. de Groot**, Offenbach;  
**C. Fassbender**, Köln; **P. Grützmaker**,  
Frankfurt; **F. Heigl**, Kempten; **U. Julius**, Dresden;  
**J. Kielstein**, Braunschweig; **G. Klaus**, Marburg;  
**R. Klingel**, Köln; **E. Roeseler**, Hannover;  
**C.-P. Schmitt**, Heidelberg; **C. Taylan**, Köln;  
**J. Thumfart**, Berlin; **A. Vogt**, München; **N. Weiss**,  
Dresden; **B. Hohenstein**, Villingen-Schwenningen

Die „Conflict-of-interest“-Erklärungen der Autoren  
finden Sie auf Seite 84.

### Korrespondenz-Autor

PD Dr. med. Volker Schettler,  
Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR,  
An der Lutter 24, 37075 Göttingen

### Haftungsausschluss

Dieser vorliegende Standard der Therapeutischen Apherese entspricht einer Leitlinie in Form von strukturierten Handlungsempfehlungen für bestimmte Erkrankungen. Dieser Standard wurde durch formale Vorgaben bestimmter Qualitätskriterien sowie umfassender Literaturrecherche und strukturierter Konsensfindung der beteiligten Autoren erstellt. Die Autoren übernehmen trotz sorgfältiger Kontrolle keine Gewähr für die Richtigkeit aller Informationen. Dosierungsanweisungen und/oder Applikationsformen sind immer anhand der aktuellen Fachinformationen zu prüfen.

Dieser Standard soll turnusmäßig aktualisiert werden und reflektiert den aktuellen Wissensstand bis zum in der Fußleiste angegebenen Zeitpunkt.

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Herausgebers. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

**Inhaltsverzeichnis**

<b>Präambel</b> .....	<b>5</b>	<b>Lipidologie</b> .....	<b>20</b>
<b>Einleitung</b> .....	<b>6</b>	Indikation für die Lipoproteinapherese-Therapie ...	21
Autoren des Standards der		LA bei Familiärer Hypercholesterinämie in	
Therapeutischen Apherese.....	6	homozygoter Ausprägung.....	21
Methodisches Vorgehen bei der		LA bei „schwerer Hypercholesterinämie“ .....	22
Erstellung des Standards .....	6	LA bei Lp(a)-Hyperlipoproteinämie .....	23
A.0 Definition des Begriffs „Apherese“ .....	6	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie im	
A.1 Indikationsstellung.....	6	Kindes- und Jugendalter .....	25
A.1.A. Dosis der Therapeutischen Apherese .....	6	Schwere Hypertriglyzeridämie	
A.1.B. Antikoagulation bei der Therapeutischen		(Chylomikronämie-Syndrom).....	26
Apherese.....	8	<b>Kardiologie</b> .....	<b>29</b>
A.1.C. Kritische Begleitmedikation bei der		Dilatative Kardiomyopathie .....	29
Therapeutischen Apherese .....	8	<b>Nephrologie</b> .....	<b>32</b>
<b>Behandlungsverfahren</b> .....	<b>9</b>	Thrombotische Mikroangiopathien .....	32
A.1.1 Plasmaaustausch.....	9	Nierentransplantation.....	34
A.1.2 Lipoproteinapherese (LA)-Verfahren .....	10	Vaskulitis.....	37
A.1.2.1 Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP) .....	10	ANCA-assoziierte Vaskulitiden .....	37
A.1.2.2 Dextransulfatadsorption .....	10	Kryoglobulinämische Vaskulitis .....	40
A.1.2.3 Immunadsorption von LDL und Lp(a).....	10	Glomerulonephritis .....	41
A.1.2.4 Polyacrylat-Vollblutadsorption (DALI®).....	10	Fokal-segmentale Glomerulosklerose .....	43
A.1.2.5 Präzipitationsverfahren (H.E.L.P.®) .....	10	Anti-GBM Erkrankung oder Goodpasture-	
A.1.3 Immunadsorption von		Syndrom.....	44
Immunglobulinen.....	10	<b>Neurologie</b> .....	<b>46</b>
A.1.4 Viskositätsbeeinflussende		Multiple Sklerose.....	46
Therapieverfahren .....	10	Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-	
A.1.5 Zytapherese, Zellapherese .....	11	Myasthenie-Syndrom .....	50
A.1.6 Toxinelimination mit Aktivkohle- und		Autoimmune Enzephalitiden .....	53
Neutralharzadsorbentien .....	11	Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankungen	
A.1.7 Leberersatztherapie .....	11	(NMOSD) .....	56
A.1.8 Extrakorporale Photopherese.....	11	Chronisch inflammatorische demyelinisierende	
A.1.9 Strukturelle Voraussetzungen zur		Polyneuropathie (CIDP) .....	59
Durchführung der Therapeutischen		Guillain-Barré-Syndrom (GBS).....	61
Apherese.....	12	<b>Ophthalmologie</b> .....	<b>64</b>
A.1.9.1 Personelle Voraussetzungen .....	12	Altersabhängige Makuladegeneration (AMD).....	64
A.1.9.2 Technische Voraussetzungen.....	12	<b>Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde</b> .....	<b>66</b>
A.1.9.3 Qualitätssicherungsregister .....	13	Hörsturz, akuter idiopathischer sensorineuraler	
<b>Kostenerstattung der</b>		Hörverlust (engl. SSHL).....	66
<b>Therapeutischen Apherese</b> .....	<b>13</b>	<b>Dermatologie</b> .....	<b>68</b>
Vergütung der Apheresetherapie		Dermatomyositis/Polymyositis .....	68
im Krankenhaus.....	13	Pemphigus vulgaris/foiaceus und	
Vergütung der ambulanten Apheresetherapie .....	15	bullöses Pemphigoid .....	69
Einzelfallantrag für Therapeutische		Atopische Dermatitis.....	71
Aphereseverfahren .....	15	<b>Hämatologie</b> .....	<b>73</b>
<b>Angiologie</b> .....	<b>17</b>	Erworbene Hemmkörperhämophilie .....	73
Aphereseindikationen bei angiologischen		<b>Pflegestandard – Apherese</b> .....	<b>75</b>
Krankheitsbildern.....	17	<b>Adressen der Autoren</b> .....	<b>83</b>
Extrakardiale atherosklerotische		<b>Interessenkonflikte der Autoren</b> .....	<b>84</b>
Gefäßkrankungen.....	17		
Wundheilung und Extremitätenerhalt bei			
diabetischem Fußsyndrom und			
chronisch-kritischer Extremitätenischämie .....	17		
Thrombangiitis obliterans (TAO,			
M. Winiwarter-Buerger).....	18		

## Präambel

Der Begriff Therapeutische Apherese subsummiert in Abgrenzung zur präparativen Apherese in der Transfusionsmedizin unterschiedliche Verfahren für die extrakorporale Elimination pathogener Proteine, proteingebundener pathogener Substanzen oder Zellen aus dem Blut. Aus nephrologischer Sicht ergibt sich aus dem therapeutischen Einsatz extrakorporaler Verfahren ein abgrenzbares Gebiet der fachlichen Qualifikation.

Der vorliegende Standard wurde von Mitgliedern der Kommission Therapeutische Apherese der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie erstellt. Pädiatrische Aspekte wurden von einer Expertengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie hinzugefügt. Der Standard basiert auf der aktuellen Fachliteratur und gibt einen Überblick über die verschiedenen Verfahren der therapeutischen Apheresebehandlung sowie deren Einsatzmöglichkeiten bei einem breiten Spektrum unterschiedlicher Krankheitsbilder. Während die Indikation zur Apheresebehandlung bei einigen Erkrankungen eindeutig gegeben ist, ist diese in anderen Bereichen noch Gegenstand intensiver Forschung. Da die Apheresetherapie mit hohen Kosten verbunden ist, haben die Autoren besonderen Wert auf die geprüfte

Wirksamkeit der Verfahren gelegt und den Wirkungsgrad einer therapeutischen Apheresebehandlung unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur und, sofern vorhanden, entsprechender Standards deutscher Fachgesellschaften nach Kategorien eingeteilt und mit Empfehlungsgraden bewertet. Ferner werden die Kriterien der Erfolgskontrolle der Einzelbehandlung und die für eine adäquate Therapie notwendigen personellen und technischen Voraussetzungen als notwendige Anforderung an die Qualitätssicherung beschrieben. Apheresebehandlungen können – je nach Schwere des Krankheitsbildes – entweder ambulant oder stationär durchgeführt werden.

Dieser Standard ist insofern eine Grundlage der derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten für alle Altersklassen und bedarf künftig auch weiterhin einer kontinuierlichen Anpassung an den aktuellen Stand des Wissens. Die einzelnen Indikationen zur Apheresebehandlung werden mit den Fachgesellschaften der zuweisenden Fachdisziplinen kontinuierlich abgestimmt, bzw. werden vorhandene spezifische Hinweise zur Apheresebehandlung aus den Leitlinien anderer Fachgesellschaften übernommen oder adaptiert.

## Einleitung

### Autoren des Standards der Therapeutischen Apherese

Dieser Apheresestandard wurde unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN) erstellt. Eine pädiatrische Expertengruppe hat auf Kinder und Jugendliche bezogene Aspekte ergänzt. Alle Autorinnen und Autoren des Therapeutischen Apheresestandards sind auf Gebiet der extrakorporalen Therapie insbesondere der Therapeutischen Apherese langjährig klinisch und/oder wissenschaftlich tätig und haben auch durch Publikationen in nationalen und internationalen Journalen einen Expertenstatus erlangt.

Der Begriff Autoren bzw. Autor umfasst in diesem Dokument auch Autorinnen bzw. Autorin.

### Methodisches Vorgehen bei der Erstellung des Standards

Bei der Erstellung dieses Standards für die Therapeutische Apherese (TA) haben die Autoren den Standard der Therapeutischen Apherese aus dem Jahr 2002 überarbeitet und sich dabei an der Struktur der Leitlinien zum Einsatz der TA der American Society for Apheresis (ASFA) orientiert. Basierend auf diesen Vorgaben wurden für die Indikationsstellung und den klinischen Einsatz Kategorien und Empfehlungsgrade erstellt (siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7).

#### A.0 Definition des Begriffs „Apherese“

Als Apherese bezeichnet man Behandlungsverfahren, deren Therapieeffekte auf der extrakorporalen Elimination oder Modulation pathogener Proteine, proteingebundener pathogener Substanzen, Mikroorganismen oder pathogener Zellen bestehen.

Im Gegensatz zur Hämodialyse sind Aphereseverfahren damit nicht auf die Entfernung wasserlöslicher, toxischer Substanzen mit geringem Molekulargewicht beschränkt und können bei einer Vielzahl ätiologisch heterogener Erkrankungen eingesetzt werden. Hierzu steht ein breites Spektrum von unterschiedlichen Verfahren zur Verfügung, deren Anwendung i. S. einer „Therapeutischen Apherese“ erfolgt.

#### A.1 Indikationsstellung

Die Indikationsstellung zum Einsatz der Therapeutischen Apherese erfolgt in Kooperation mit den jeweiligen primär behandelnden Fachdisziplinen, die

Kategorie	Beschreibung
I	Erkrankungen, für die die Apheresebehandlung als Erstlinien-Therapie sowohl als alleinige Therapieoption oder in Kombination mit anderen Therapien zum Einsatz kommt.
II	Erkrankungen, für die die Apheresebehandlung als Zweitlinien-Therapie sowohl als alleinige Therapieoption oder in Kombination mit anderen Therapien zum Einsatz kommt.
III	Die Position der Therapeutischen Apherese unter den verfügbaren Behandlungsoptionen ist nicht etabliert. Der Einsatz der Therapeutischen Apherese muss jeweils im klinischen Einzelfall entschieden werden.
IV	Erkrankungen, für die es publizierte Daten gibt, dass der Einsatz der Therapeutischen Apherese nicht wirksam oder sogar nachteilig ist.

**Tab. 1: Kategorien für den klinischen Einsatz der Therapeutischen Apherese (TA) in Anlehnung an die Kategorien der American Society for Apheresis (ASFA) [Schwartz et al. 2016]**

die Patienten im Rahmen ihrer maßgeblichen Grunderkrankung betreuen, oder bei etablierten Verfahren über die Leitlinien der jeweiligen Fachgesellschaften. Die Apheresetherapie wird infolge ihrer verfahrenstechnischen Ähnlichkeit mit der extrakorporalen Nierenersatztherapie sowohl ambulant, teilstationär als auch stationär in der Regel von Nephrologen und im Bereich der Zelltherapie auch von Fachärzten für Transfusionsmedizin ausgeführt.

#### A.1.A. Dosis der Therapeutischen Apherese

Anders als bei medikamentösen Therapien bedarf bei der TA der Begriff der Dosis einer separaten Betrachtung. Unter Berücksichtigung der Indikation und des eingesetzten Verfahrens gibt es Aspekte der Einzelbehandlung und des Behandlungsschemas. Für die Einzelbehandlung relevant sind das Behandlungsvolumen des Plasmas oder Vollbluts, z. B. abhängig von der spezifischen Rolle eines Autoantikörpers in der molekularen Pathogenese der Erkrankung; Korrelation des Serum-Titers des Pathogens mit der Symptomatologie der Erkrankung generell oder individuell; Absenkung des pathogenen Plasmatiters pro Behandlung oder Behandlungszyklus, d. h. ist eine akute Plasmaveränderung ausreichend oder muss ein Schwellentiter unterschritten werden. In diesem Zusammenhang sind die Berechnungen zur Festlegung des zu behandelnden Plasma- bzw. Blutvolumens wichtig. Die Grundlage dieser Berechnungen sind folgende Formeln:

**Blutvolumen (BV)-Berechnung nach [Nadler et al. 1962]:**

- **Mann:**  $BV \text{ (ml)} = 1000 \text{ ml} \times (0,3669 \times (\text{Körpergröße in m})^3 + 0,03219 \times \text{Körpergewicht in kg} + 0,6041)$
- **Frau:**  $BV \text{ (ml)} = 1000 \text{ ml} \times (0,3561 \times (\text{Körpergröße in m})^3 + 0,03308 \times \text{Körpergewicht in kg} + 0,1833)$

**Plasmavolumen (PV)-Berechnung nach [Pearson et al. 1995]:**

- **Mann:**  $PV \text{ (ml)} = 1578 \text{ ml} \times ((\text{Körpergewicht in kg})^{0,425} \times (\text{Körpergröße in cm})^{0,725} \times 0,007184)$
- **Frau:**  $PV \text{ (ml)} = 1395 \text{ ml} \times ((\text{Körpergewicht in kg})^{0,425} \times (\text{Körpergröße in cm})^{0,725} \times 0,007184)$

Überarbeitet wurden die Volumenberechnungen auch von Sprenger et al. und in den beiden folgenden Nogrammen zusammengefasst [Sprenger et al. 1987] (siehe Abb. 1, S. 8 und Abb. 2, S. 8).

Sofern der zu entfernende Faktor wie z. B. bei der Lipoproteinapherese LDL-Partikel (LDL-P) und damit verbundene Absenkung der LDL-Cholesterinkonzentration (LDL-C) sowie Lipoprotein(a)-Partikel (Lp(a)-P) und damit assoziierte Lp(a)-Cholesterin-Konzentrationsabsenkung bekannt sind, sollte z. B. in den ersten 6 Apheresen in Folge vor und nach der Apheresebehandlung eine Messung dieser o. g. Parameter erfolgen. Durch dieses Vorgehen wird die Wirksamkeit des Verfahrens für die Elimination des Zielmoleküls verifiziert. Werden in diesen Berechnungen für den therapeutischen Effekt maßgebliche Absenkraten (z. B. von mehr als 60 % für die Reduktion von LDL-C bei der Lipoproteinapherese) nicht erreicht, muss dies zu einer Anpassung des Behandlungsvolumens oder ggf. einem Wechsel des Behandlungsverfahrens führen, da sonst eine Einschränkung des therapeutischen Effektes resultieren kann.

Allerdings gibt es auch standardisierte Therapieprotokolle, die unabhängig von Blutvolumina mit einem festgelegten Behandlungsvolumen Apheresetherapien empfehlen (z. B. Immunadsorption bei neurologischen Indikationen).

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Methodische Qualität der Evidenz	Schlussfolgerungen
Grad 1A	Starke Empfehlung auf Grundlage von Evidenz hoher Qualität	Randomisierte kontrollierte Studien ohne wesentliche Schwächen oder überragender Effektnachweis aus Beobachtungsstudien	Starke Empfehlung, kann für die meisten Patienten ohne Einschränkung gelten
Grad 1B	Starke Empfehlung auf Grundlage von Evidenz moderater Qualität	Randomisierte kontrollierte Studien mit wesentlichen Schwächen (inkonsistente Ergebnisse, methodische Schwächen, indirekte oder unpräzise Wirksamkeitsparameter) oder außergewöhnlich starke Evidenz aus Beobachtungsstudien	Starke Empfehlung, kann für die meisten Patienten ohne Einschränkung gelten
Grad 1C	Starke Empfehlung auf Grundlage von Evidenz niedriger oder sehr niedriger Qualität	Beobachtungsstudien oder Fallserien	Starke Empfehlung, die sich bei Verfügbarkeit von Evidenz besserer Qualität verändern kann
Grad 2A	Eingeschränkte Empfehlung auf der Grundlage von Evidenz hoher Qualität	Randomisierte kontrollierte Studien ohne wesentliche Schwächen oder überragender Effektnachweis aus Beobachtungsstudien	Eingeschränkte Empfehlung, Einsatz der TA ist von den Rahmenbedingungen (gesellschaftlich, finanziell) innerhalb des Gesundheitssystems abhängig
Grad 2B	Eingeschränkte Empfehlung auf der Grundlage von Evidenz moderater Qualität	Randomisierte kontrollierte Studien mit wesentlichen Schwächen (inkonsistente Ergebnisse, methodische Schwächen, indirekte oder unpräzise Wirksamkeitsparameter) oder außergewöhnlich starke Evidenz aus Beobachtungsstudien	Eingeschränkte Empfehlung, Einsatz der TA ist von den Rahmenbedingungen (gesellschaftlich, finanziell) innerhalb des Gesundheitssystems abhängig
Grad 2C	Eingeschränkte Empfehlung auf der Grundlage von Evidenz niedriger oder sehr niedriger Qualität	Beobachtungsstudien oder Fallserien	Eingeschränkte Empfehlung; andere Therapieoptionen erscheinen gleichwertig

**Tab. 2:** Unter Berücksichtigung der Evidenz publizierter Studien wurde zur Empfehlung des Einsatzes der TA bei verschiedenen Krankheitsbildern folgende Graduierung zugrunde gelegt, in Anlehnung an die Kategorien der American Society for Apheresis (ASFA) [Schwartz et al. 2016]

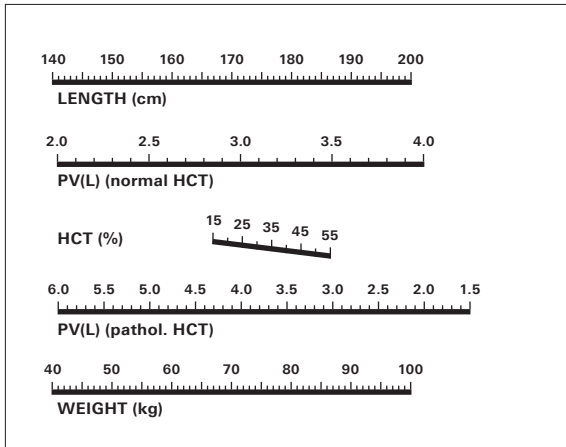


Abb. 1: Nomogramm zur Bestimmung des Plasmavolumens bei Männern aus Gewicht, Größe und Hämatokrit [Sprenger et al. 1987]

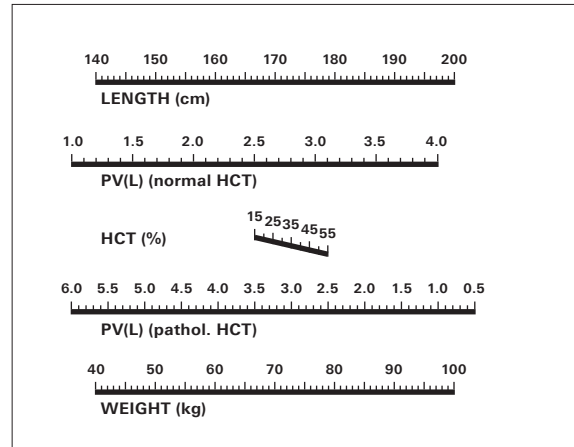


Abb. 2: Nomogramm zur Bestimmung des Plasmavolumens bei Frauen aus Gewicht, Größe und Hämatokrit [Sprenger et al. 1987]

### A.1.B. Antikoagulation bei der Therapeutischen Apherese

Als systemische Antikoagulantien werden während der TA in der Regel unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin und/oder Citratlösungen verwendet. Eine Reihe von Verfahren ermöglicht oder benötigt auch eine Antikoagulation unter Einsatz von Citrat und Heparin. Hierbei wird der Effekt genutzt, dass Citrat beispielsweise auch die  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängigen Aktivierungsschritte des Komplementsystems hemmen kann, die durch die Interaktion des Blutes mit den künstlichen Oberflächen extrakorporaler Therapiesysteme ausgelöst werden können.

Während der Einsatz von Citrat eine regionale Antikoagulation im Apheresesystem sichert, kommt es unter Heparintherapie zu einer systemischen Antikoagulation im Patienten. Bei Patienten mit Unverträglichkeiten, z. B. Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT), können alternative Antikoagulantien wie Argatroban oder Hirudin eingesetzt werden. Eine allgemein gültige Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden, sondern man muss sich unter Beachtung der Empfehlungen des jeweiligen Herstellers an Erfahrungen mit dem speziellen extrakorporalen Aphereseverfahren bzw. an der aktuellen klinischen Situation des Patienten orientieren.

Bei der Heparinabgabe ist insbesondere bei den ersten Behandlungen nach Gabe eines Heparinbolus eine Gerinnungskontrolle während der Therapie (z. B. nach 2 h) und am Therapieende empfehlenswert, um die systemische Antikoagulation adaptieren zu können.

Bei Einsatz der Citratantikoagulation sollte vor bzw. während der extrakorporalen Therapie, insbesondere bei den ersten Anwendungen des Verfahrens oder Änderung der Dosierung auf eine Kontrolle des ionisier-

ten Calciumwertes geachtet werden. Bei bestimmten Aphereseverfahren kann die gegebene absolute Citratmenge auch vor bzw. am Ende der Apheresetherapie zum signifikanten Abfall des Serum-Kaliums führen, weshalb insbesondere bei kritisch kranken Patienten regelmäßige Laboruntersuchungen notwendig sind.

Allgemein empfehlen wir, die Antikoagulation zu individualisieren und auf die Sicherheit des Patienten einerseits und die ausreichende Antikoagulation andererseits zu achten. Ein Monitoring des Antikoagulationseffektes mit einem für das Antikoagulanz geeigneten Gerinnungsparameter sollte regelmäßig erfolgen. Die Gerinnungsaktivierung im Rahmen der Apherese lässt sich im Einzelfall zusätzlich durch Messung des Thrombin-Antithrombin III-Komplexes bewerten.

Besonders beachtet werden sollte, dass Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen häufig eine Plättchenaggregationshemmung oder aber eine systemische Antikoagulation erhalten. Diese Medikation sollte im Hinblick auf die Wahl und die Dosierung der Antikoagulantien während der Apheresetherapie besonders beachtet werden. Für die Antikoagulation bei Kindern und Jugendlichen siehe SOP Antikoagulation des Arbeitskreises Kinderdialyse der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN; T. Ahlenstiel-Grunow et al., S. 147–156; 2019).

### A.1.C. Kritische Begleitmedikation bei der Therapeutischen Apherese

Bei allen Verfahren der TA kann es durch die extrakorporale Zirkulation zu Beeinträchtigungen der Hämodynamik des Patienten kommen. Der transiente Blutdruckabfall ist die häufigste Nebenwirkung praktisch aller Verfahren. Daher sollte die Einnahme jeder blutdrucksenkenden Medikation vor oder nach einer Apheresebehandlung kritisch geprüft werden.



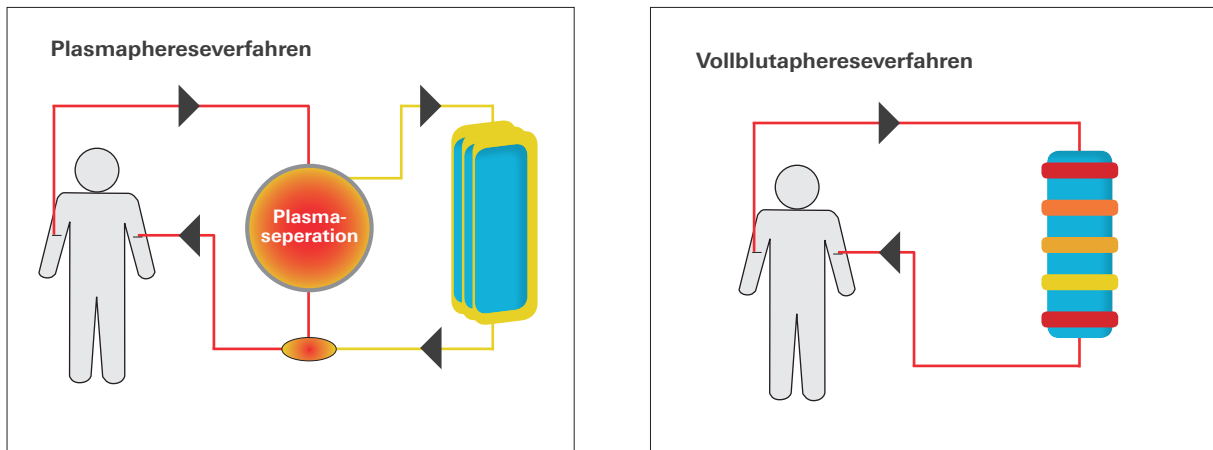


Abb. 3: Grundprinzip der Verfahren zur Therapeutischen Apherese © V. Schettler

Grundsätzlich sollte vor Einleitung der Apheresetherapie auf die Gabe von Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE)-Hemmern verzichtet werden, da durch negativ geladene künstliche Oberflächen bei Blutkontakt das Bradykinin-Kallikrein-System aktiviert wird. Die ACE-Hemmer können diesen Wirkmechanismus derart verstärken, dass es zu einer akuten, schweren und anhaltenden Hypotension mit nachfolgender Hospitalisierung kommen kann. In den Gebrauchsanweisungen einer Reihe von Apheresesystemen ist dieser Zusammenhang explizit als Kontraindikation formuliert, aber auch ohne explizite Kontraindikation sollte auf die Gabe von ACE-Hemmern verzichtet werden. Häufig steht die Gabe von AT1-Rezeptorblockern als Alternative zur Verfügung, die in seltenen Fällen wie direkte Reninhemmer ebenfalls einen Effekt auf das Bradykinin-Kallikrein-System haben können.

Bei therapeutischen Aphereseverfahren kann es grundsätzlich auch zur Entfernung und damit auch zu einem signifikanten Konzentrationsabfall von Medikamenten im Blut des Patienten kommen. Gerade bei kritisch kranken Patienten ist dies bei der Gabe von Antibiotika oder in anderen Fällen von Immunsuppressiva zu beachten. Hier kann die Bestimmung von Medikamentenkonzentrationen hilfreich in der entsprechenden Therapie sein. Systematische Untersuchungen liegen derzeit aber nicht vor.

## Behandlungsverfahren

### A.1.1 Plasmaaustausch

Beim Plasmaaustausch erfolgt zunächst eine Plasma-separation, bei der das Blutplasma mit allen gelösten Bestandteilen einschließlich der Plasmaproteine von den Blutzellen mit Hilfe einer Zentrifuge oder eines Membranplasmaseparators getrennt wird. Das abgetrennte Plasma wird vollständig verworfen und isovolämisch je nach Indikation durch eine Albuminlösung, Frischplasma (fresh frozen plasma, FFP) oder Plasmaprodukte wie kryodepletiertes Plasma ersetzt. Der Plasmaaustausch ist im Gegensatz zu den selektiven Aphereseverfahren als unselektive Apheresebehandlung zu bewerten. Für den Plasmaaustausch wird in der deutsch- wie englischsprachigen Literatur häufig synonym der Begriff Plasmapherese verwendet, aus dem per se aber nicht abgeleitet werden kann, welche Substitution oder weitere Prozessierung des Plasmas erfolgte. Für die Durchführung eines Plasmaaustausches bei Kindern und Jugendlichen wird auf die SOP des Arbeitskreises Kinderdialyse der GPN verwiesen (Plasmapherese; R. Büscher, D. Müller, G. Klaus, C. P. Schmitt. S. 171–176, 3. Auflage 2019).

Bei den selektiven Verfahren der TA wird ebenso wie bei Plasmatherapieverfahren das über einen Plasmafilter oder eine Zentrifuge separierte Plasma in einem Sekundärkreislauf entweder durch einen weiteren Filtrationsprozess oder mit Hilfe immunologischer oder physikochemischer Adsorption oder Präzipitation von den pathogenen Substanzen befreit und das gereinigte Plasma wird dem Patienten wieder zugeführt. Bei Hämoperfusionsverfahren erfolgt die Separation in einem Filter aus dem Vollblut ohne vorherige Plasmaseparation (siehe Abb. 3, S. 9).

## A.1.2 Lipoproteinapherese (LA)-Verfahren

Die verschiedenen Verfahren der LA dienen der Absenkung von LDL-Partikeln (LDL-P) und damit der LDL-C-Konzentration, von triglyzeridreichen Lipoproteinen und von Lp(a) bei medikamentös unzureichend behandelbaren Lipidstoffwechselstörungen. Indikation und Durchführung werden im Kapitel zur LA behandelt. Die zusätzliche Fibrinogen-Elimination einiger Verfahren kann im Einzelfall die Auswahl des Verfahrens für den Patienten mitbestimmen.

### A.1.2.1 Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP)

Nach Separation des Plasmas werden über einen zweiten Filter (Plasmafilter) Moleküle mit einer Größe von über 1.500 kD entfernt. Neben LDL-P werden auch andere große Moleküle (wie beispielsweise VLDL, Lp(a)) und deren durch Oxidation und Glykosilierung modifizierte Formen sowie Fibrinogen entfernt. Die Trenncharakteristik der Filter und weitere Elemente der Verfahrenstechnik wurden in den letzten Jahren optimiert, um eine möglichst gute Trennung von LDL- und HDL-Partikeln zu erreichen.

### A.1.2.2 Dextransulfatadsorption

Bei diesem Verfahren wird positiv geladenes Apolipoprotein B-100, das in LDL, VLDL und Lp(a) enthalten ist, an immobilisiertes, negativ geladenes niedermolekulares Dextran gebunden. Dabei gibt es basierend auf der Grundlage dieses Behandlungsprinzips 2 unterschiedliche Verfahren. Beim Vollblutverfahren wird das Blut direkt durch einen Adsorber geleitet. Bei Plasmaverfahren wird in einem ersten Schritt das Plasma mit Hilfe eines Membranplasmaseparators abgetrennt. Das zu behandelnde Plasma wird danach durch einen Adsorber geleitet und anschließend dem Vollblut wieder zugeführt.

### A.1.2.3 Immunadsorption von LDL und Lp(a)

Nach Plasmaseparation erfolgt die Elimination von LDL- und Lp(a)-Partikeln durch Bindung an polyklonale, gegen menschliches Apolipoprotein B-100 gerichtete Schafs-Antikörper. Diese Antigen-Antikörper-Bindung ist bei Erniedrigung des pH-Wertes reversibel, so dass die regenerierte Säule für denselben Patienten wieder zur Adsorption zur Verfügung steht.

### A.1.2.4 Polyacrylat-Vollblutadsorption (DALI®)

Bei diesem Verfahren (DALI/Direct Adsorption of Lipoproteins) wird das Vollblut über einen Adsorber geleitet, der poröse Polyacrylamidkügelchen enthält, auf deren Oberfläche sich Polyacrylsäure befindet. Die negativ geladene Polyacrylsäure bindet reversibel den Apolipoprotein – B100-Anteil der LDL und des Lp(a) und wenig Fibrinogen.

### A.1.2.5 Präzipitationsverfahren (H.E.L.P.®)

Bei dem LA-Verfahren H.E.L.P. (Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation) wird das abgetrennte Blutplasma mit einem Heparin-Azetatpuffer versetzt, wodurch der Plasma-pH-Wert gesenkt wird. Dies hat zur Folge, dass es zu einer Vernetzung von LDL, Fibrinogen und Lp(a) mit Heparin kommt, wobei das Präzipitat durch einen Filter und das überschüssige Heparin durch Adsorption aus dem Plasma eliminiert wird, bevor dieses selbst durch Bikarbonatdialyse in einen fast physiologischen pH-Bereich gebracht und dem Patienten zurückgeführt wird.

## A.1.3 Immunadsorption von Immunglobulinen

Für die Behandlung von immunologisch vermittelten Erkrankungen können Immunadsorptionsverfahren eingesetzt werden, die im Gegensatz zum unselektiven Plasmaaustausch selektiv lösliche Faktoren des Immunsystems (Immunglobuline, Komplementfaktoren, Immunkomplexe) durch Adsorption aus dem Plasma des Patienten entfernen. Alle Verfahren beruhen auf einer vorherigen Plasmaseparation mittels Plasmafilter oder Zentrifuge, es existieren Einweg- und Mehrwegsäulensysteme mit unterschiedlichen Eigenschaften.

## A.1.4 Viskositätsbeeinflussende Therapieverfahren

Die auch unter der Bezeichnung Fibrinogen-LDL-Apherese durchgeführten extrakorporalen Verfahren zielen auf eine Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes durch Plasmaseparation mit anschließender Entfernung von hochmolekularen Plasmaproteinen, die die Plasmaviskosität maßgeblich bestimmen, nämlich Fibrinogen und LDL-Partikel. Zum Einsatz kommen eine modifizierte Form der Doppelfiltrations-Plasmapherese (Rheopherese), das H.E.L.P.-Verfahren oder eine Fibrinogenadsorption. Einsatzgebiete bestehen in der Augenheilkunde (altersabhängige Makuladegeneration), der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (akuter Hörverlust) und der Angiologie (ischämische Erkrankungen der unteren Extremitäten).

### A.1.5 Zytapherese, Zellapherese

Mit der Leukozytapherese, Zytapherese oder Zellapherese werden Apherese-Verfahren der extrakorporalen Blutreinigung zusammengefasst, bei denen gezielt Zellen einzelner Zellpopulationen (Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten, Thrombozyten) aus dem Blut entfernt werden. Bei hämatologischen Grunderkrankungen erfolgt dies in der Regel in transfusionsmedizinischen Abteilungen nach Plasmaseparation mittels Zentrifugation, kann aber auch – und hier finden sich die nephrologischen Einsatzgebiete – im Vollblut durch Adsorption bzw. Filtration der Zellen erfolgen. Ziel der Behandlung ist eine Beeinflussung des Krankheitsprozesses durch das Entfernen von Zellen (therapeutische Zytapherese). Die Gewinnung von Spenderzellen (Erythrozyten, Thrombozyten und neutrophile Granulozyten) zur heterologen Transfusion oder von hämatopoetischen Vorläuferzellen zur späteren autologen Transfusion (Blutstammzellapherese) entspricht der präparativen Apherese und wird hier nicht abgehandelt. Abhängig von der Zielzelle spricht man bei der therapeutischen Zytapherese von Leukozytapherese, Thrombozytapherese oder Erythrozytapherese, wobei sowohl die Thrombozyt- wie auch Erythrozytapherese eine Domäne der Hämatologie im Rahmen der Therapie von Blutzellerkrankungen sind und nachfolgend nicht weiter betrachtet werden.

### A.1.6 Toxinelimination mit Aktivkohle- und Neutralharzadsorbentien

Sofern übliche Maßnahmen wie z. B. auch Hämodialyse/Hämofiltration nicht zu einer Elimination von exogen zugeführten Toxinen bei Patienten geführt haben, müssen extrakorporale Blutreinigungsverfahren insbesondere zur sekundären Entgiftung von eher lipophilen Giftstoffen bei hoher Plasmaproteinbindung und kleinem Verteilungsvolumen verwendet werden. Toxische Substanzen werden aus dem Vollblut unter Verwendung von Adsorbentien (z. B. beschichtete Aktivkohle oder Neutralharze), auch Hämo-perfusion genannt, entfernt. Das Ausmaß der Giftelimination wird durch die Affinität des Giftes zum Adsorbens, Verteilungsvolumen im Körper und Äquilibriumrate zwischen Gewebe und Blut bestimmt. Zur Vermeidung von Koagulation im extrakorporalen Kreislauf (insbesondere im Adsorber) erfolgt eine Antikoagulation mit hochdosiertem Heparin.

### A.1.7 Leberersatztherapie

Die fallpauschalenbezogene DRG-Statistik der Krankenhäuser in Deutschland zeigt seit Jahren ohne große Schwankungen, dass der Einsatz der extrakorporalen Leberunterstützung in spezialisierten Kliniken einen etablierten Bestandteil der interdisziplinären Intensiv-

therapie darstellt. Die in der Praxis eingesetzten Verfahren werden daher im Folgenden aufgezählt. Auf eine ausführliche Bewertung der Indikationsstellung, die bei wenigen schwerst erkrankten Patienten individuell erfolgt, wurde im Rahmen dieser Ausgabe des Apherese-Standards der DGfN/DN verzichtet.

Molecular Adsorbent Recirculating Systems, MARS®-System: Dies ist ein Hämodialyseverfahren, das aus einem sekundären rezirkulierenden Dialysat-Kreislauf mit Albumin als Transportprotein besteht, das albumingebundene Toxine über einen für Albumin impermeablen Hohlfaserfilter aus dem extrakorporalen Kreislauf aufnimmt. Das albuminhaltige Dialysat wird über einen weiteren Dialysator sowie über zwei Adsorbersäulen (Aktivkohle und Anionenaustauscher) geleitet, welche die Albumin-gebundenen Toxine binden. Im sekundären Dialysator werden in einem tertiären Dialysat-Kreislauf sowohl wasserlösliche Toxine entfernt als auch Störungen des Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes ausgeglichen.

Prometheus® Entgiftungssystem („fraktionierte Plasmaseparation, Adsorption und Dialyse (fPAD)“): Bei diesem System werden toxinbindende Proteine durch Filtration über eine für Albumin hochpermeable Membran mit einer molekularen Trenngrenze > 120.000 Dalton in einen Sekundärkreislauf überführt und mit Hilfe von Adsorbentien gebunden. Das gereinigte Filtrat wird gemeinsam mit dem nicht-filtrierten Blut mit einem High-Flux-Dialysator dialysiert und anschließend wieder re-infundiert.

Albumindialyse: Hierbei handelt es sich um ein „single pass“-Hämodialyseverfahren mit 5 %-igem Zusatz von Albumin in der Dialysierflüssigkeit. Die Elimination albumingebundener Toxine erfolgt in einem für Albumin impermeablen High-Flux-Dialysator über die Bindung an das toxinfreie Albumin in der Dialysierflüssigkeit.

Bilirubin-Gallensäure-Adsorber (BR-350): Bei diesem System werden nach vorgeschalteter Plasmaseparation besonders das negativ geladene Bilirubin und Gallensäuren an die Adsorberoberfläche eines Styrol-Divinyl-Benzol-Copolymer Harzes gebunden. Das behandelte Plasma wird anschließend wieder re-infundiert. Mit einem Adsorber können 3 bis 7 Liter Plasma behandelt werden. Für die Durchführung einer Leberersatztherapie bei Kindern und Jugendlichen siehe SOP des Arbeitskreises Kinderdialyse der GPN (Extrakorporale Leberbridging-Verfahren C. P. Schmitt, L. Pape, M. Kreuzer, U. Querfeld. S. 197–205, 3. Auflage 2019).

### A.1.8 Extrakorporale Photopherese

Die extrakorporale Photopherese (extrakorporale Photochemotherapie) wird bei bestimmten Lymphomen

der Haut und bei Transplantat-Abstoßungsreaktionen (Graft-versus-host disease GvHD) eingesetzt. Der Patient nimmt eine photosensibilisierende Substanz (Methoxypsoralen) in Tablettenform ein, welche an Leukozyten binden kann. Nachfolgend werden die Leukozyten extrakorporal über eine Zentrifuge wie bei der Leukozytapherese vom Blut getrennt und außerhalb des Körpers mit UVA-Licht bestrahlt. Alternativ kann die photosensibilisierende Substanz auch nach der Separation extrakorporal den Leukozyten hinzugegeben werden. Zum Abschluss der Behandlung werden die Leukozyten wieder intravenös rückinfundiert. Zur Behandlung existieren unterschiedliche, erkrankungsspezifische Therapieregimes. Die Durchführung der Photopherese erfolgt meistens in transfusionsmedizinischen und hämatologischen Kliniken und wird im Folgenden nicht näher abgehandelt.

### **A.1.9 Strukturelle Voraussetzungen zur Durchführung der Therapeutischen Apherese**

Die Durchführung aller TA-Verfahren erfordert spezielle personelle und apparative Voraussetzungen. Hierbei sind umfangreiche Erfahrungen im Umgang mit dem extrakorporalen Kreislauf und dessen Komplikationsmöglichkeiten sowie den verschiedenen Verfahren der TA zwingende Voraussetzung.

Im ambulanten Behandlungsbereich muss die fachliche Befähigung zur Ausführung und Abrechnung von Blutreinigungsverfahren nachgewiesen werden (Qualifikationsvoraussetzungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB V). Der die Apheresetherapie ausführende Arzt muss über intensivmedizinische Erfahrung verfügen. Im stationären Bereich sind für den verantwortlichen Arzt einschlägige Erfahrungen mit diesen Behandlungsverfahren notwendig.

#### **A.1.9.1 Personelle Voraussetzungen**

Aus Expertensicht ist die grundsätzliche Befähigung gegeben, wenn die Schwerpunktbezeichnung Nephrologie bzw. die Qualifikationsvoraussetzungen für die Durchführung und Abrechnung von Dialyseleistungen erfüllt sind und die selbständige Durchführung von TA unter Leitung eines mit Aphereseverfahren erfahrenen Nephrologen nachgewiesen werden können. Hierbei wird empfohlen, dass im Rahmen der Weiterbildung zum Nephrologen Erfahrungen in der Indikationsstellung und Durchführung mit mehreren verschiedenen Verfahren mit mehreren Krankheitsbildern (lipidologische und immunologische Krankheitsbilder) über 6 Monate nachgewiesen werden.

Aus Expertensicht sollte die TA bei pädiatrischen Patienten von einem Facharzt für Kinder- und Jugend-

medizin mit Schwerpunkt Kinderneurologie durchgeführt werden, auch wenn pädiatrische Patienten grundsätzlich mit den gleichen Aphereseverfahren wie erwachsene Patienten behandelt werden. Besondere Beachtung müssen extrakorporale Volumina und die Berechnung des zirkulierenden Blutvolumens finden, was abhängig von der Größe der Kinder auch eine entsprechende Anpassung der Schlauchsysteme und Filter erfordert. Für die konkrete Durchführung der TA bei Kindern und Jugendlichen wird auf die aktuellen SOP's zur Plasmapherese, Immunadsorption, LDL-Apherese, Leberersatzverfahren und Antikoagulation des Arbeitskreises Kinderdialyse der GPN verwiesen (Antikoagulation T. Ahlenstiel-Grunow, M. Kreuzer, L. Pape, D. Haffner, H. Staude. S. 147–156; Plasmapherese R. Büscher, D. Müller, G. Klaus, C. P. Schmitt. S. 171–176; Immunadsorption B. Hoppe, C. P. Schmitt, M. Feldkötter, B. Beck. S. 177–184; Lipoprotein-Apherese G. Klaus, L. Pape, C. P. Schmitt, J. Oh. S. 185–195; Extrakorporale Leberbridging-Verfahren C. P. Schmitt, L. Pape, M. Kreuzer, U. Querfeld. S. 197–205; 3. Auflage 2019). Die TA bei Kindern und Jugendlichen sollte in einem Kinderdialysezentrum durchgeführt werden, das eine spezielle pädiatrische und psychosoziale Betreuung der Patienten gewährleisten kann.

Mit der Durchführung der extrakorporalen Aphereseverfahren ist ausschließlich examiniertes Pflegepersonal zu betrauen, das Erfahrung im Umgang mit einem extrakorporalen Kreislauf und dessen Komplikationsmöglichkeiten hat. In der Regel verfügt Dialyse-Fachpersonal (entsprechend dem Absatz A.4.1.1–A.4.1.4 des Dialysestandards 2015 der DGfN) über diese Befähigung. Bei den vielfältigen verschiedenen Therapieverfahren ist vor der selbstverantwortlichen Vorbereitung, Bedienung und Therapiedurchführung für jedes Verfahren eine Einweisung (meist durch den Anbieter des Aphereseverfahrens oder Hersteller der Geräte (Medizinproduktegesetz (MPG) konform) anzubieten und nachzuweisen.

#### **A.1.9.2 Technische Voraussetzungen**

Zur Durchführung von TA-Verfahren sind räumliche, technische und hygienische Voraussetzungen zu erfüllen, wie sie in Dialyseeinrichtungen vorhanden sind. In einer Aphereseeinrichtung sollten für die Behandlung Erwachsener mindestens zwei Behandlungsplätze vorhanden sein.

Grundsätzlich müssen alle Geräte über eine Zulassung gemäß Medizingeräteverordnung (MedGV) bzw. Medizinproduktegesetz (MPG) verfügen und entsprechend mit allen für die Funktionen und die Patientensicherheit notwendigen Schutzsystemen ausgestattet sein. Die Behandlungsgeräte müssen regelmäßig gewartet werden.

Zur Behandlung von Notfällen ist als Mindestausstattung ein Notfallkoffer, eine Absaugvorrichtung, Sauerstoffversorgung, Defibrillator mit EKG-Schreiber und Monitor zu fordern. Zur unmittelbaren Kontrolle sollte die Bestimmung der aktivierten Gerinnungszeit, der Serum-Elektrolyte einschließlich des ionisierten Calciums und des Säure-Basen-Haushaltes am Behandlungsort verfügbar sein.

### A.1.9.3 Qualitätssicherungsregister

Die Behandlungsprotokolle und die Erfolgskriterien der Behandlung sollten sorgfältig hinsichtlich der eingesetzten Verfahren, der Nebenwirkungen und der Zielparameter dokumentiert werden.

Zur Qualitätssicherung der therapeutischen Lipoprotein-Aphereseverfahren existiert seit 2011 das Deutsche Lipoproteinapherese-Register (DLAR). Die Autoren fordern dazu auf, dass alle Lipoproteinapheresen in diesem Register erfasst werden (<https://apherese-register.org>).

Für die internationale Erfassung der therapeutischen Aphereseverfahren ist das World Apheresis Association (WAA)-Registry zu nennen (<http://www.waa-registry.org>). Hier werden seit 2002 Daten zur TA gesammelt.

#### Literatur

1. Nadler SB, Hidalgo JU, Block T: Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962; 5: 224–232.
2. Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, Ferrant A, Lewis SM, Najean Y. *Br J Haematol* 1995; 89: 748–56.
3. Sprenger KB, Huber K, Kratz W, Henze E. *J Clin Apher* 1987; 3: 185–90.

## Kostenerstattung der Therapeutischen Apherese

### Vergütung der Apheresetherapie im Krankenhaus

Im Jahr 2003 wurde das G-DRG-System (German-Diagnosis Related Groups-System) als Vergütungssystem für allgemeine Krankenhausleistungen eingeführt. Der § 17b des Krankenhausfinanzierungsgesetzes (KHG) legt fest, dass das Vergütungssystem „Komplexitäten und Komorbiditäten abzubilden hat“. Die Deutsche Krankenhausgesellschaft, der GKV-Spitzenverband und der Verband der privaten Krankenversicherung legen als Partner der Selbstverwaltung im Gesundheitswesen und als Vertragsparteien auf Bundesebene das Krankenhausvergütungssystem jährlich fest [DIMDI 2019, InEK 2019]. Die Zahl der DRGs stieg kontinuierlich, seit 2004 kamen Zusatzentgelte als ergänzende Vergütungskomponente hinzu.

Der Fallpauschalenkatalog listet die DRGs (Diagnosis Related Groups) insgesamt auf [InEK 2019]. In den Anlagen des Fallpauschalenkatalogs sind die Zusatzentgelte mit Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) aufgeführt, hierunter die Verfahren der Therapeutischen Apherese (siehe Tab. 3, S. 14). Bei einem Teil der Zusatzentgelte wird ein bundeseinheitlicher Preis vorgegeben, z. B. der OPS-Kode für die Plasmapherese, synonym für den Plasmaaustausch verwendet, und der 2010 eingeführte OPS-Kode für die Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP). Andere Zusatzentgelte sind krankenhausespezifisch zu verhandeln, hierunter unverändert die Immunadsorption, bei der zwischen Behandlungen mit einem nicht-regenerierbaren Einmaladsorber oder mit wiederverwendbaren Adsorbentien unterschieden wird. Nach der Musterrechnung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie ist die Durchführung einer Immunadsorptionsbehandlung mit Kosten von 2.232,62 € anzusetzen [Kribben et al. 2004]. Diese kann genutzt werden, wenn während einer stationären Behandlung zwei Einmaladsorber sequentiell im extrakorporalen Kreislauf eingesetzt werden. Der OPS 8-821.0 kann dann zweimal kodiert werden.

Können aufgrund einer fehlenden Vereinbarung noch keine krankenhausespezifischen Zusatzentgelte abgerechnet werden, sind für jedes Zusatzentgelt 600,00 € abzurechnen. Für die Kalkulation der Zusatzentgelte spielen Kalkulationskrankenhäuser eine wesentliche Rolle, um die Kostendeckung zu gewährleisten. Für das Jahr 2016 übermittelten 340 Kalkulationskrankenhäuser die Kostendaten an das InEK. Für die Immunadsorption war festzustellen, dass zum Teil keine kostendeckenden Daten dokumentiert wurden. Anstelle der krankenhausespezifischen Verhandlung von Zusatzentgelten treten zunehmend bundeseinheitli-

Bezeichnung des Verfahrens (OPS-Text)	OPS-Kode 2019 (generell ist jede durchgeführte Apherese separat zu kodieren)	Zusatzentgelte (ZE) mit Differenzierungen (ZED) nach G-DRG 2019 Fallpauschalenkatalog	Betrag nach G-DRG 2019 Fallpauschalenkatalog (Anlagen 2, 4, 5, 6)
<b>Therapeutische Plasmapherese, PE</b> (mit gleichzeitiger Zellapherese)	<b>8-820</b>	<b>ZE36</b>	
mit normalem Plasma oder Albumin	<b>8-820.0</b> nach Anzahl: <b>8-820.00 = 1 PE</b> bis <b>8-820.0w ≥ 50 PE</b>	nach Anzahl differenziert in: <b>ZE36.01 = 1 PE</b> bis <b>ZE36.27 ≥ 50 PE</b>	<b>1.278,27 €</b> bis <b>66.470,04 €</b> Hinweis: Die Gabe von Albumin oder Plasma ist im Kode enthalten
mit kryodepletiertem Plasma	<b>8-820.1</b> nach Anzahl: <b>8-820.10 = 1 PE</b> bis <b>8-820.1w ≥ 50 PE</b>		
mit gefrorenem, pathogenreduziertem (zellfreiem) Aphereseersfrischplasma vom Einzelspender oder Poolplasma	<b>8-820.2</b> nach Anzahl: <b>8-820.20 = 1 PE</b> bis <b>8-820.2w ≥ 50 PE</b>		
<b>Immunadsorption</b>	<b>8-821</b>	<b>ZE13</b>	krankenhausindividuelle Verhandlung
mit nicht regenerierbarer Säule	<b>8-821.0</b>		
mit regenerierbarer Säule	<b>8-821.1</b>		
Ersteinsatz	<b>8-821.10</b>		
weitere Anwendung	<b>8-821.11</b>		
<b>Adsorption zur Entfernung hydrophober Substanzen</b> (niedrig- und /oder mittel-molekular); inkl. Zytokin-Adsorption	<b>8-821.2</b>	<b>ZE09</b>	krankenhausindividuelle Verhandlung
<b>Sonstige</b>	<b>8-821.x</b>		
<b>Lipoproteinapherese</b>	<b>8-822</b>	<b>ZE61</b>	<b>1.078,71 €</b>
<b>Therapeutische Zellapherese</b> (ohne Zellapherese zur Gewinnung von Granulozytenkonzentraten oder Stammzellen oder Zellapherese mit gleichzeitiger Plasmapherese)	<b>8-823</b>	<b>ZE15</b>	krankenhausindividuelle Verhandlung
<b>Photopherese</b>	<b>8-824</b>	<b>ZE37</b>	<b>1.292,03 €</b>
<b>Spezielle Zellaphereseverfahren</b>	<b>8-825</b>	<b>ZE15</b>	krankenhausindividuelle Verhandlung
Zellapherese mit Adsorption von Granulozyten und Monozyten an Zellulose-Perlen	<b>8-825.0</b>		
Zellapherese mit Adsorption von Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten in einem Polypropylen-Adsorptionsfilter	<b>8-825.1</b>		
Sonstige	<b>8-825.x</b>		
<b>Doppelfiltrations-Plasmapherese, DFPP</b>	<b>8-826</b>	<b>ZE36</b>	
ohne Kryofiltration	<b>8-826.0</b> nach Anzahl: <b>8-826.00 = 1 DFPP</b> bis <b>8-826.0t ≥ 50 DFPP</b>	nach Anzahl differenziert in: <b>ZE36.01 = 1 DFPP</b> bis <b>ZE36.27 ≥ 50 DFPP</b>	<b>1.278,27 €</b> bis <b>66.470,04 €</b>
mit Kryofiltration	<b>8-826.1</b> nach Anzahl: <b>8-826.00 = 1 DFPP</b> bis <b>8-826.0t ≥ 50 DFPP</b>		
<b>Apherese der löslichen, FMS-ähnlichen Tyrosinkinase 1 [sFIt-1-Apherese]</b>	<b>8-827</b>	<b>kein zugeordnetes ZE</b>	krankenhausindividuelle Verhandlung
<b>Extrakorporale Leberersatztherapie (Leberdialyse)</b>	<b>8-858</b>	<b>ZE10</b>	krankenhausindividuelle Verhandlung

Tab. 3: Verfahren der Therapeutischen Apherese im OPS Version 2019 Kapitel 8 des DIMDI und Fallpauschalenkatalog 2019 des InEK

che Vergütungen auf. Werden diese aufgrund nicht kostendeckender Kalkulationen festgesetzt, wird das Therapieangebot gefährdet. Die jetzt schon zu beobachtende regionale Vereinheitlichung überträgt den individuellen Kostenkalkulationen aller Krankenhäuser eine bundesweite Verantwortung.

Bei im Krankenhaus eingesetzten Methoden gilt der Grundsatz der Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt mit dem Ziel, die Einführung von Innovationen in die stationäre Versorgung zu erleichtern und zu fördern. Gemäß § 6 Abs. 2 des Krankenhausentgeltgesetzes (KHEntgG) kann die Vergütung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB), die mit den Fallpauschalen und Zusatzentgelten noch nicht sachgerecht vergütet werden können, durch zeitlich befristete Entgelte vereinbart werden. Krankenhäuser können Anfragen für NUB an das InEK einsenden. Erfüllen die Anfragen die Kriterien der NUB-Vereinbarung, kann für diese Methoden oder Leistungen für das kommende Jahr die Vereinbarung eines krankenhausesindividuellen Entgelts verhandelt werden. Die vereinbarten NUB sind innerhalb der GKV solange erstattungsfähig, bis der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) diese bewertet hat. Entweder erfolgt dann die Überführung in einen neuen OPS oder die Erstattungsfähigkeit entfällt. Weniger als 20% der Anfragen wurden bisher positiv beschieden. Prinzipiell steht der Weg über diese hohe Hürde auch für neue Aphereseverfahren offen.

### **Vergütung der ambulanten Apheresetherapie**

Grundlage der geregelten Erstattung ist die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) für den Bereich der Apherese, zuletzt geändert mit Beschluss vom 15.02.2018 [G-BA 2018]. Die Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung muss von der Kommission der regionalen Kassenärztlichen Vereinigung unter Mitwirkung von Vertretern des MDK genehmigt werden. Die fachliche Befähigung setzt in der Regel die Qualifikation als Nephrologe voraus. Über das Beratungsergebnis unterrichtet die Beratungs-Kommission der Kassenärztlichen Vereinigung die leistungspflichtige Krankenkasse, die ihrerseits den Versicherten informiert. Die konkrete Abrechnung der Apherese im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ist in jedem Einzelfall schließlich erst dann zulässig, wenn die leistungspflichtige Krankenkasse dem Versicherten einen schriftlichen Leistungsbescheid erteilt hat. Die Indikationsstellung, auch im Wiederholungsfall und im Behandlungsverlauf muss umfangreich dokumentiert werden. Aus der Dokumentation muss nachvollziehbar hervorgehen, dass eine Befundkonstellation vorliegt, für die es keine Therapiealternativen gibt. Leistungen

der GKV sind die Lipoproteinapherese (LA) bei schweren Fettstoffwechselstörungen und die Immunadsorption (IA) bei therapierefraktärer rheumatoider Arthritis (RA), wobei letztere in der Praxis keine Rolle mehr spielt. Die Genehmigung der Lipoproteinapherese ist auf ein Jahr befristet, eine Verlängerung muss erneut beantragt werden. Für die Immunadsorption bei RA wird ein Zyklus von 12 Behandlungen genehmigt. Die Wiederholung bedarf eines erneuten Antrags.

### **Einzelfallantrag für Therapeutische Aphereseverfahren**

Der Einzelfallantrag kommt generell in Betracht, wenn die beabsichtigte Behandlung mit einer vom G-BA ausgeschlossenen oder nicht geprüften Methode erfolgen soll. In der vertragsärztlichen ambulanten Behandlung gilt der Grundsatz des Verbotes mit Erlaubnisvorbehalt. Dieser mühsame Weg der Kostenerstattung ist im Fall einer schweren Erkrankung erforderlich, bei der die Apheresetherapie eine Ultima ratio der ambulanten Therapie darstellt. Ein wichtiger Begriff ist die notstandsähnliche Situation: es liegt eine die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende fortschreitende Erkrankung vor, bei der keine andere Therapie verfügbar ist und aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, mit der Apheresetherapie einen Behandlungserfolg zu erzielen. Medikamentöse Therapieoptionen sind ausgeschöpft. Wichtig ist die Stellungnahme der behandelnden Ärzte, dass die Durchführung der Apheresetherapie die einzige Möglichkeit darstellt, die Symptome bei dem Patienten zu stabilisieren. Insbesondere wenn der fortschreitende Krankheitsprozess eine schwere, irreversible Behinderung verursachen kann.

In diesem Zusammenhang ist die Entscheidung des Bundesverfassungsgerichtes (vgl. BVerfG, Beschluss vom 06.12.2005, Az.: 1 BvR 347/98, „Nikolaus-Beschluss“) anzuführen. Danach ist es „mit den Grundrechten aus Art. 2 Abs. 1 GG (allgemeine Handlungsfreiheit) in Verbindung mit dem Sozialstaatsprinzip und aus Art. 2 Abs. 2 Satz 1 GG (Grundrechte auf Leben und körperliche Unversehrtheit) nicht vereinbar, einen gesetzlich Krankenversicherten, für dessen lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung steht, von der Leistung einer von ihm gewählten, ärztlich angewandten Behandlungsmethode auszuschließen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.“ Dem Begriff der lebensbedrohlichen Erkrankung gleichgestellt sind andere Erkrankungen, bei denen die körperliche Unversehrtheit dauerhaft beeinträchtigt zu werden droht (z. B. eine akut drohende schwere, irreversible Behinderung, wie der Verlust eines Sinnesor-

gans bei Erblindung oder Ertaubung, Rollstuhlpflicht oder Pflegebedürftigkeit).

Allerdings gibt es für diese Auslegung des Nikolaus-Beschlusses keine einheitliche Rechtsauffassung auf der Ebene der Landessozialgerichte.

Der Einzelfallantrag ermöglicht eine Erstattung ohne die positive Entscheidung des G-BA, der als untergesetzlicher Normengeber die Konkretisierungen des GKV-Leistungskataloges und der hierfür bestimmten Verfahrensordnung vorgibt. Bewertungsverfahren des G-BA enthalten ein Leistungsverbot bis zum Abschluss des Verfahrens oder ermöglichen den Ausschluss von Leistungen. Dabei erfolgt eine Aufnahme in den Leistungskatalog häufig nur dann, wenn der Nutzen einer medizinischen Methode nach sehr eng gefasster Auslegung der evidenzbasierten Medizin nachgewiesen ist, und die Methode wirtschaftlich ist. Gegebenenfalls ist beim Einzelfallantrag zu prüfen, ob das sozialrechtlich definierte Verfahren zur Beseitigung eines Systemmangels anzuwenden ist. Diese hohen sachlichen und formellen Anforderungen werden mit dem Nikolaus-Beschluss im Fall hinreichender Schwere und Alternativlosigkeit modifiziert. Die Erfahrungen zeigen das Bild einer restriktiven Handhabung der Vorgaben des Nikolaus-Beschlusses. Eine anfänglich versichertenfreundliche Tendenz ist einer zurückhaltenden, doch durchaus sorgfältigen Interpretation gewichen [RUB Nikolaus-Projekt 2018].

---

## Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (G-BA): Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (MVV-RL) in der Fassung vom 17. Januar 2006, zuletzt geändert am 16.03.2017; bzgl. ambulante Durchführung der Apherese als extrakorporales Hämotherapieverfahren. BAnz AT 06.06.2017; B3; in Kraft getreten am 7. Juni 2017.
2. DIMDI – Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation. Köln, 2019 [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de).
3. InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus 2019: [www.g-drg.de](http://www.g-drg.de).
4. Kribben A et al. Kostenkalkulation für die Dialyse und andere Therapieverfahren in der Nephrologie. Das Krankenhaus 2004; 5: 356–363.
5. MDK – Medizinischer Dienst der Krankenkassen, sozialmedizinische Expertengruppe 4 (SEG4, Vergütung und Abrechnung), SEG 4-Kodierempfehlungen, Kodierempfehlung Nr. 336, Immunsorption (8–821). Redaktion des MDK, Essen 2017.
6. Ruhr-Universität Bochum – Nikolaus-Projekt- Institut für Sozial- und Gesundheitsrecht – Übersicht Entscheidungen; letzte Aktualisierung 11.10.2018 [www.nikolaus-beschluss.de](http://www.nikolaus-beschluss.de)

7. Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338).



## Angiologie

### Aphereseindikationen bei angiologischen Krankheitsbildern

Bei arteriellen Gefäßerkrankungen, die typischerweise vom Angiologen gesehen werden, sind aufgrund ihrer klinischen Relevanz drei Indikationen zu nennen: extrakardiale Manifestationen atherosklerotischer Gefäßerkrankungen, Wundheilung und Extremitätenerhalt bei diabetischem Fußsyndrom mit chronisch-kritischer Extremitätenischämie und refraktäre Fälle der Thrombangiitis obliterans. Die TA kann als Ultima ratio Therapie im Rahmen eines individuellen Therapieversuches eingesetzt werden.

### Extrakardiale atherosklerotische Gefäßerkrankungen

#### a) Rationale

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit, eine Stenose der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien und das abdominale Aortenaneurysma sind häufige angiologische Krankheitsbilder und Manifestation einer systemischen Atherosklerose. Das Risiko für koronare Ereignisse, kardial bedingten Tod und Schlaganfall ist bei diesen Patienten sehr hoch [Goessens BM et al. 2007; Lawall H et al. 2015; Welten GM et al. 2008]. Hypercholesterinämie und Erhöhung von Lp(a) sind etablierte Risikofaktoren für diese Erkrankungen. Zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse und zur Progressionshemmung der Erkrankung gelten bzgl. der lipidmodifizierenden Therapien die gleichen Empfehlungen wie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung [Lawall H et al. 2015; Reiner Z et al. 2011; Tendera M 2011].

Bei Patienten mit extrakardialen Manifestationen atherosklerotischer Gefäßerkrankungen, bei denen medikamentöse Maßnahmen nicht ausreichend effektiv sind, um erhöhte LDL-C-Werte in den Zielbereich zu senken, ist eine Lipoproteinapherese indiziert und wirksam [Kroon AA et al. 1996]. Bei Patienten mit erhöhtem Lp(a) und progredienter peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder Carotisstenose, welche trotz intensiver medikamentöser Therapie Rezidiv-Eingriffe zur Revaskularisation erforderlich waren, ist ebenfalls gezeigt, dass unter Lipoproteinapherese die klinisch indizierte Rezidiv-Eingriffsrate gesenkt wird [Franchini M et al. 2015]. Für Patienten mit abdominalem Aortenaneurysma kann über den Analogieschluss die Empfehlung zur Lipoproteinapherese gegeben werden, Daten hierzu fehlen.

### Wundheilung und Extremitätenerhalt bei diabetischem Fußsyndrom und chronisch-kritischer Extremitätenischämie

#### a) Rationale

Die Entwicklung von Ulzerationen an den Füßen bei Diabetikern (diabetisches Fußsyndrom) ist ein multifaktorielles Geschehen, das durch endogene (Neuropathie, Angiopathie, Deformitäten des Fußes) und exogene Faktoren (Infektionen, Trauma, Schuhwerk) zu strukturellen Veränderungen des Fußes führt. Die stärksten Risikofaktoren für die Entwicklung von Ulzerationen sind die sensomotorische Neuropathie, gefolgt von Fußdeformitäten, zu engen Schuhen und einer begleitenden arteriellen Durchblutungsstörung [Schmidt C et al. 2016]. Bei Vorliegen einer kritischen Extremitätenischämie ist die Prognose massiv verschlechtert. Zugleich ist eine diabetische Stoffwechsellaage ein Risikofaktor für Wundheilungsstörungen.

In der Pathophysiologie der Ulkuserstehung spielen eine Reduktion des Perfusionsdruckes in distalen Gefäßen, Störungen der Mikrozirkulation, eine gestörte endotheliale Funktion sowie Änderungen der Blutviskosität eine Rolle [Weis N 2009; Weis N 2012]. LA und Rheopherese führen zu einer Besserung der endothelialen Dysfunktion über eine bessere Reaktivität der Gefäße auf vasodilatatorische Stimuli [Rubba P et al. 1990, Tamai O et al. 1996] und zu einer Besserung der rheologischen Parameter, woraus eine bessere Perfusion kapillärer Gefäße resultiert [Schuff-Werner P et al. 1989].

Bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium der chronisch-kritischen Extremitätenischämie (ischämischer Ruheschmerz und/oder ischämische Läsionen, Fontaine Stadien III und IV) besteht ein hohes Risiko der Amputation, wenn es nicht gelingt, die Durchblutung der betroffenen Extremität durch Revaskularisation zu verbessern [Lawall H et al. 2015].

Mehrere kleine Pilotstudien haben die Anwendung unterschiedlicher Aphereseverfahren (HELP-Apherese, Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP)/Rheopherese, Dextransulfatadsorption, Fibrinogen-Adsorption) bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom beschrieben [Weiss N 2009; Weiss N 2012]. Der Einsatz verschiedener Aphereseverfahren ist zudem bei Patienten mit chronisch-kritischer Extremitätenischämie beschrieben worden, auch hier sind nur Fallserien publiziert [Weiss N 2009; Weiss N 2012]. Es fehlen kontrollierte Studien zur Apherese versus die beste medizinische Behandlung mit standardisiertem hämodynamischen und Wundassessment, objektiven Endpunkten und mittelfristigem Follow-up.

## b) Diagnostische Grundlagen

Zu fordern ist der Nachweis eines angio-neuropathischen Fußsyndroms und/oder einer chronisch-kritischen Extremitätenischämie mit objektivem hämodynamischen und bildgebenden Nachweis einer kritischen Extremitätenischämie. Zudem ist eine gemeinsame Evaluation durch Angiologen, Diabetologen, Interventionisten und Gefäßchirurgen mit Blick auf alle Möglichkeiten zur Revaskularisierung und stadiengerechten Wundbehandlung versus Amputation erforderlich.

## c) Voraussetzungen vor extrakorporaler Therapie

Aufgrund der derzeitigen Datenlage ist die Ausschöpfung aller revaskularisierenden und konservativen Maßnahmen zu fordern. Nur bei nicht vorhandener Revaskularisationsmöglichkeit, dem Versagen der Revaskularisation sowie dem Versagen der Standardtherapie zur Wundbehandlung und einer daraus resultierenden hohen Wahrscheinlichkeit einer Amputation kann die extrakorporale Therapie erwogen werden. Aufgrund der derzeitigen Studienlage kann es sich dabei nur um einen individuellen Heilversuch handeln, die Einholung einer Kostenübernahme ist dringend zu empfehlen.

## d) Extrakorporale Therapieoptionen

Aufgrund der derzeitigen Datenlage kann kein Aphereseverfahren eindeutig empfohlen werden. In den publizierten Fallserien wurden unterschiedliche Aphereseverfahren (s.o.) eingesetzt. Es existiert kein standardisiertes Therapieschema.

## e) Monitoring des Therapieverlaufs

Bezüglich des Monitorings gibt es keine definierten Parameter. Der klinische Verlauf (Abheilung der Wundfläche) ist als wegweisend einzuschätzen.

## Thrombangiitis obliterans (TAO, M. Winiwarter-Buerger)

### a) Rationale

Die Thrombangiitis obliterans (TAO) oder Morbus Winiwarter-Buerger ist eine nicht-atherosklerotische segmentale Vaskulitis, welche kleine und mittelgroße Arterien und Venen der Extremitäten betrifft. Eine viszerale, kardiale oder zerebrale Beteiligung ist äußerst selten. Die Erkrankung tritt weltweit mit unterschiedlicher Inzidenz auf, vermutete Ursachen für die deutlichen geografischen Unterschiede in der Prävalenz sind Unterschiede in der genetischen Prädisposition aufgrund HLA Subtypen und aufgrund unterschied-

licher verwendeter Tabakarten [Mills JL et al. 2003; Olin JW et al. 2006].

Die Pathogenese der TAO ist noch unklar. Unbestritten ist, dass inhalatives Tabakrauchen notwendig ist für die Entstehung und Progression der Erkrankung. Hypothesiert wird derzeit, dass TAO eine Immunvermittelte Erkrankung ist. Die durch Immunreaktionen ausgelöste Inflammation der Intima geht einher mit der Bildung intraluminaler Thromben, die ebenfalls Entzündungszellen enthalten [Ketha SS et al. 2013]. Darüber hinaus spielen humorale Faktoren eine wichtige pathogenetische Rolle [Fazeli B et al. 2014]. Bei einer Mehrzahl der Patienten wurden ein oder mehrere agonistische Autoantikörper gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren nachgewiesen, die eine vasokonstriktorische Reaktion vermitteln und auch als Modulatoren verschiedener anderer kardiovaskulärer Pathologien, wie systemische und pulmonale Hypertonie, idiopathische dilatative Kardiomyopathie, Typ 2 Diabetes, Präeklampsie und Angiopathie bei Sklerodermie nachgewiesen [Fazeli B et al. 2014; Klein-Weigel P et al. 2015; Klein Weigel et al. 2014]

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung in schweren akralen Ischämiesyndromen, welche in der Regel die untere und auch die obere Extremität betrifft. Während die Lebenserwartung der betroffenen Patienten aufgrund fehlender Organbeteiligung nicht oder kaum eingeschränkt zu sein scheint, ist die Amputationsfrequenz im Verlauf der Erkrankung hoch und beträgt insgesamt im Zeitraum von 5 bis 11 Jahren 27 bis 75%. Da die Amputationen i. d. R. bei jüngeren Patienten vorgenommen werden, hat die TAO eine große sozialmedizinische und ökonomische Bedeutung [Olin JW 2000].

Die Standardtherapie besteht in Nikotinkarenz, optimaler lokaler Wundversorgung, Schmerztherapie und der Therapie mit vasoaktiven Prostaglandinen. Dabei gilt Iloprost als Mittel der ersten Wahl. Revaskularisierende katheterinterventionelle oder operative Maßnahmen sind i. d. R. aufgrund der distalen Lokalisation der Gefäßverschlüsse nicht möglich. Bei Therapieversagen kommen experimentelle Therapieansätze, wie die lumbale Sympathikolyse, die Therapie mit dem Endothelin-Rezeptorantagonisten Bosentan und Phosphodiesterase-V-Inhibitoren zum Einsatz, obwohl die Evidenz für alle diese Therapieansätze niedrig ist [Olin JW 2000]. Basierend auf der Hypothese, dass die TAO eine immunmedierte Erkrankung darstelle, bei der humorale Faktoren eine herausragende Rolle in der Pathogenese spielen, wurde in einer Pilotstudie die Immunadsorption untersucht [Bauman G et al. 2011]. Es zeigte sich eine rasche Schmerzfreiheit der Patienten, ein Anstieg des tcPO<sub>2</sub>, verbunden mit einem Abfall des pCO<sub>2</sub>, eine verbesserte Ulkushheilung sowie eine hohe Rate an Wiedereingliederungen in das Berufsleben. Die Ergebnisse konnten auch

von anderen Arbeitsgruppen im Rahmen klinischer Behandlungsversuche reproduziert werden [Klein-Weigel PF et al. 2012].

### b) Diagnostische Grundlagen

Zu fordern ist die Diagnosesicherung einer TAO, basierend auf der typischen Klinik mit akralem Ischämiesyndrom aufgrund eines Befalles mittlerer und kleiner Arterien mehrerer Extremitäten bei Rauchern jünger als 45 Jahre, der Ausschluss atherosklerotischer, kardioembolischer oder arterioembolischer Ursachen der Gefäßverschlüsse sowie die Bestätigung der typischen Angiomorphologie durch i. a. digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der unteren und oberen Extremität. Die Diagnose sollte von einem Angiologen oder Gefäßchirurgen bestätigt werden. Empfehlenswert ist die Fallvorstellung eines Patienten in einem Gefäßzentrum mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit TAO.

### c) Voraussetzungen vor extrakorporaler Therapie

Eine etablierte Standardtherapie, welche neben Schmerztherapie und lokaler Wundversorgung eine mindestens 14-tägige Therapie mit vasoaktiven Prostaglandinen (Iloprost) beinhaltet, sollte vorausgehend zu keiner Symptombefreiheit oder Ulkusabheilung geführt haben. Die Möglichkeiten für revaskularisierende Maßnahmen sollten sowohl gefäßchirurgisch als auch katheterinterventionell ausgeschöpft bzw. nicht möglich sein. Floride Wundinfektionen sollten ausgeschlossen bzw. ausreichend lange vorbehandelt sein. Aufgrund der derzeitigen Studienlage handelt es sich bei der Immunadsorption um einen individuellen Heilver such, die Einholung einer Kostenübernahme ist dringend zu empfehlen.

### d) Extrakorporale Therapieoptionen

In den publizierten Serien wurde die Immunadsorption mit einem Immunglobulinadsorber an 5 konsekutiven Tagen über täglich 5 bis 6 h vorgenommen, wobei eine Clearance des 2,5-fachen Plasmavolumens angestrebt wird. Am Ende des 5-tägigen Behandlungszyklus wurde 0,5 g/kg Polyglobulin substituiert [Baumann G et al. 2011].

### e) Monitoring des Therapieverlaufs

Bezüglich des Monitorings gibt es keine definierten Parameter. Der klinische Verlauf (Quantifizierung des ischämischen Schmerzes auf einer visuellen Analog-Skala, Wundverlauf [Ausdehnung, Tiefe, Epithelialisierung]), hämodynamische Parameter (akrale Lichtplethysmografie, tcPO<sub>2</sub>-Messung), und Laborparameter (Entzündungszeichen, Serumkonzentrationen von Immunglobulinen) sollte während des Behandlungszyklus und in der Nachsorge erfasst werden.

### Evidenzbewertung

Die drei aufgeführten Indikationen erhalten folgende Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation:** III  
**Empfehlungsgrad:** 2B

### Literatur

1. Baumann G, Stangl V, Klein-Weigel P et al. Successful treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) with immunoabsorption: results of a pilot study. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 683–690.
2. Fazeli B, Rafatpanah H, Ravari H et al. Sera of patients with thromboangiitis obliterans activated cultured human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) and changed their adhesive properties. *Int J Rheum Dis* 2014; 17: 106–112.
3. Franchini M, Capuzzo E, Liunbruno GM. Lipoprotein apheresis for the treatment of elevated circulating levels of lipoprotein(a): a critical literature review. *Blood Transfus* 2015, DOI: 1–6.
4. Goessens BM, Visseren FL, Kappelle LJ et al. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. *Stroke* 2007; 38: 1470–1475.
5. Ketha SS, Cooper LT. The role of autoimmunity in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1285: 15–25.
6. Klein-Weigel P, Volz TS, Richter J. Thromboangiitis obliterans (Morbus Winiwarther-Buerger): Update 2015. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 1486–1489.
7. Klein-Weigel PF, Bimmler M, Hempel P et al. G-protein coupled receptor auto-antibodies in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) and their removal by immunoabsorption. *Vasa* 2014; 43: 347–352.
8. Klein-Weigel PF, Koning C, Hartwig A et al. Immunoabsorption in thromboangiitis obliterans: a promising therapeutic option: results of a consecutive patient cohort treated in clinical routine care. *Zentralbl Chir* 2012; 137: 460–465.
9. Kroon AA, van Asten WNJC, Stalenhoef AFH. Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1996; 125: 945–954.
10. Lawall H, Huppert P, Rümenapf G et al. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. <http://www.awmforg/leitlinien/detail/II/065-003.html> 2015, DOI:
11. Mills JL, Sr. Buerger's disease in the 21st century: diagnosis, clinical features, and therapy. *Semin Vasc Surg* 2003; 16: 179–189.
12. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 2000; 343: 864–869.

13. Olin JW, Shih A. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 18–24.
14. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
15. Rubba P, Iannuzzi A, Postiglione A et al. Hemodynamic changes in the peripheral circulation after repeat low density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1990; 81: 610–616.
16. Schmidt C, Rietzsch H, Weiss N. Der diabetische Fuß. In: Meyer J, Pletz M, Mayet W-J et al. Hrsg. *Rationale Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin*. München: Elsevier; 2016: E2 1–5.
17. Schuff-Werner P, Schültz E, Seyde WC et al. Improved haemorheology with a reduction of plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Eur J Clin Invest* 1989; 19: 30–37.
18. Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338).
19. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1996; 95: 76–82.
20. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2851–2906.
21. Weiss N. Lipid apheresis and rheopheresis for treatment of peripheral arterial disease. *Atheroscler Suppl* 2009; 10: 62–69.
22. Weiss N. A critical review on the use of lipid apheresis and rheopheresis for treatment of peripheral arterial disease and the diabetic foot syndrome. *Semin Dial* 2012; 25: 220–227.
23. Welten GM, Schouten O, Hoeks SE et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1588–1596.

## Lipidologie

### Grundlagen

Blutfette werden als Lipoproteine transportiert, insbesondere very low density lipoproteins (VLDL), low density lipoproteins (LDL), high density lipoproteins (HDL), Chylomikronen, Lipoprotein(a) (Lp(a)). Fettstoffwechselstörungen sind häufig und stellen neben der arteriellen Hypertonie, dem Diabetes mellitus, der chronischen Niereninsuffizienz und dem Nikotinabusus einen wesentlichen Risikofaktor für das Auftreten von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen (zerebrovaskuläre Erkrankung, koronare Herzerkrankung, Arteriosklerose der Aorta, periphere arterielle Gefäßerkrankung) dar. Im Rahmen eines Chylomikronämie-Syndroms kann sich eine akute und bei einem Teil der Patienten chronisch rezidivierende Pankreatitis entwickeln. Männliches Geschlecht und Alter stellen gleichfalls Risikofaktoren dar. HDL gelten als atheroprotektiv.

Im Hinblick auf die Indikationen für die TA lassen sich die Fettstoffwechselstörungen vereinfacht einteilen in:

**Hypercholesterinämie:** familiär (heterozygot oder homozygot) auf der Basis autosomal dominanter Mutationen im LDL-Rezeptorgen, im Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Gen (gain-of-function-Mutation), im Apolipoprotein B-Gen und autosomal rezessiver Mutationen im LDL-Rezeptor Adaptor Protein 1-Gen oder Abweichungen im Muster von Apolipoprotein E; polygenetisch besonders im Zusammenhang mit ungünstigem Lebensstil.

**Hypertriglyzeridämie:** die Genetik isolierter schwerer Hypertriglyzeridämien ist sehr vielfältig. Schwere Hypertriglyzeridämien im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter haben meist eine monogenetische Ursache (z. B. homozygote oder compound heterozygote Mutationen im Lipoprotein-Lipase (LPL)-Gen, in den Genen von Apolipoprotein CII, Apolipoprotein CIII, Apolipoprotein AV, Apolipoprotein E). Milde bis moderate Hypertriglyzeridämien sind meist polygenetisch bedingt. Insgesamt lassen sich nur 5 bis 10 Prozent aller schweren Hypertriglyzeridämien durch funktionelle Mutationen in den genannten Genen erklären. Eine massive Akkumulation von Chylomikronen (und VLDL) wird als Chylomikronämie-Syndrom bezeichnet.

**Kombinierte Hyperlipoproteinämie:** Erhöhung von LDL-C und von Triglyzeriden, häufig familiär auftretend; polygenetisch.

**Lp(a)-Hyperlipoproteinämie (Lp(a)-HLP):** Auf der genetischen Grundlage des Polymorphismus des LPA-Gens und der resultierenden Isoformen kommt es zu erhöhten Konzentrationen von Lp(a).

Das Ziel der LA ist die Reduktion atherogener Lipoproteine (LDL, VLDL, Lp(a)) (Heigl et al. 2013; Julius et al. 2013). Dadurch werden akut und auch langfristig die Konzentrationen von LDL-C, non-HDL-Cholesterin, Triglyzeriden und Lp(a) gesenkt. Daneben werden auch sogenannte pleiotrope Effekte (z. B. Entfernung von oxidierten Lipoproteinen, Verbesserung der Blutfließeigenschaften, antiinflammatorische Effekte) beschrieben, deren Bedeutung für den klinischen Verlauf der Patienten aber noch weiterer Abklärung bedarf.

### Indikation für die Lipoproteinapherese-Therapie

Eine Lipoproteinapherese (LA) ist prinzipiell nur dann indiziert, wenn alle anderen therapeutischen Möglichkeiten (Lebensstiländerung mit Nikotinkarenz, angepasster Ernährung und regelmäßiger Bewegung sowie maximal mögliche medikamentöse Therapie) ausgeschöpft sind und der Behandlungseffekt nicht ausreichend ist. Zu bedenken ist, dass Lp(a) im Gegensatz zu LDL-C durch Lebensstilmaßnahmen und Medikamente nicht signifikant zu senken ist. Weitere potentielle Gefäßrisikofaktoren müssen so weit wie möglich optimiert worden sein (z. B. Einstellen des Hypertonus und des Blutzuckers).

Es gibt (juristisch) kein Lebensführungsverschulden, so dass die Therapie nicht z. B. wegen Übergewichts oder Adipositas verweigert werden kann. Außerdem ist keine Altersgrenze definiert. Jedoch sollten die Gesamtsituation und die Lebenserwartung des jeweiligen Patienten bedacht werden. Bei einem malignen Tumor mit schlechter Prognose oder einer Erkrankung, bei der nicht die zugrundeliegende Fettstoffwechselstörung prognosebestimmend ist, ist der Beginn der LA-Therapie nicht sinnvoll; die Fortführung einer bereits bestehenden LA-Therapie ist kritisch zu prüfen.

Jeder Patient, der für eine LA-Therapie vorgesehen ist, muss umfassend kardiologisch und angiologisch (Halsgefäße, Beingefäße, Aorta) und bei einer zerebrovaskulären Manifestation auch neurologisch untersucht werden, um das Ausmaß der atherosklerotischen Veränderungen zu dokumentieren und um einen Ausgangsbefund für Verlaufsuntersuchungen zu haben.

Nebenwirkungen der LA-Therapie sind selten und in aller Regel nicht schwerwiegend (Dittrich-Riediger et al. 2015; Heigl und Hettich 2012; Heigl et al. 2015). Bei Verwendung von Vollblut-Adsorptionssystemen muss wegen einer ausgeprägten Bradykininwirkung darauf geachtet werden, dass die Patienten nicht mit ACE-Hemmern behandelt werden.

In Deutschland gibt es drei als Regelleistung der gesetzlichen Krankenversicherung anerkannte Indikatio-

nen für eine LA, die sich im Zeitraum von 1991 schrittweise bis 2008 etabliert haben und in der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung festgeschrieben sind (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung aktuelle Fassung (G-BA 2018). Zitat:

„LA 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-C nicht ausreichend gesenkt werden kann.
- Bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl (Kommentar: entsprechend 120 nmol/l, Erklärung siehe Kapitel „LA bei Lp(a)-Hyperlipoproteinämie“) und LDL-C im Normbereich sowie mit gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankungen).“

Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.“

Die Einbeziehung des Gesamtrisikoprofiles, also neben dem Alter und dem Gesundheitszustand auch aller kardiovaskulärer Risikofaktoren, gilt für alle Indikationen, unabhängig davon, ob LDL-C oder Lp(a) im Vordergrund steht.

Außerdem sollte jedes Zentrum das LA durchführt am Deutschen Lipoproteinapherese Register (DLAR) teilnehmen, um einerseits die Behandlungsqualität zu dokumentieren und andererseits die Datenlage bezüglich des Verlaufs kardiovaskulärer Folgekrankheiten fortwährend zu verbessern.

Die einmal gestellte LA-Indikation gilt solange, bis eine neue Behandlungsalternative etabliert ist.

### LA bei Familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung

Eine homozygote Familiäre Hypercholesterinämie (hoFH) manifestiert sich bereits im Kindesalter. Sie ist mit einer Prävalenz von etwa 1–3:1.000.000 sehr selten (Nordestgaard et al. 2013, Santos et al. 2017). Die Konzentration des LDL-C im Blut liegt unbehandelt etwa bei 500–1.100 mg/dl (13–28 mmol/l) oder noch darüber.

Es können sehr frühzeitig klinische Zeichen (z. B. Xanthome, Arcus corneae) und atherosklerotische Komplikationen auftreten (Nordestgaard et al. 2013, Santos et al. 2016, Sjouke et al. 2015, Wiegman et al. 2015). Die Lebenserwartung ist bei Nicht-Behandlung sehr verkürzt – die Mortalität vor dem 30. Lebensjahr ist sehr hoch und auch Todesfälle im Kindesalter sind bekannt. Für die Prognose der Betroffenen sind die frühzeitige Erkennung und Therapie entscheidend. Es konnte gezeigt werden, dass mittels Plasmaaustausch bzw. LA die Mortalität bei hoFH gesenkt und die atherosklerotischen Gefäßveränderungen stark verzögert werden können (Thompson 2015). Bei dieser Form der Fettstoffwechselstörung ist die Primärprävention indiziert, d. h. es sollte nach Diagnosestellung bereits im Kindesalter mit der LA begonnen werden. Grundsätzlich sollte die LA-Therapie mit der maximal möglichen lipidsenkenden Pharmakotherapie kombiniert werden. Parallel zur Basis-Therapie mit Statin und Ezetimib (und ggf. einem Anionenaustauscher-Harz) kann der PCSK9-Inhibitor Evolocumab eingesetzt werden. Evolocumab sollte auch den Patienten angeboten werden, bei denen die LA schon durchgeführt wird, um das individuelle Ansprechen zu testen. In der Regel wird der Effekt so gering oder nicht vorhanden sein, dass Evolocumab wieder abgesetzt werden wird. Die Effektivität der lipidsenkenden Medikamente hängt von der Rezeptoraktivität ab, weshalb das Ansprechen bei hoFH geringer und abhängig von der zugrunde liegenden Mutation individuell sehr unterschiedlich ist.

Da die LDL-C-Konzentration nach einer LA-Therapie wieder rasch ansteigt, muss sich die Behandlungsfrequenz (Anzahl der Apheresesitzungen pro Woche bzw. pro Monat) nach den angestrebten mittleren LDL-C-Werten (vereinfachend gerechnet: LDL-C vor Apherese + LDL-C nach Apherese dividiert durch 2) richten. Als Parameter sollte die mittlere LDL-C-Konzentration an den aktuellen LDL-C-Zielwerten ausgerichtet werden und je nach den vorliegenden atherosklerotischen Manifestationen auf  $< 100$  mg/dl (2,6 mmol/l) in der Primärprävention oder  $< 70$  mg/dl (1,8 mmol/l) in der Sekundärprävention abgesenkt werden. Dies erfordert oft mehr als eine LA pro Woche. Die Erfahrung zeigt allerdings, dass die LDL-C-Werte auch unmittelbar nach den LA-Sitzungen noch weit über den bei Hochrisikopatienten anzustrebenden Zielwerten liegen.

Dennoch gelingt es mit dieser therapeutischen Herangehensweise, die Morbidität und die Lebenserwartung deutlich zu verbessern.

Durch die zusätzliche Verordnung des MTP-Inhibitors Lomitapid, der LDL-C rezeptorunabhängig hochsignifikant senkt, könnte LDL-C deutlich weiter gesenkt werden (keine Endpunktstudien, Zulassung in Europa für hoFH, nur über internationale Apotheken zu erhalten, sehr hohe Kosten, selten Kostenübernahme durch die Krankenkassen).

### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA  
(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation:** I  
**Empfehlungsgrad:** 1A

### LA bei „schwerer Hypercholesterinämie“

Auch eine schwere Hypercholesterinämie kann zu frühzeitigen atherosklerotischen Affektionen an verschiedenen Gefäßgebieten (vor allem Carotiden, Koronarien, Aorta, Abdominalgefäße, Beingefäße) führen. Zu der Gruppe der schweren Formen der Hypercholesterinämie gehören einerseits Patienten mit z. B. einer ausgeprägten heterozygoten FH (heFH) oder schweren Hypercholesterinämie (z. B. polygen), bei denen die LA außer in der Sekundärprävention auch in der Primärprävention indiziert sein kann, sowie Patienten in der kardiovaskulären Sekundärprävention, bei denen LDL-C medikamentös nicht unter den Zielwert gesenkt werden kann. Gründe für das Nichterreichen des Zielwertes können sehr hohe Ausgangswerte oder eine eingeschränkte Medikamentenverträglichkeit bis hin zur Statinintoleranz sein.

Daraus resultieren die entsprechenden Krankheitsbilder – wie unter anderem Schlaganfall, Herzinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit. Bei diesen Patienten werden häufig rezidivierende Ereignisse beobachtet. Aus den umfangreichen Studien mit Statinen kann abgeleitet werden, dass in linearer Beziehung eine Reduktion des LDL-C um 39 mg/dl (1 mmol/l) zu einer relativen Risikoreduktion schwerer koronarer Ereignisse um 25 % führt (CTT 2015). Damit verbleibt aber ein nicht unerheblicher Anteil von Patienten, die trotz Statintherapie neue kardiovaskuläre Ereignisse erleiden. Das gilt insbesondere für Patienten, die trotz maximaler lipidsenkender Pharmakotherapie nicht die internationalen Zielwerte für LDL-C erreichen. Bei Patienten mit heFH, die zu den Hochrisikopatienten zählen, soll in der Primärprävention LDL-C auf  $< 100$  mg/dl (2,6 mmol/l) oder mindestens um 50 % gesenkt werden, wenn der Ausgangswert zwischen 100 und 200 mg/dl (2,6 und 5,2 mmol/l) liegt. Die Diagnosestellung der heFH sollte im Kindesalter erfolgen, damit die Therapie frühzeitig begonnen werden kann. Bei Patienten mit einem sehr hohen Risiko (speziell bei Patienten mit atherosklerotischen Folgekrankheiten) soll LDL-C auf  $< 70$  mg/dl ( $< 1,8$  mmol/l) gesenkt werden oder um mindestens 50 %, wenn der Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dl liegt (Catapano et al. 2016). Bei der familiären Dysbetalipoproteinämie Typ III mit dem Genotyp Apo E2/E2, die mit einem hohen kardiovaskulären Risiko verbunden ist, ist die Indikation zur LA im Einzelfall zu prüfen, wenn LDL-C medikamentös nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Wann und bei wem die LA zusätzlich zur maximal möglichen medikamentösen Therapie begonnen werden sollte, muss im Einzelfall beurteilt werden. Grundsätzlich sollte neben der Optimierung der Lebensstilfaktoren die medikamentöse lipidsenkende Therapie konsequent und maximal erfolgen und nach Beginn der LA fortgeführt werden. Die Basis-Therapie umfasst ein (hochpotentes) Statin und Ezetimib. Eine geringe weitere Senkung ist mit einem Anionenaustauscher-Harz zu erreichen. Wenn eine stärkere weitere Senkung erforderlich ist, kann zusätzlich ein PCSK9-Inhibitor (Alirocumab oder Evolocumab) eingesetzt werden. Deren Effektivität ist von der Rezeptoraktivität abhängig und muss im Einzelfall dokumentiert werden.

Ein PCSK9-Inhibitor sollte auch den Patienten angeboten werden, bei denen die LA schon durchgeführt wird, um das individuelle Ansprechen zu testen. Patienten, bei denen LDL-C sehr gut sinkt, sollte das LA-Therapie regime angepasst werden. Oft ist die Reduktion der LA-Frequenz möglich. Auch die Beendigung der LA ist in einigen Fällen möglich. Es sollten regelmäßig Laborkontrollen erfolgen, um die Therapie im Verlauf optimal zu gestalten und sicherzustellen, dass der individuelle LDL-C-Zielwert dauerhaft erreicht ist. Studien mit beiden PCSK9-Inhibitoren bestätigen das Prinzip (Moriarty et al. 2016, Kawashiri et al. 2017). Wegen der Heterogenität der Kohorten und der teilweise nicht auf die klinische Situation übertragbaren Studiendesigns bilden diese Studien die Basis für weitere Untersuchungen. Da für die PCSK9-Inhibitoren als neue Substanzklasse noch keine Daten zur Langzeitsicherheit vorliegen, sollten Patienten nicht gezwungen werden, einen PCSK9-Inhibitor zu injizieren und gegebenenfalls die Apherese zu beenden. In den nächsten Jahren sollten die Therapieentscheidungen also sehr individuell mit den Patienten besprochen werden. Abhängig von der zunehmenden Datenlage kann sich diese Empfehlung ändern. Zur Bewertung der geforderten „nicht ausreichenden Senkung“ von LDL-C gelten die Zielwerte der internationalen Leitlinien. Wie bereits erwähnt, wird die mittlere LDL-C-Konzentration zwischen 2 LA-Behandlungen herangezogen, um die Zielwertnähe zu bewerten.

Außerdem wird im G-BA-Beschluss gefordert, dass die diätetische und maximale medikamentöse Therapie über mindestens 1 Jahr erfolgt sein soll, bevor die LA beantragt werden kann. Diese Forderung ist bei diesen Hochrisikopatienten klinisch nicht nachzuvollziehen, da der Effekt der diätetischen Therapie nicht sehr ausgeprägt ist und der Effekt der konsequenten maximalen medikamentösen lipidsenkenden Therapie bereits nach wenigen Wochen bis Monaten beurteilt werden kann.

Zur LDL-Apherese bei Hypercholesterinämie dürfen ausschließlich Verfahren angewandt werden, die eine Absenkung des jeweiligen LDL-Ausgangswertes um

mindestens 60% je Therapiesitzung bei höchstens 6 Stunden Dauer erreichen. Das bedeutet, dass dies für das eingesetzte Verfahren grundsätzlich gezeigt sein muss und nicht, dass die Absenkungsrate bei einer einzelnen LA gezeigt werden müsste. Initial ist die Bestimmung der Werte vor und nach jeder LA wichtig, um die Therapie (u. a. Dauer, Methode, Volumen) anpassen zu können. Bei stabiler LA ist die Abnahme vor und nach der LA einmal im Quartal sinnvoll, um die Effektivität zu bestätigen bzw anpassen zu können und die Daten im DLAR dokumentieren zu können.

Erfahrungsgemäß ist das übliche Behandlungsintervall eine LA-Sitzung pro Woche. Da es in den Tagen nach den LA-Sitzungen zu einem individuell unterschiedlich raschen Wiederanstieg von LDL-C kommt, ist das Behandlungsintervall dem anzustrebenden mittleren LDL-C-Zielwert ggf. anzupassen (s. o.).

Unter regelmäßiger LA-Behandlung ist vom Patienten eine hohe Compliance im Hinblick auf den Lebensstil (Nicht-Rauchen, Ernährung, Sport) und Medikamenteneinnahme zu fordern. Prinzipiell wird die – individuell tolerierte – maximale lipidsenkende Pharmakotherapie während der LA-Therapie fortgesetzt.

Es wurden verschiedene Beobachtungen von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten vor Beginn der LA und unter LA publiziert. Dabei wurde durchgängig eine deutliche Reduktion dieser Ereignisraten durch die LA gezeigt. (Kroon et al. 1996; Mabuchi et al. 1998; Heigl et al. 2015 (B)). Allerdings gibt es keine kontrollierte randomisierte Endpunktstudie, die den Effekt der LA belegt.

#### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA

(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation:** II  
**Empfehlungsgrad:** 1B

#### LA bei Lp(a)-Hyperlipoproteinämie

Eine erhöhte Konzentration von Lp(a) ist ein unabhängiger und kausaler Risikofaktor für die Entstehung einer Atherosklerose (Kassner et al. 2015; Nordestgaard et al. 2010; Tselmin et al. 2015, Tsimikas et al. 2018). Auch das thrombogene Risiko gilt als erhöht. Patienten mit erhöhten Lp(a)-Konzentrationen haben häufig eine frühzeitige und/oder fortschreitende Atherosklerose vor allem der Koronarien, eine schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit, eine Aortenklappenstenose sowie zerebrovaskuläre Ereignisse. Je höher die Lp(a)-Konzentration ist, desto höher ist das Risiko.

Die Konzentration von Lp(a) ist überwiegend genetisch determiniert und kann in der Postmenopause und bei Niereninsuffizienz ansteigen. Lp(a) ist nicht durch den Lebensstil, also Ernährung und Bewegung, beeinflussbar. Durch die zurzeit in Deutschland zur Verfügung stehenden Medikamente ist die Lp(a)-Konzentration nicht zu senken. Nikotinsäurehaltige Medikamente sind in Deutschland nicht mehr auf dem Markt. Die Absenkung der Lp(a)-Konzentration unter PCSK9-Antikörpern um 15–30 %, die keine Indikation zur Gabe der Antikörper darstellt, ist bzgl. ihrer klinischen Relevanz nicht abschliessend zu bewerten. Mit der neuen Substanzklasse der Antisense Oligonukleotide ist erstmals eine spezifische Senkung von Apo(a) möglich. Die Phase 1 und Phase 2 Studien zeigen signifikante Absenkungsraten von Lp(a) bei guter Verträglichkeit. In Phase 3 Studien muss gezeigt werden, ob dies auch zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt.

Damit ist die LA aktuell die einzige verfügbare Interventionsmöglichkeit bei diesen Patienten. Therapeutisch besteht in Bezug auf die Beeinflussung der Lp(a)-Konzentration eine ultima ratio Situation. Der G-BA hat im Jahre 2008 3 Bedingungen für die Indikationsstellung für eine LA bei Patienten mit isoliert erhöhter Lp(a)-Konzentration definiert:

### 1. Überschreitung des Lp(a)-Grenzwertes von 60 mg/dl (600 mg/l)

Kommentar: Dies gilt bei Einsatz einer Labormethode, bei der die Gesamtmasse der Lp(a)-Moleküle gemessen wird. Vergleichsmessungen in einigen großen Apheresezentren zeigten 120 nmol/l als Äquivalent (Klingel et al. 2017, Schettler et al. 2015). Eine Umrechnung der Messwerte zwischen der Lp(a)-Masse und der Lp(a)-Partikelzahl ist aufgrund der Vielzahl der unterschiedlich großen Isoformen des Lp(a) nicht möglich (Schettler et al. 2015),

### 2. Nachweis der Progredienz einer arteriellen Gefäßerkrankung durch den klinischen Verlauf und durch Bildgebung

Kommentar: Der Begriff „kardiovaskulärer Progress (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankungen)“ bei isolierter Lp(a)-Erhöhung ist im G-BA-Beschluss von 2008 nicht definiert. Verbindliche Kriterien liegen nicht vor, werden aber derzeit von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe konkretisiert. Es sei betont, dass eine LA-Therapie bei Erhöhung von Lp(a) ausschließlich im Rahmen einer Sekundärprävention zugelassen ist. Wenn allerdings zum Zeitpunkt der Erstvorstellung des Patienten bereits ein fortgeschrittenes Stadium der arteriosklerotischen Erkrankung vorliegt, deren Progress vital gefährdend ist, sollte auf den Nachweis der Progredienz verzichtet werden.

### 3. LDL-C ist im Normbereich

Kommentar: LDL-C sollte < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) liegen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei den üblichen Labormethoden mit LDL-C auch das im Lp(a) enthaltene LDL-C, das medikamentös nicht beeinflusst werden kann, gemessen wird. Dieser Anteil, ca. 1/3 des Lp(a)-Wertes, sollte bei der Beurteilung des Ziel-LDL-C bedacht werden (Yeang 2015). Die LDL-C-Konzentration ist bzgl. ihrer Zielwertnähe zu bewerten.

Außerdem wurde vom G-BA mit seiner Entscheidung im Jahr 2008 der Begriff der „isolierten Erhöhung von Lp(a)“ eingeführt. Damit ist gemeint, dass LDL-C normal (laut erklärendem Text < 100 mg/dl (2,6 mmol/l)) und Lp(a) > 30 mg/dl (für die Indikationsstellung für die LA > 60 mg/dl) liegt. Folgende weitere Erklärung wurde gegeben: „Eine isolierte Lp(a)-Erhöhung kann einerseits als isolierte Lp(a)-Erhöhung bei Patienten mit ansonsten normalen Blutfettwerten auftreten, andererseits als Lp(a)-Erhöhung bei solchen Patienten bestehen bleiben, deren neben der Lp(a)-Erhöhung vorliegende Hyperlipoproteinämie ansonsten erfolgreich therapiert wurde.“ (G-BA 2008)

Durch den Einsatz der vorgeschalteten oder begleitenden lipidsenkenden Therapie mit Statinen, Ezetimib, Colesevelam und PCSK9-Inhibitoren sollte bei Patienten mit erhöhten Lp(a)-Konzentrationen LDL-C zielwertorientiert möglichst weit gesenkt werden.

Der G-BA hatte ursprünglich die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie zum Nachweis der Effektivität der LA bei Patienten mit erhöhten Lp(a)-Werten verlangt. Aufgrund der zu diesem Zeitpunkt bereits vorliegenden retrospektiven Datenerhebung (Jaeger et al. 2009) über die Effektivität der LA bei diesen Patienten erhielt das erarbeitete Studienprotokoll für eine randomisierte Studie jedoch kein positives Ethikvotum. In einer multizentrischen Studie mit einer prospektiven Beobachtungsdauer von 5 Jahren wurde die therapeutische Effizienz der LA bei Lp(a)-Hyperlipoproteinämie mit progredienter Gefäßerkrankung eindrucksvoll bestätigt (Leebmann et al. 2013, Roeseler et al. 2016). Damit wurde die seitens des G-BA im Jahr 2008 mit dem Beschluss der Erstattungsregelung formulierte Forderung nach einer Verbesserung der Evidenzlage erfüllt. Die zweite Forderung des G-BA nach einer prospektiven Erfassung erfolgt im DLAR (siehe oben).

Vom G-BA wurde keine akute Mindestabsenkung von Lp(a) durch die LA gefordert. Realistisch sind Absenkungen um mindestens 50 % (meist über 70 %) pro Einzelbehandlung. Wenn LDL-C bei Patienten, die wegen der Lp(a)-Erhöhung mit der LA behandelt werden, vor der Apherese niedrig liegt, kann die Absenkungsrate von LDL-C nicht regelhaft 60 % oder mehr betra-



gen, wie dies manchmal von Apherese-Kommissionen gefordert wird. Dies ist auch nicht entscheidend, da die LA zur Senkung von Lp(a) durchgeführt wird. Wegen des Wiederanstiegs von Lp(a) nach den LA-Sitzungen ist eine regelmäßige Wiederholung der LA erforderlich. Das Behandlungsintervall richtet sich nach der Dynamik der Resynthese und den mittleren Lp(a)-Werten. Üblich ist die wöchentliche Therapie. Die aufgrund des Erstantrages bestätigte Indikation zur LA Behandlung gilt auch für die Folgeanträge, sofern es keine neuen therapeutischen Möglichkeiten zur Absenkung pathologisch erhöhter Lp(a)-Werte gibt.

### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA  
(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation:** II  
**Empfehlungsgrad:** 1B

## Homozygote familiäre Hypercholesterinämie im Kindes- und Jugendalter

### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinien

In Deutschland existiert derzeit als aktuelle Therapieleitlinie für die Pädiatrie die Lipoprotein-Apherese des Arbeitskreises Kinderdialyse der GPN (Klaus 2019). In der S2k-Leitlinie wird die LA im Kindes- und Jugendalter ebenfalls thematisiert (Chourdakis et al. 2015). Darüber hinaus existieren europäische Empfehlungen für Screening, Diagnostik und Therapie (Nordestgaard et al. 2013, Klose 2014, Wiegmann et al. 2015). Eine Messung des LDL-C-Wertes zur Diagnose einer FH sollte – abhängig von der Familienanamnese – im Alter zwischen zwei und zehn Jahren erfolgen. Ab einem Alter von acht Jahren sollte eine medikamentöse Therapie immer erfolgen (Chourdakis et al. 2015). Der frühere Einsatz sollte vom individuellen Risiko abhängig gemacht werden.

Der Einsatz von Lomitapid wurde bei Kindern noch nicht untersucht; eine Studie ist in Planung. Der PCSK9-Antikörper Evolocumab ist bei hoFH ab dem 12. Lebensjahr zugelassen, setzt allerdings eine zumindest teilweise erhaltene LDL-Rezeptorfunktion voraus. Wenn durch eine Kombination von maximaler diätetischer und medikamentöser Therapie das LDL-C nicht unter 135–160 mg/dl (3,5–4,1 mmol/l) gesenkt werden kann, was bei Patienten mit homozygoter FH in der Regel der Fall ist, sollte mit der LA begonnen werden (Klaus 2010, Nordestgaard 2013).

## Rationale und Indikation für den Einsatz der LA

Bei der FH in der homozygoten Form ist eine rein medikamentöse Absenkung der LDL-C-Konzentration auf die Zielwerte in der Regel unmöglich. Im Rahmen der Primärprävention ist die LA für die Betroffenen die einzige lebensverlängernde Maßnahme (Thompson 1985). Das Ziel der lipidsenkenden Therapien ist die Reduktion des Risikos von Folgeerkrankungen, insbesondere kardiovaskulärer Komplikationen, allen voran von Herzinfarkten. Eine möglichst frühe Diagnosestellung und Therapie einer homozygoten FH verringert das Risiko kardiovaskulärer Folgeerkrankungen und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer normalen Lebenserwartung (Wiegmann 2015).

## Eingesetzte Verfahren der LA und Therapieschema

In der Pädiatrie werden meistens die gleichen LA-Verfahren eingesetzt wie bei erwachsenen Patienten, die Auswahl erfolgt insbesondere in Abhängigkeit vom Blutvolumen des Patienten (Thompson 2008, Klaus G. et al. 2019). In Abhängigkeit von der Schwere der Hyperlipidämie bzw. der bereits erkennbaren Erkrankung kann auch schon im Kleinkindesalter mit der LA begonnen werden. Es gelten die gleichen Qualitätsrichtlinien (G-BA 2015). Auch bei Kindern und Jugendlichen ist eine Therapie pro Woche die Regel. Kürzere Therapieintervalle können als Therapieintensivierung bei sehr hohen LDL-C-Konzentrationen erwogen werden. Neben der rein medizinischen Risikobetrachtung müssen aber psychosoziale Aspekte in enger Kooperation mit den Eltern bedacht werden. Die TA bei pädiatrischen Patienten sollte von einem Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Kindernephrologie in einem Kinderdialysezentrum durchgeführt werden, das eine spezielle pädiatrische und psychosoziale Betreuung der Patienten gewährleisten kann.

## Erstattungssituation in Deutschland

Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung sieht die LA als primärpräventive Therapie bei Patienten mit homozygoter FH als Regelleistung der gesetzlichen Krankenversicherung vor (G-BA 2018). Die Genehmigung erfolgt wie bei Erwachsenen nach Beantragung bei der zuständigen KV-Kommission. Bei sehr jungen Kindern ist unter Berücksichtigung der speziellen Risikosituation eine tagesklinische Durchführung zu diskutieren.

**Evidenzbewertung**

in Anlehnung an die Methodik der ASFA  
(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation: I**  
**Empfehlungsgrad: 1A**

**Schwere Hypertriglyzeridämie  
(Chylomikronämie-Syndrom)**

Im Rahmen einer schweren Hypertriglyzeridämie (z. B. Chylomikronämie-Syndrom) mit Triglyzerid-Werten über 885 mg/dl (10 mmol/l) können sich rezidivierende akute Pankreatitiden entwickeln, die langfristig zu einer endokrinen und exokrinen Pankreasinsuffizienz führen (Kassner et al. 2017). In einem solchen Notfall sollten sofort eine oder wiederholte Plasmaaustauschbehandlungen erfolgen (Ewald und Klör 2012; Kassner et al. 2017). Damit kann die Prognose des Patienten akut verbessert werden. Die Behandlung wird stationär durchgeführt und abgerechnet (OPS Codes für therapeutische Plasmapherese, LDL-Apherese oder DFPP). Obwohl die Patienten in der Regel seit ihrer Kindheit deutlich erhöhte Triglyzerid-Werte aufweisen, entwickeln sie keine frühzeitige Atherosklerose (Kassner et al. 2017). Die Größe der triglyzeridreichen Lipoproteinpartikel ist ein bestimmender Faktor des atherogenen Risikos.

Alle LA-Methoden reduzieren akut auch die Triglyzerid-Konzentrationen um bis zu 50 % (Chang et al. 2016, Galan-Carillo et al. 2015, Stefanutti und Julius 2015). Aufgrund der Größe der triglyzeridhaltigen Lipoproteine kann es zu technischen Problemen mit den selektiven LA-Therapiesystemen kommen. Es empfiehlt sich deswegen, initial eine Plasmaaustauschbehandlung ohne Sekundär-Kreislauf durchzuführen. In extremen Fällen kann eine zentrifugale Plasmaseparation eingesetzt werden. Der Einsatz der TA ist meist eine kurzfristige Therapie, um die lebensbedrohliche akute Pankreatitis zu therapieren. In Einzelfällen mit häufig rezidivierenden Pankreatitiden kann die chronische TA, in Form des PA oder mit LA-Verfahren, erforderlich werden. Die Kostenerstattung hierfür muss individuell geklärt werden.

**Evidenzbewertung**

in Anlehnung an die Methodik der ASFA  
(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation: I**  
**Empfehlungsgrad: 1B**

**Literatur**

1. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48 (S. 1 523) in Kraft getreten am 1. April 2006, zuletzt geändert am 15. Februar 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 11.05.2018 B6) in Kraft getreten am 12. Mai 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss, Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung, 19. Juni 2008, <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-724/2008-06-19-Abschluss-Apherese.pdf>
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. (2016) 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 37: 2999–3058.
4. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTT). 2015. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. Lancet 385: 1397–1405.
5. Chourdakis M, Buderus S, Dokoupil K et al. for the German Society of Pediatrics (2015) S2k-guideline for diagnosis and treatment of dyslipidemias in children. Published online at [www.awmf.org](http://www.awmf.org): AWMF-registry no 027–068 (document in German).
6. Dittrich-Riediger, J., Schatz, U., Hohenstein, B., and Julius, U. 2015. Adverse events of lipoprotein apheresis and immunoadsorption at the Apheresis Center at the University Hospital Dresden. Atheroscler. Suppl. 18: 45–52. doi: 10.1016/j.atherosclerosis-sup.2015.02.007.: 45–52.
7. Ewald N, Kloer HU. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. Clin Res Cardiol Suppl 2012; 7: 31–35.
8. Heigl, F. and Hettich, R. 2012. Lipidapherese-Standard für Apherese-Kompetenzzentren. Eine aktualisierte Synthese und Ergänzung bereits vorhandener Standards. Eigenverlag B. Braun Avitum AG.
9. Heigl, F., Hettich, R., Eder, B., and Arendt, R. 2013. Lipoprotein apheresis standard for apheresis competence centers – an updated synthesis and amendment to pre-existing standards. Atheroscler. Suppl 14 (1): 57–65. doi: S1567–5688(12)00013-X [pii]; 10.1016/j.atherosclerosis-sup.2012.10.002 [doi].
10. Heigl, F., Hettich, R., Lotz, N., Reeg, H., Pflederer, T., Osterkorn, D., Osterkorn, K., and Klingel, R. 2015. Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL- or Lp(a) hyperlipoproteinemia: Findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany. Atheroscler. Suppl. 18: 154–62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis-sup.2015.02.013.: 154–162.
11. Heigl F, Hettich R, Lotz N, Reeg H, Pflederer T, Osterkorn K, Klingel R. 2015 (B) Clinical benefit of long-term lipoprotein apheresis in patients

- with severe hypercholesterolemia or Lp(a)-hyperlipoproteinemia with progressive cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol Suppl* 10: 8–13. doi: 10.1007/s11789-015-0071-3.
12. Jaeger, B. R., Richter, Y., Nagel, D., Heigl, F., Vogt, A., Roeseler, E., Parhofer, K., Ramlow, W., Koch, M., Utermann, G., Labarrere, C. A., and Seidel, D. 2009. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 6 (3): 229–239. doi: ncpcardio1456 [pii]; 10.1038/ncpcardio1456 [doi].
  13. Julius, U., Fischer, S., Schatz, U., Hohenstein, B., and Bornstein, S. R. 2013. Lipoprotein apheresis: an update. *Clin. Lipidol.* 8 (6): 693–705.
  14. Kassner U, Dippel M, Steinhagen-Thiessen E. Schwere Hypertriglyceridämie – Diagnostik und neue Therapieprinzipien. *Internist* 2017; 58: 866–876.
  15. Kassner, U., Schlabs, T., Rosada, A., and Steinhagen-Thiessen, E. 2015. Lipoprotein(a) – An independent causal risk factor for cardiovascular disease and current therapeutic options. *Atheroscler. Suppl.* 18: 263–7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis-sup.2015.02.039.: 263–267.
  16. Kawashiri MA1, Nohara A2, Higashikata T3, Tada H2, Nakanishi C2, Okada H2, Konno T2, Sakata K2, Hayashi K2, Inazu A4, Mabuchi H2, Yamagishi M2. Impact of evolocumab treatment on low-density lipoprotein cholesterol levels in heterozygous familial hypercholesterolemic patients withdrawing from regular apheresis. *Atherosclerosis.* 2017 Oct; 265: 225–230. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.011.
  17. Klaus G, Pape L, Schmitt CP. SOP Lipoprotein-Apherese des Arbeitskreises Kinderdialyse der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)(2019) 185–195.
  18. Klingel R, Heibges A, Fassbender C, and Pro(a)Li-Fe-Study Group. Prevention of cardiovascular complications in patients with Lp(a)-hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular disease by long-term lipoprotein apheresis according to German national guidelines. *Clin Res Cardiol Suppl* 2017; 12: 38–43.
  19. Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; 111: 523–529.
  20. Kroon, A. A., Aengevaeren, W. R., van der Werf, T., Uijen, G. J., Reiber, J. H., Bruschke, A. V., and Stalenhoef, A. F. 1996. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 93 (10): 1826–1835.
  21. Leebmann, J., Roeseler, E., Julius, U., Heigl, F., Spitthoever, R., Heutling, D., Breitenberger, P., Maerz, W., Lehmacher, W., Heibges, A., and Klingel, R. 2013. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation* 128 (24): 2567–2576. doi: CIRCULATIONAHA.113.002432 [pii]; 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002432 [doi].
  22. Mabuchi, H., Koizumi, J., Shimizu, M., Kajinami, K., Miyamoto, S., Ueda, K., and Takegoshi, T. 1998. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am. J. Cardiol.* 82 (12): 1489–1495. doi: S0002914998006924 [pii].
  23. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, Leebmann J, Ramlow W, Schettler V, Simha V, Steinhagen-Thiessen E, Thompson PD, Vogt A, von Stritzky B, Du Y, Manvelian G. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J.* 2016 Dec 21; 37 (48): 3588–3595. doi: 10.1093/eurheartj/ehw388.
  24. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovnanen PT, Boileau C, Averno M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013; 34: 3478–3490.
  25. Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Ray, K., Boren, J., Andreotti, F., Watts, G. F., Ginsberg, H., Amarenco, P., Catapano, A., Descamps, O. S., Fisher, E., Kovnanen, P. T., Kuivenhoven, J. A., Lesnik, P., Masana, L., Reiner, Z., Taskinen, M. R., Tokgozoglul, L., and Tybjaerg-Hansen, A. 2010. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur. Heart J.* 31 (23): 2844–2853. doi: ehq386 [pii]; 10.1093/eurheartj/ehq386 [doi].
  26. Roeseler E, Julius U, Heigl F et al. Lipoprotein apheresis for lipoprotein(a)-associated cardiovascular disease: prospective 5 years of follow-up and apolipoprotein(a) characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36: 2019–2027.
  27. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA et al. 2016 Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes-Endocrinol* 4: 850–61.
  28. Schaefer JR, Kurt B, Sattler A, Klaus G, Soufi M. Pharmacogenetic aspects in familial hypercholesterolemia with the special focus on FHMarburg (FH p.W556R). *Clin Res Cardiol Suppl.* 2012; 7: 2–6.

29. Schettler VJJ, Roeseler E, Thode C, Grützmacher P, Klingel R, Julius U. Differenzierung der Indikation zur Lipoproteinapherese bei erhöhtem Lp(a) durch unterschiedliche Messmethoden. *Cardiovasc* 2015; 15: 41–3.
30. Sjouke B, Meeike Kusters D, Kindt I et al. 2015. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype–phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 36: 560–565.
31. Stefanutti, C. and Julius, U. 2015. Treatment of primary hypertriglyceridemia states – General approach and the role of extracorporeal methods. *Atheroscler. Suppl.* 18: 85–94. doi: 10.1016/j.atherosclerosis-sup.2015.02.017.: 85–94.
32. Thompson, G.R. 2015. Managing homozygous familial hypercholesterolaemia from cradle to grave. *Atheroscler. Suppl.* 18: 16–20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis-sup.2015.02.002.: 16–20.
33. Thompson GR and HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2008; 198: 247–255.
34. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated with plasma exchange. *Br Med J.* 1985; 291: 1671–1673.
35. Tselmin, S., Muller, G., Gelgaft, E., Fischer, S., and Julius, U. 2015. An elevated lipoprotein(a) plasma level as a cardiovascular risk factor. *Atheroscler. Suppl.* 18: 257–62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis-sup.2015.02.038.: 257–262.
36. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71 (2): 177–92.
37. von Dryander, M., Fischer, S., Passauer, J., Muller, G., Bornstein, S. R., and Julius, U. 2013. Differences in the atherogenic risk of patients treated by lipoprotein apheresis according to their lipid pattern. *Atheroscler. Suppl* 14 (1): 39–44. doi: S1567–5688(12)00016–5 [pii]; 10.1016/j.atherosclerosis-sup.2012.10.005 [doi].
38. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Aversa M, Boileau C, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Steinhagen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A, Wiklund O; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015; 36: 2425–2437.
39. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. 'LDL-C' = LDL-C + Lp(a)-C: implications of achieved ultra-low LDL-C levels in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 era of potent LDL-C lowering. *Curr Opin Lipidol.* 2015 Jun; 26 (3): 169–78. doi: 10.1097/MOL.0000000000000171.

## Kardiologie

Die Behandlung der koronaren Herzerkrankung (KHK) wird in dem Kapitel Lipidologie besprochen.

### Dilatative Kardiomyopathie

#### Beschreibung des Krankheitsbildes

Bei der dilatativen Kardiomyopathie (DCM) handelt es sich um eine Herzmuskelerkrankung mit vorwiegend den linken Ventrikel betreffender Erweiterung der Herzkammern und chronisch progredienter Einschränkung der systolischen Globalfunktion. Sie stellt die dritthäufigste Ursache für eine Herzinsuffizienz und die häufigste Indikation zur Herztransplantation dar. Schätzungen zufolge sind in Deutschland etwa 500.000 Menschen betroffen. Ätiologie und Pathogenese der DCM sind heterogen [Maisch B et al. 2002]. Als bedeutsame Faktoren für die Entwicklung einer DCM werden neben meist alkoholinduzierten Intoxikationen familiär-genetische Prädispositionen (ca. 30%), mikrobielle, vor allem virale Infektionen und autoreaktive myokardiale Entzündungsprozesse mit Bildung von kardiotropen Autoantikörpern (AK) als häufigste Ursache diskutiert. Die idiopathische DCM ist eine Ausschlussdiagnose und trifft nur für wenige Fälle zu [Mobini R et al. 2004; Maron BJ et al. 2006]. Die Prognose der DCM ist mit einer jährlichen Mortalität von 10–20% schlecht.

#### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Im Allgemeinen orientiert sich die Therapie der DCM an der leitliniengemäßen medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz [McMurray JJ et al. 2012]. Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren bzw. Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Betablocker, Diuretika bzw. Aldosteronantagonisten und Digitalispräparate stehen hier an erster Stelle neben ggfs. zusätzlich notwendigen Antiarrhythmika. Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz kommen heute die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) und implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD) zum Einsatz. Als letzte therapeutische Option stehen Herztransplantation und ggfs. mechanische Pumpsysteme zur Verfügung.

Eine evidenzbasierte spezifische Therapie der DCM ist derzeit nicht verfügbar. Umso mehr werden neue Therapieansätze verfolgt, die auf eine Beeinflussung chronisch viraler Infektionen und autoreaktiver Prozesse als mögliche Auslöser der DCM abzielen. Die Wirksamkeit von Interferonen, Immunsuppressiva sowie intravenös (i. v.) applizierten Immunglobulinen (Ig) wird allerdings noch nicht einheitlich bewertet und muss erst in größeren randomisierten Studien unter Beweis gestellt werden [Felix SB et al. 2015].

### Rationale für den Einsatz der Therapeutischen Apherese

Die autoreaktive Myokarditis stellt eine mögliche Vorstufe einer chronischen Myokarditis bzw. einer DCM als Endstadium des Krankheitsprozesses dar. Virusinduzierte Herzmuskelschäden können zu einer Freisetzung von intrazellulären Proteinen führen, die als Antigene fungieren und das Immunsystem zur AK-Produktion stimulieren [Caforio AL et al. 2013]. So wurden bei Patienten mit DCM vielfach AK gegen verschiedene kardiale Epitope wie mitochondriale Proteine, Myosin,  $\beta$ 1-adrenerge Rezeptoren, Muskarinrezeptoren und sarkolemmale Na-K-ATPase nachgewiesen. Da eindeutig positive Korrelationen zwischen der Prävalenz derartiger negativ inotrop wirksamer AK und dem Ausmaß der kardialen Funktionseinschränkung gezeigt werden konnten, bietet sich die AK-Elimination mittels Immunadsorption (IA) als therapeutische Option an [Felix SB et al. 2015; Felix SB et al. 2002; Staudt A et al. 2004]. Insbesondere der Entfernung von pathomechanistisch wichtigen AK der IgG-3-Subklasse scheint eine herausragende Bedeutung zuzukommen [Staudt A et al. 2002].

#### Indikationen für die Therapeutische Apherese

In mehreren kleineren Studien wurde die Wirksamkeit der IA bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz im Rahmen einer dilatativen Kardiomyopathie untersucht. Es kamen meist Therapieprotokolle zum Einsatz, bei denen im Anschluss an die entweder in einem fünftägigen Zyklus oder in monatlichen Abständen durchgeführten IA-Behandlungen jeweils eine IgG-Substitution zur Reduktion des Infektionsrisikos und zur Blockierung eines möglichen Rebounds der AK-Produktion erfolgte. Bereits in einer 1997 publizierten Pilotstudie konnte eine signifikante Verbesserung kardialer Funktionsparameter durch IA-Behandlung nachgewiesen werden [Dörffel WV et al. 1997]. Eine randomisierte Folgestudie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III–IV, LVEF < 30%) bestätigte die Wirksamkeit der IA/IgG-Behandlung. So konnte ein Anstieg von Herzindex und linksventrikulärer Auswurfraction um mehr als 30% sowie eine signifikante klinische Verbesserung nach mehreren therapeutischen Sitzungen in monatlichen Intervallen nachgewiesen werden [Felix SB et al. 2000]. Parallel zu den klinischen Erfolgen wurden in Myokardbiopsien und im Patientenblut persistierende Reduktionen von inflammatorischen Markern und negativ inotropen kardialen AK, insbesondere der IgG-3-Subklasse, sowie Veränderungen der zellulären und humoralen Immunantwort nachgewiesen [Felix SB et al. 2002; Staudt A et al. 2004; Staudt A et al. 2002; Staudt A et al. 2001; Bulut D et al. 2010]. Alle aktuell verfügbaren Daten, die mit Hilfe verschiedener IA-Säulen erhoben wurden, signalisieren unabhängig vom Therapieprotokoll signifikante Verbesserungen von kardiologi-

schen Parametern in morphologischer, funktioneller und symptomatischer Hinsicht, Steigerungen der körperlichen Leistungsfähigkeit, positive Effekte auf die endotheliale Funktion und eine Reduktion von klinischen Biomarkern, die mit einer Herzinsuffizienz assoziiert sind [Herda LR et al. 2010; Bulut D et al. 2011]. Selbst im Langzeitverlauf konnten durch die IA/IgG-Behandlung klinische Symptome verbessert, Herzfunktion und Leistung gesteigert sowie Hospitalisierungsphasen, die Notwendigkeit von Herztransplantationen und Mortalitätsraten durch die IA/IgG-Behandlung reduziert werden [Staudt A et al. 2006; Dandel M et al. 2012; Hessel FP et al. 2004; Knebel F et al. 2004]. Die durchschnittliche Ansprechrate liegt bei gut 60%. Allerdings werden erhebliche interindividuelle Schwankungen beschrieben. Während klinische Parameter im Allgemeinen keine sichere Vorhersage des Therapieerfolges zulassen, scheint dem Nachweis von kardiodepressorischen AK im Plasma in Kombination mit bestimmten myokardialen Genexpressionsmustern ein hoher prädiktiver Wert zuzukommen [Ameling S et al. 2013]. Insgesamt lässt die derzeitige Studienlage den Schluss zu, dass die IA ein erfolgversprechender neuer Therapieansatz bei schwerer DCM mit Nachweis von AK gegen  $\beta$ 1-adrenerge Rezeptoren sein könnte. Im Augenblick handelt es sich jedoch immer noch um eine experimentelle Therapie. Evidenzgrad und Empfehlungen zur Indikationsstellung einer IA bei DCM sollten vom Ergebnis einer derzeit laufenden randomisierten prospektiven Multicenter-Studie abhängig gemacht werden [Felix SB et al. 2007].

### Eingesetzte Verfahren der Therapeutischen Apherese und Therapieschemata

Zur Therapie der DCM werden in der Regel fünf IA-Behandlungen an fünf aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Ursprünglich war ein Therapieprotokoll gewählt worden, bei dem auf einen initialen dreitägigen Zyklus über insgesamt drei Monate hinweg IA in monatlichen Abständen folgten. Intervall- und Blocktherapie haben sich hinsichtlich des klinischen Therapieerfolges nicht unterschieden, wenngleich die Elimination von AK der Subklasse 3 durch Protein A-Säulen im Rahmen eines fünftägigen Behandlungszyklus besser gelingt, als bei der Intervallbehandlung. Während einer etwa fünf Stunden dauernden therapeutischen Sitzung werden circa 2,5-fache Plasmavolumen (7,5 bis 10l) behandelt. Als Adsorbersysteme kommen im Allgemeinen regenerierbare Doppelsäulen zum Einsatz, die als IgG-bindende Liganden entweder an Sepharose gebundenes Staphylokokken-Protein A, Antihuman-IgG-Antikörper vom Schaf oder vollsynthetische Peptidliganden beinhalten. Im Rahmen einer Behandlung kommt es zu einer Reduktion von IgG-AK um über 80%. Nach Abschluss der letzten IA erhält der Patient eine Substitution mit humanem polyklonalen IgG (0,5g/kg Körpergewicht). Als Gefäßzugang fungiert im Allgemeinen ein zentralvenöser Katheter. Die

wichtigsten Kontraindikationen gegen die Durchführung einer IA sind Infektionskrankheiten mit Erhöhung der Entzündungsparameter, Störungen der Blutgerinnung einschließlich Thrombozytopenie, Schwangerschaft und die aktuelle Einnahme eines ACE-Hemmers (Angiotensin-Rezeptor-Blocker sind erlaubt). Die Antikoagulation erfolgt mit Heparin oder Citrat. Der Fibrinogenspiegel wird während einer therapeutischen Sitzung um circa 15% abgesenkt.

### Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlung der DCM mittels IA findet unter stationären Bedingungen, idealerweise auf einer kardiologischen Intensivstation, statt. Die Vergütung erfolgt über ein im Voraus vom Krankenhaus individuell zu verhandelndes Zusatzentgelt (ZE 13). Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht-regenerierbaren Einmaladsorber (OPS 8-821.0) und einem regenerierbaren Adsorbersystem unterschieden. Bei letzterem gilt für den Ersteinsatz die OPS 8-821.1.10 und für jede Folgebehandlung die OPS 8-821.1.11 (siehe Kapitel Kostenerstattung der Therapeutischen Apherese).

### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA

(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation:** III  
**Empfehlungsgrad:** 1B

### Literatur

1. Ameling S, Herda LR, Hammer E et al. Myocardial gene expression profiles and cardiodepressant autoantibodies predict response of patients with dilated cardiomyopathy to immunoabsorption therapy. *Eur Heart J* 2013; 34: 666–75.
2. Bulut D, Scheeler M, Niedballa LM et al. Effects of immunoabsorption on endothelial function, circulating endothelial progenitor cells and circulating micro-particles in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 603–10.
3. Bulut D, Scheeler M, Wichmann T et al. Effect of protein A immunoabsorption on T cell activation in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2010; 99: 633–8.
4. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E et al. Current state of knowledge on etiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34: 2636–48; 2648a–2648d.
5. Dandel M, Wallukat G, Englert A et al. Long-term benefits of immunoabsorption in beta(1)-adrenoceptor autoantibody-positive transplant candidates with

- dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1374–88.
6. Dörffel WV, Felix SB, Wallukat G et al. Short-term hemodynamic effects of immunoabsorption in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 1994–7.
  7. Felix SB, Beug D, Dörr M. Immunoabsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015; 13 (2): 145–52.
  8. Felix SB, Staudt A, Dörffel WV 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: 1590–8.
  9. Felix SB, Staudt A, Landsberger M et al. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoabsorption. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 646–52.
  10. Felix SB, Staudt A. Multicentre, randomized, double-blind, prospective investigation on the effects of immunoabsorption on cardiac function in patients with dilated cardiomyopathy. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00558584>.
  11. Herda LR, Trimpert C, Nauke U et al. Effects of immunoabsorption and subsequent immunoglobulin G substitution on cardiopulmonary exercise capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2010; 159: 809–16.
  12. Hessel FP, Wegner C, Müller J, Glaveris C, Wasem J. Economic evaluation and survival analysis of immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Health Econ* 2004; 5 (1): 58–63.
  13. Knebel F, Böhm M, Staudt A et al. Reduction of morbidity by immunoabsorption therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2004; 97 (3): 517–20.
  14. Maisch B, Funker R, Alter P, Portig I, Pankuweit S. Dilatative Kardiomyopathie und Myokarditis. *Internist* 2002; 43: 45–65.
  15. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807–16.
  16. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
  17. Mobini R, Maschke H, Waagstein F. New insights into the pathogenesis of dilated cardiomyopathy: possible underlying autoimmune mechanisms and therapy. *Autoimmun Rev* 2004; 3 (4): 277–84.
  18. Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338)
  19. Staudt A, Böhm M, Knebel F et al. Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 106: 2448–53.
  20. Staudt A, Hummel A, Ruppert J et al. Immunoabsorption in dilated cardiomyopathy: 6-month results from a randomized study. *Am Heart J* 2006; 152: 712; e1–6.
  21. Staudt A, Schaper F, Stangl V et al. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoabsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution. *Circulation* 2001; 103: 2681–6.
  22. Staudt A, Staudt Y, Dörr M et al. Potential role of humoral immunity in cardiac dysfunction of patients suffering from dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 829–36.

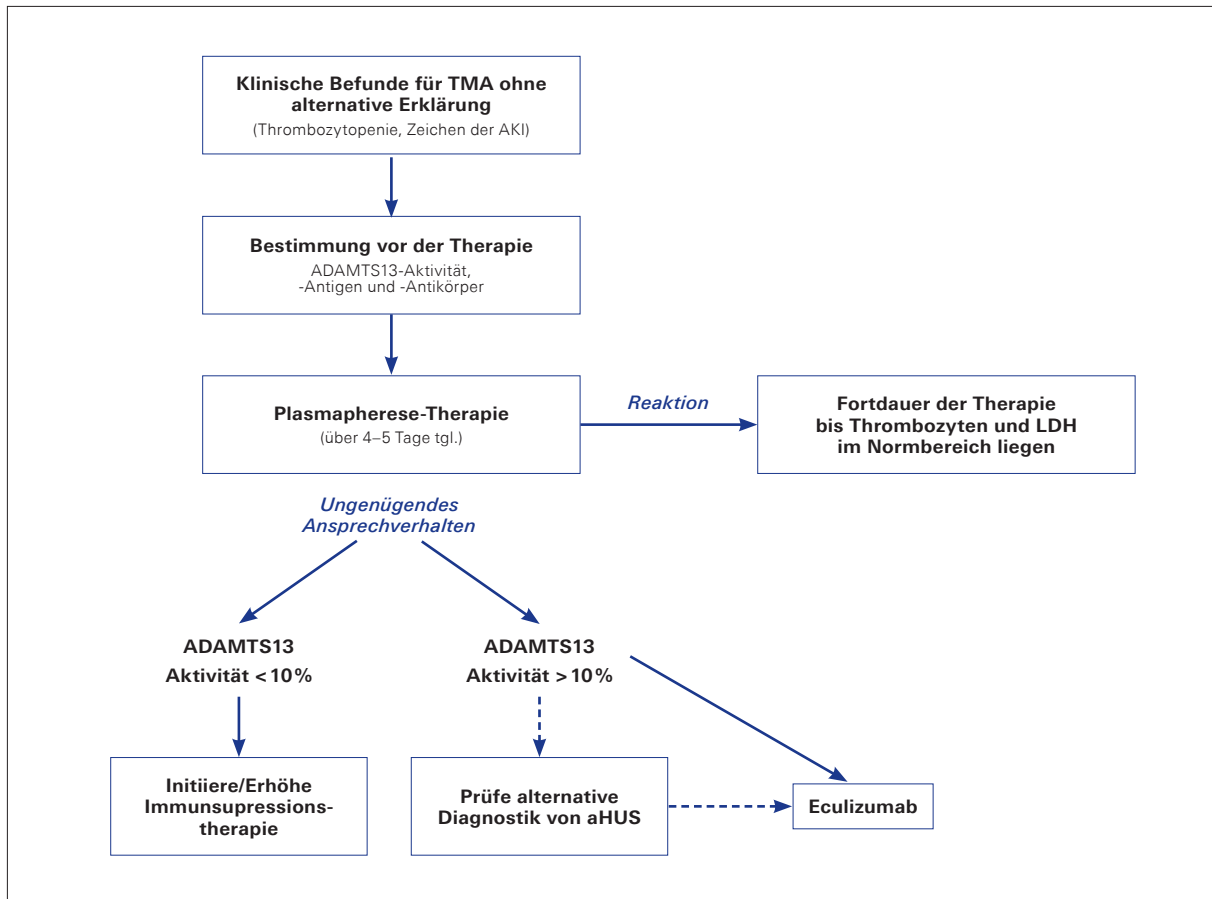


Abb. 4: Möglicher Therapiealgorithmus für TTP und aHUS [Cataland et al. 2014]. AKI = acute kidney injury.

## Nephrologie

Trotz verbesserter Erkenntnisse in der Pathophysiologie nephrologischer Erkrankungen und dem Einsatz von immunmodulierenden Medikamenten gehört die extrakorporale Therapie mittels Plasmaaustausch (PA) oder Immunadsorption (IA) weiterhin zum therapeutischen Gesamtkonzept. Aktuelle Registerdaten der Canadian Apheresis Group zeigen, dass folgende 6 Erkrankungen den Hauptanteil für den Einsatz von Aphereseverfahren ausmachen: thrombotische Mikroangiopathien (62%), Nierentransplantationen (12%), ANCA-Vaskulitiden mit renaler Beteiligung (7,5%), Kryoglobulinämien (6,7%), fokal-segmentale Glomerulosklerose (6,5%) und das Goodpasture-Syndrom (5,3%) (Clark et al. 2016). Diese Schwerpunktindikationen finden sich beispielhaft auch bei anderer Wichtung in der Jahresstatistik eines Deutschen Universitätsklinikums (Schmidt et al. 2018).

Die bestverfügbare Evidenz zum Einsatz der Aphereseverfahren in der Nephrologie beruht selten auf randomisierten, kontrollierten Studien. Die Indikation für PA oder IA im Rahmen eines multimodalen immunologischen Therapieansatzes hat sich wie bei der ABO-inkompatiblen Nierentransplantation trotzdem als Standard etabliert, wird aber häufig in sehr individueller Abwägung gestellt.

## Thrombotische Mikroangiopathien

Historisch war der Versuch eines Plasmaaustausches bei thrombotischen Mikroangiopathien (vermutlich 1965) der erste relevante Erfolg dieser Therapie bei einem nephrologischen Krankheitsbild. Die zuvor dramatische Sterblichkeit von über 90% konnte signifikant gesenkt werden, auch wenn für Jahrzehnte die zugrundeliegende Pathophysiologie noch unerkannt blieb.

### Kurze Beschreibung der Krankheitsbilder und Nomenklatur

Die Erkenntnisse zur Pathophysiologie der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA) haben sich in den vergangenen Jahren stetig weiterentwickelt. Alle Krankheitsentitäten eint ein Thrombozytenabfall und eine hämolytische Anämie, charakterisiert durch eine erhöhte LDH sowie ein vermindertes Haptoglobin, oft mit konsekutiv erhöhtem Blutungsrisiko bei zugleich negativem Coombs-Test. Eine klare Trennung von thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) vom hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) und atypischen HUS (aHUS) allein unter Berücksichtigung der klinischen Symptome ist nahezu unmöglich (Phillips et al. 2016). Um insbesondere die TTP und das STEC-HUS von anderen, im Erwachsenenalter vorwiegend



aHUS Fällen zu trennen steht in der diagnostischen Aufarbeitung der TMA die initiale Bestimmung von „**A** Disintegrin **A**nd **M**etalloproteinase with **T**hrombo**S**pondin type 1 motif, member **13**“ (ADAMTS13), dessen enzymatische Aktivität (und Autoantikörper) sowie den Shigatoxinnachweis vor.

Die TTP ist charakterisiert als Reduktion der Enzymaktivität von ADAMTS13 auf < 10 %, wodurch führend die schwere Thrombozytopenie, mikroangiopathische hämolytische Anämie mit Nachweis von Fragmentozyten sowie zentralneurologische Auffälligkeiten als klinische Hinweise auf diese Erkrankung auftreten können (Rogers et al. 2016). Diese Störung der von-Willebrand Faktor (vWF) Cleavage Protease (ADAMTS13) wurde als zentraler Pathomechanismus bei der TTP Ende der 1990er Jahre identifiziert. Dennoch tritt nur bei 25–79 % die für die TTP typische neurologische Störung bei den Patienten auf (Cataland et al. 2014). Wichtig ist, dass zwischen verschiedenen TTP-Typen unterschieden wird: erworbene, primäre, sekundäre und vererbte (Upshaw-Shulman-Syndrom) TTP. Für weitere Details sei auf folgende aktuelle Übersichtsarbeit verwiesen (Rogers et al. 2016). Am häufigsten findet sich im Erwachsenenalter die erworbene, durch Autoantikörper gegen ADAMTS13 bedingte Form.

Klassisch für das typische HUS ist die gleichzeitige Entwicklung von hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und akuter Nierenschädigung. Als Hauptursache können dabei Shigatoxin produzierende, enterohämorrhagische *Escherichia coli* (STEC) Stämme (STEC-HUS) nachgewiesen werden, wobei bei betroffenen Patienten gastrointestinale Symptome dem HUS mehrere Tage vorausgehen.

Weitere wichtige Form einer TMA ist das aHUS. Der Pathophysiologie des aHUS liegt eine Dysregulation des alternativen Komplementweges, der Gerinnungskaskade und anderer Gefäßwandfaktoren zugrunde (Keir et al. 2016, Laurence et al. 2016). Häufig liegen Komplementveränderungen vor, die durch Mutation, genetische Umordnung oder Zerstörung eines Genabschnittes eines Komplementfaktors oder Autoantikörper gegen den Komplementfaktoren (am häufigsten Faktor H) verursacht werden. Weitere sekundäre aHUS Ursachen, wie z. B. Infekte mit Pneumokokken oder durch Arzneimittel induzierte Formen (Gemcibine), finden sich ebenfalls in der neuen Nomenklatur.

Während für das aHUS inzwischen die medikamentöse Therapie mit dem monoklonalem anti-Komplementfaktor C5 Antikörper Eculizumab etabliert ist (Cataland et al. 2014, Legendre et al. 2013), gibt es für die TTP nach wie vor keine spezifische medikamentöse Therapie, jedoch mit Caplacizumab, einem humanisierten anti-von-Willebrand-Faktor-Nanobody einen erfolgreich in klinischen Studien getesteten, symptomatischen Therapieansatz (Peyvandi et al. 2016).

## Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Eine einheitliche Therapieleitlinie bei Erwachsenen für Deutschland existiert zurzeit nicht. Für die Differentialdiagnose der TTP und die Indikationsstellung für die Anwendung von Eculizumab ist derzeit der Nachweis einer ADAMTS13 Aktivität von mehr als 10 % notwendig. Weiterhin muss ein STEC-HUS ausgeschlossen worden sein (klinisch oder mittels Toxinnachweis im Stuhl mit ELISA oder PCR). Das Serum zur Bestimmung von ADAMTS13 Antigen, der ADAMTS13-Aktivität und von Autoantikörpern gegen ADAMTS13 muss zwingend vor Initiierung des ersten PA abgenommen werden. Bis zum Vorliegen dieser Befunde ist bei bestehender klinischer Indikation daher primär der Beginn eines PA mit Fresh-Frozen Plasma (FFP) notwendig (siehe Abb. 3, S. 9). Dies ermöglicht einerseits die Elimination pathogenetisch wirksamer Autoantikörper bei erworbener TTP, Elimination von ultra large vWF-Multimeren und zugleich die Substitution von funktionell aktivem ADAMTS13. Gleiches gilt für das aHUS, Antikörper und Komplementkomponenten. Im Gegensatz zur Eculizumab-Therapie liegen weder für typisches HUS noch für die TTP systematische Therapiestudien vor. Mit Vorliegen der Befunde der ADAMTS13-Aktivität muss über eine Fortführung des TPE (bei TTP) oder im Falle einer ADAMTS13 Aktivität von über 10 % über den Beginn der Therapie mit Eculizumab entschieden werden (siehe Abb. 3, S. 9). Im Falle eines aHUS legen Kohortendaten nahe, dass der PA hinsichtlich der Remissionsinduktion und vor allem langfristigen Entwicklung der Nierenfunktion beim aHUS ungünstig sein könnte (Noris et al. 2010, 2012, Sellier-Leclerc et al. 2007). Bei einer TTP ist dagegen die Fortführung des PA bis zum 2-maligen Nachweis von Thrombozytenwerten von mehr als 150/nl notwendig und sollte vor einer Steroidtherapie in einer Dosierung von 1 mg/kg KG erfolgen und ggf. durch eine weitere immunsuppressive Therapie (z. B. Rituximab) ergänzt werden (Scully et al. 2014) (siehe Abb. 4, S. 32).

Während beim STEC-HUS in der pädiatrischen Nephrologie regelhaft auf eine Plasmaseparationstherapie verzichtet wird (AWMF-Leitlinie S2k : Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter), erfolgt die Indikationsstellung in der Erwachsenenephrologie wesentlich häufiger (Colic et al. 2011).

Dies gilt auch für sekundäre Ursachen einer TMA. Insbesondere bei akuter Nierenschädigung mit Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie wird der PA unter der Rationale einer Toxinelimination und Normalisierung des häufig temporär aktivierten Komplementsystems durchgeführt. Randomisierte Daten liegen hierzu nicht vor. Aus der letzten STEC-HUS Pandemie in Deutschland gibt es aber auch Hinweise, dass damit neurologische Symptome aggraviert werden können (Menne et al. 2012) und im Falle eines STEC-

HUS die wirksame antibiotische Therapie in den Vordergrund gestellt werden sollte.

### Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlung der TMA mittels PA findet unter stationären Bedingungen, idealerweise auf einer Intensivstation statt. Die Vergütung erfolgt über das bundeseinheitlich bepreiste Zusatzentgelt (ZE 36). Bei den PA-Behandlungen wird bzgl. der Substitution zwischen Behandlungen unter Verwendung von Humanalbumin oder normalem Plasma, kryodepletiertem Plasma oder gefrorenem pathogenreduziertem Plasma unterschieden (OPS 8-820.0, 8-820.1 und 8-820.2; siehe auch Kapitel Kostenerstattung Tab. 3, S. 14).

#### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA  
(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation:** I  
**Empfehlungsgrad:** 1A

### Literatur

- Cataland SR and Wu HM. Diagnosis and management of complement mediated thrombotic microangiopathies. *Blood Rev* 2014; 28; 67–74.
- Clark WF, Huang SS, Walsh MW et al. Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. *Kidney Int* 2016; 90; 974–984.
- Colic E, Dieperink H, Titlestad K et al. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet* 2011; 378; 1089–1093.
- Keir LS, Firth R, Aponik L et al. VEGF regulates local inhibitory complement proteins in the eye and kidney. *J Clin Invest* 2016; 127; 199–214.
- Laurence J, Haller H, Mannucci PM et al. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016; 14 Suppl 11; 2–15.
- Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368; 2169–2181.
- Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B et al. An outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104: H4 hemolytic uremic syndrome in Germany: presentation and short-term outcome in children. *Clin Infect Dis* 2012; 55; 753–759.
- Menne J, Nitschke M, Stinglele R et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104: H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ* 2012; 345; e4565.
- Noris M, Caprioli J, Bresin E et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5; 1844–1859.
- Noris M, Mescia F and Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8; 622–633.
- Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, Artoni A, Westwood JP, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichs H, Duby C, Tersago D, TITAN Investigators. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *New Engl J Med* 2016; 374: 511–522.
- Phillips EH, Westwood JP, Brocklebank V et al. The role of ADAMTS-13 activity and complement mutational analysis in differentiating acute thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2016; 14; 175–185.
- Rogers HJ, Allen C and Lichtin AE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: The role of ADAMTS13. *Cleve Clin J Med* 2016; 83; 597–603.
- Schmidt JJ, Asper F, Einecke G, Eden G, Hafer C, Kielstein JT. Therapeutic plasma exchange in a tertiary care center: 185 patients undergoing 912 treatments – a one year retrospective analysis. *BMC Nephrol* 2018; 19: 12.
- Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338).
- Scully M and Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol* 2014; 164; 759–766.
- Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18; 2392–2400.

### Nierentransplantation

ABO-inkompatible Transplantation, Transplantation HLA-sensibilisierter Empfänger und antikörpervermittelte Transplantatabstoßung

#### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Obwohl kein generell akzeptierter Standard für die Transplantation bei ABO-Inkompatibilität oder HLA-Sensibilisierung existiert, beinhalten vorgeschlagene Protokolle gemeinsame Prinzipien, die jedoch nicht immer alle zum Einsatz kommen (Becker et al. 2013): Antikörper-Depletion zum Zeitpunkt der Transplantation mittels PA oder IA; Immunmodulation des Empfängers durch Gabe intravenöser Immunglobuline; Reduktion des B-Zell-Pools durch Splenektomie, bzw.

aktuell meistens durch die Gabe von Rituximab; Unterdrückung der Antikörperbildung durch Bortezomib; Komplementblockade durch Eculizumab; wirksame langfristige Immunsuppression.

### Transplantation bei ABO-Inkompatibilität

ABO-Antikörper, auch als Isohämagglutinine bezeichnet, sind Antikörper vom Typ IgG und IgM. Anhand der Analyse von 1.420 ABOi-NTx weltweit registriert wird eine Gleichwertigkeit von ABO inkompatibler (ABOi) Nierentransplantation (ABOi-NTx) mit ABO-compatibler Nierentransplantation (ABOc-NTx) bzgl. des Patienten- und Transplantatüberlebens nach drei Jahren festgestellt (Opelz et al. 2015). Die 1-Jahres Mortalität in der ABOi-Gruppe ist jedoch aufgrund der häufigeren Infekte in dieser Gruppe erhöht. Die Entwicklung eines für Blutgruppen-Antikörper spezifischen Adsorbers (Glycosorb®-ABO) führte zunächst 2001 in Schweden, seit 2004 in Deutschland zur zunehmenden Anwendung der selektiven IA in der Vorbereitung der ABOi-NTx.

Die in Deutschland etablierten Protokolle zur ABOi-NTx beruhen allesamt auf einem initialen Einsatz der TA (PA, selektive ABO-Immunadsorption oder Breitband-Immunglobulin Immunadsorption) in Kombination mit einer B-Zell Depletion, so dass eine rasche extrakorporale Elimination von Isoagglutininen erreicht werden kann. Auf die in der Anfangsphase der ABOi-NTx praktizierte Splenektomie wird in den aktuellen Protokollen verzichtet werden (Morath et al. 2017, Tyden et al. 2005; Zschiedrich et al. 2016). Während in frühen Protokollen zunächst der PA (in den USA weiterhin Standard) eingesetzt wurde (Lawrence et al. 2011), führte die Entwicklung Isoagglutinin-selektiver Adsorber zum vermehrten Einsatz der selektiven IA (Saliba et al. 2010).

In den letzten Jahren setzte sich dann zunehmend die Breitband-IA als Verfahren durch, da durch moderne, regenerierbare Adsorbersysteme eine ausreichend wirksame Absenkung der Isoagglutinine erreicht werden kann (Hickstein et al. 2014, Morath et al. 2012). Auf eine ausreichende IgM-Absenkung sollte dabei besonders geachtet werden. Die Ziel-titer der Isohämagglutinin IgG und IgM werden in Deutschland wie international unterschiedlich gehandhabt. Die Höhe des Baseline-Titers vor NTx wird aber als Risikofaktor einer akuten Abstoßung post NTx angesehen. Ein Titer von 1:32 insbesondere für IgG zum Zeitpunkt der NTx wird als kritischer Risikofaktor einer nachfolgenden ABMR angesehen. In Freiburg wird IgG und IgM  $\leq 1:4$  vor Transplantation verlangt (Zschiedrich et al. 2016), in München, Dresden, Heidelberg und Münster  $\leq 1:8$ . Die ersten 14 Tage post NTx sind die kritischsten bzgl. ABMR. Ein Titer  $\geq 1:64$  in den ersten 14 Tagen post NTx scheint ein Risikofaktor einer antikörpervermittelten Abstoßung (ABMR) zu sein (Tobian

et al. 2010). Anzumerken ist in diesem Zusammenhang, dass es keine internationale Standardisierung der Testsysteme gibt (Zschiedrich et al. 2016).

Aus der Titerschwelle resultiert in der klinischen Situation die extrakorporale Behandlungsintensität. Jüngste Arbeiten zeigen außerdem, dass der Einsatz der IA in Kombination mit einer Plasmafiltration in der Lage ist, neben der wirksameren Absenkung der IgM Antikörper auch eine bessere Komplementdepletion herbeizuführen (Eskandary et al. 2014). Nach spezifischer IA oder zusätzlicher Plasmafiltration wird ein höheres intra- und postoperatives Blutungsrisiko berichtet (Biesenbach et al. 2016, de Weerd et al. 2015). Trotz weit verbreiteter klinischer Erfahrungen in der Anwendung der IA in der Vorbereitung für eine ABOi-NTx, bei allerdings immer sehr kleinen Fallzahlen, existieren bis heute keine randomisierten Studien, die die Darstellung eines einheitlichen Protokolls an dieser Stelle ermöglichen.

### Transplantation bei HLA-Sensibilisierung und Antikörper-vermittelte Transplantatabstoßung

Etwa 30 % der Patienten auf der Warteliste zur NTx sind als sensibilisiert zu betrachten. Insbesondere Donor-spezifische Antikörper (DSA) müssen trotz der Anwendung von Desensibilisierungsprotokollen unter Einsatz der Immunadsorption als problematisch gewertet werden und sind mit einer verzögerten Transplantatfunktion und einer erhöhten Rate Antikörper-vermittelter Abstoßungen assoziiert (Peräsaari et al. 2016, Schwaiger et al. 2016). Der Benefit der Nierentransplantation für das Gesamtüberleben der Patienten rechtfertigt trotzdem das Vorgehen (Orandi et al. 2016).

Akute und chronische Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktionen gehören zu den wesentlichen Ursachen des Transplantatverlusts. Die Routine des Allo-Antikörper-Screenings, gezielte Allokationsstrategien und aggressive Desensibilisierungsprotokolle können das Risiko durch präformierte DSA verringern, aber de novo entstehende DSA bleiben als wesentliches Risiko bestehen. Diese treten in ca. 6–23 % unselektionierter Nieren-Transplantationen auf. In einer monozentrischen Studie aus München lag die Rate humoraler Rejektionen bei 7,5 % nach ABOi-NTx und bei 25 % nach Desensibilisierung bei Luminex-positiven DAS (Kauke et al. 2016).

### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Bisher ist für die Situation der humoralen Abstoßungsreaktion, die mit einer hohen Rate an Transplantatverlusten assoziiert ist, kein standardisiertes und umfassend akzeptiertes Therapieschema etabliert (Lefaucheur et al. 2009). Die Apherese in Form einer IA wurde bisher nur in einem einzigen randomisierten Ansatz an insgesamt 10 nierentransplantier-

ten Patienten untersucht (Böhmg et al. 2007). Über die exakten Mechanismen und günstigen Effekte der IA-Therapie ist abseits einer temporären und quantitativ limitierten Reduktion der Autoantikörper nichts bekannt. Dennoch zeigte die additive IA in dieser Studie auf den Verlauf der humoralen Rejektion einen deutlich günstigeren Einfluss als die medikamentöse Therapie alleine (Böhmg et al. 2007). Therapieansätze unter dem Einsatz von intravenösen Immunglobulinen (IVIG) oder PA alleine führten bei humoraler Abstoßung zu einer hohen Rate an Transplantatverlusten (Lefaucheur et al. 2009). Die Kombinationstherapie von IVIG plus PA, wie auch die Triple-Therapie unter Einsatz von IVIG, PA und Rituximab führte dagegen zu primären Erfolgsraten von 70–100 % (Lefaucheur et al. 2009). Insgesamt beruhen aber alle verfügbaren Daten auf kleinen, in aller Regel unkontrollierten Serien von 4–12 Patienten, sodass derzeit der Einsatz zwar rational und andeutungsweise günstig erscheint, in der Ausführung aber an spezifische Protokolle der einzelnen Transplantationszentren gebunden sein sollte (Lo et al. 2016).

### Erstattungssituation in Deutschland

Der Einsatz der Verfahren der TA im Rahmen der Nierentransplantation findet unter stationären Bedingungen, idealerweise auf einer Intensivstation oder einer Dialysestation statt. Die Vergütung von PA oder IA-Verfahren erfolgt als Zusatzentgelt (siehe Abschnitt Kostenerstattung).

#### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA  
(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation:** I  
**Empfehlungsgrad:** 1A

### Literatur

1. Becker LE, Süsal C, Morath C. Kidney transplantation across HLA and ABO antibody barriers. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18: 445–454.
2. Biesenbach P, Eskandary F, Ay C, Wiegele M, Derfler K, Schaden E, Haslacher H, Oberbauer R, Böhmg GA. Effect of combined treatment with immunoadsorption and membrane filtration on plasma coagulation – results of a randomized controlled crossover study. *J Clin Apher* 2016; 31: 29–37.
3. Böhmg GA, Wahrman M, Regele H et al. Immunoadsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2007; 7: 117–121.
4. de Weerd AE, van Agteren M, Leebeek FW, Ijzermans JM, Weimar W, Betjes MG. ABO-incompatible kidney transplant recipients have a higher bleeding risk after antigen-specific immunoadsorption. *Transpl Int* 2015; 28: 25–33.
5. Eskandary F, Wahrman M, Biesenbach P et al. ABO antibody and complement depletion by immunoadsorption combined with membrane filtration – a randomized, controlled, cross-over trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 706–714.
6. Hickstein H, Koball S, Lehmann R et al. ABO incompatible kidney transplantation using unspecific immunoadsorption. *Transfus Apher Sci* 2014; 50: 263–266.
7. Kauke T, Klimaschewski S, Schoenermarck U, Fischreder M, Dick A, Guba M, Stangl M, Werner J, Meiser B, Habicht A. Outcome after desensitization in HLA or ABO incompatible kidney transplantation recipients: a single center experience. *PLoS One* 2016; 11 (1): e0146075.
8. Lawrence C, Galliford JW, Willicombe MK et al. Antibody removal before ABO-incompatible renal transplantation: how much plasma exchange is therapeutic? *Transplantation* 2011; 92: 1129–1133.
9. Lefaucheur C, Suberbielle-Boissel C, Hill GS et al. Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation. *Contrib Nephrol* 2009; 162: 1–12.
10. Lo P, Sharma A, Craig JC et al. Preconditioning Therapy in ABO-Incompatible Living Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation* 2016; 100: 933–942.
11. Morath C, Becker LE, Leo A et al. ABO-incompatible kidney transplantation enabled by non-antigen-specific immunoadsorption. *Transplantation* 2012; 93: 827–834.
12. Morath C, Zeier M, Döhler B, Opelz G, Süsal C. ABO-incompatible kidney transplantation. *Front Immunol* 8: 234. doi: 10.3389/fimmu.2017.00234.
13. Opelz G, Morath C, Süsal C, Tran T, Zeier M, Döhler B. Three-year outcomes following 1.420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers. *Transplantation* 2015; 99: 400–404.
14. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R et al. Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible donors. *New Engl J Med* 2016; 374: 940–950.
15. Peräsaari JP, Kyllönen LE, Salmela KT, Merenmies JM. Pre-transplant donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies are associated with high risk of delayed graft function after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 672–678.
16. Saliba F, Ichai P, Azoulay D et al. Successful long-term outcome of ABO-incompatible liver transplantation using antigen-specific immunoadsorption columns. *Ther Apher Dial* 2010; 14: 116–123.

17. Schwaiger E, Eskandary F, Kozakowski N, Bond G, Kikic Z, Yoo D, Rasoul-Rockenschaub S, Oberbauer R, Böhmig GA. Deceased donor kidney transplantation across donor-specific antibody barriers: predictors of antibody-mediated rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 1342–1351.
18. Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338).
19. Tobian AAR, Shirey RS, Montgomery RA, Cai W, Haas M, Ness PM, King KE. ABO antibody titer and risk of antibody mediated rejection in ABO-incompatible renal transplantation. *Am J Transplant* 2010; 1247–1253.
20. Tyden G, Kumlien G, Genberg H et al. ABO-incompatible kidney transplantation and rituximab. *Transplant Proc* 2005; 37; 3286–3287.
21. Zschiedrich Z, Jänigen B, Dimova D, Neumann A, Seidl M, Hils S, Geyer M, Emmerich F, Kirste G, Drognitz O, Hopt UT, Walz G, Huber TB, Pisarski P, Kramer-Zucker A. One hundred ABO-incompatible kidney transplantations between 2004 and 2014: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* (2016) 31: 663–671.

## Vaskulitis

Vaskulitiden repräsentieren eine heterogene Gruppe von entzündlichen Systemerkrankungen, die durch eine entzündliche Infiltration und Nekrosen von Blutgefäßen gekennzeichnet sind. Unter praktischen Gesichtspunkten hat sich eine Klassifikation nach der Größe der befallenen Gefäße bewährt, die Nomenklatur der Chapel Hill Consensus Conference von 1993 wurde 2012 revidiert. Die Apherese spielt bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden kleiner Gefäße und bei den Immunkomplex-assoziierten Vaskulitiden (anti-GBM-Erkrankung und kryoglobulinämische Vaskulitis) eine Rolle.

## ANCA-assoziierte Vaskulitiden

### Kurze Beschreibung der Krankheitsbilder

Systemische Vaskulitiden sind komplexe Systemerkrankungen, deren ungünstiger klinischer Verlauf durch etablierte, immunsuppressive Therapieansätze sehr gut beeinflusst werden kann. Im Rahmen von nekrotisierenden Vaskulitiden der kleinen Gefäße mit (GPA, EGPA) und ohne (MPA) granulomatöse Veränderungen kommt es häufig zur Beteiligung der Nieren und Entstehung eines pulmorenalen Syndroms. Sehr häufig besteht eine Assoziation mit dem Nachweis von antinukleären zytoplasmatischen Antikörpern

(ANCA), deren direkte pathogenetische Bedeutung in zahlreichen experimentellen Ansätzen gezeigt wurde (Jennette et al. 2013 und 2014).

Die Prävalenz der AAV beträgt in Deutschland im Jahr 2006 ca. 150/Mio. Einwohner (Herlyn et al. 2014, Watts et al. 2015), in Olmsted county, Minnesota, USA beträgt sie 2015 ca. 420/Mio. Einwohner (Berti et al. 2017). Zur jährlichen Inzidenz findet sich die Angabe von 13–20/Mio. (Watts et al. 2015) mit Manifestation einer rasch progressiven Glomerulonephritis (RPGN) in 8–9 Fällen/Mio. (Schwartz et al. 2016). Für Deutschland wird die Inzidenz der ANCA-assoziierten Glomerulonephritis (GN) mit 5,4 pro Million angegeben, d. h. ca. 450/Jahr insgesamt (Braun et al. 2011). Die Inzidenz hat in den letzten 30 Jahren zugenommen, stagniert aber seit ca. dem Jahr 2000 in Europa, d. h. die Zunahme war eher ein Effekt von verbesserter Routine-Diagnostik und längerem Überleben (Watts et al. 2015). Die Inzidenz steigt mit höherem Lebensalter (Watts et al. 2015). Die verbesserte Diagnostik mit frühzeitiger Diagnosestellung führt zur Abnahme der schweren Fälle. Gleichzeitig steigt durch verbesserte Therapien die Überlebenschancen der Patienten in den letzten 30 Jahren und damit die Prävalenz der Erkrankungen.

Folgende Subgruppen werden unterschieden, wobei diese Klassifizierung nach dem klinischen Phänotyp unter prognostisch-therapeutischen Gesichtspunkten als unbefriedigend angesehen wird; das Auftreten der Autoantikörpersubtypen ist nicht eindeutig mit dem klinischen Bild korreliert, es gibt Antikörper-negative Fälle (Miloslavsky et al. 2016). Die 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides schlägt folgende Gruppen vor, auf die sich auch die aktuellen europäischen und deutschen Therapieempfehlungen beziehen (Jennette 2013, Yates et al. 2016, Schirmer et al. 2017).

- Granulomatose mit Polyangiitis (M. Wegener, GPA; eher Proteinase-3(PR3)-ANCA, granulomatöse Entzündung)
- Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom; ca. 30% Myeloperoxidase(MPO)-ANCA, granulomatöse Entzündung, Blut- und Gewebesosinophilie)
- Mikroskopische Polyangiitis (MPA; eher MPO-ANCA, keine Granulome).

Der Verlauf der ANCA-Titer ist am ehesten bei Patienten mit Nierenbeteiligung mit der Aktivität bzw. dem Rezidiv korreliert. Das 5- und 10-Jahres Überleben beträgt 70–78% bzw. 50–65% (Heijl et al. 2017, Westmann et al. 2015, Flossmann et al. 2011). Ungünstige prognostische Parameter sind höheres Lebensalter und Nierenbeteiligung (rasch progressive Glomerulo-

nephritis, RPGN), insbesondere Dialysepflichtigkeit bei Diagnosestellung, hoher BVAS und MPO-ANCA-Positivität (Furuta 2013, Hilhorst 2013, Westman 2015). Etwa 50% der Patienten erleiden innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv (Westman 2015). Nachdem eine Remission erreicht wurde, ist die persistierende Hämaturie, nicht aber die Proteinurie (Rhee et al. 2018), sowie ein vorangegangenes renales Rezidiv (Wester Trejo et al. 2019) Prädiktoren renaler Rezidive. Ein Anstieg des ANCA Titers ist nicht besonders sensitiv und spezifisch für ein Rezidiv und im klinischen Alltag nicht gut verwertbar. Allerdings geht ein PR3-ANCA Titer Anstieg in Vollremission nach Rituximabtherapie mit einer hohen HR für ein Rezidiv einher, bei Patienten, die sich initial mit renaler Beteiligung und alveolärer Hämorrhagie präsentierten (Fussner et al. 2016).

In den letzten Jahren konnte eine Reihe von multizentrischen Studien zur Etablierung einer standardisierten Therapie führen (Schönermarck 2014; Yates et al. 2016), seit kurzer Zeit einschließlich der anti-CD20 Therapie mittels Rituximab (Miloslavsky et al. 2016, Stone et al. 2010). Die Standardtherapie zur Remissions-Induktion besteht aus hochdosierten oralen Steroiden und i.v. Cyclophosphamidpulsen über 3–6 Monate oder Rituximab  $4 \times 325 \text{ mg/m}^2$  in aufeinanderfolgenden Wochen i.v. PR3-ANCA-positive Fälle scheinen besser auf Rituximab anzusprechen (Unizony 2016).

Der orale C5a Rezeptor-Inhibitor Avacopan konnte in einer ersten klinischen Phase-2 Studie hochdosierte Steroide zur Erzielung der Remission ersetzen (Jayne et al. 2017).

Azathioprin, Mycophenolat, auch Rituximab (seit 11/2018 dafür auch zugelassen) sind etabliert für die langfristige Erhaltungstherapie. Bei terminaler Niereninsuffizienz richtet sich die Immunsuppression nach der extrarenalen Symptomatik, Rezidive sind bei dialysepflichtigen Patienten seltener als bei normaler Nierenfunktion, so dass auf eine remissionserhaltende Therapie u. U. verzichtet werden kann.

Insbesondere bei schwerer Nierenbeteiligung wird die o. g. Therapie ergänzt durch den Plasmaaustausch (PA) – allerdings ist die Studienlage nicht eindeutig. Seit 2010 gewinnt Rituximab zunehmend an Bedeutung und reduziert den Einsatz der PA auf die manifeste RPGN (Yates et al. 2016).

Aktuelle Empfehlung bei Nierenbeteiligung PA (7x in 14 Tagen, 60 ml/kg) mit FFP bei Blutungsgefahr (z. B. nach Nierenbiopsie). Die KDIGO-Leitlinien empfehlen den PA bei dialysepflichtigen Patienten oder Patienten mit raschem Kreatininanstieg (7x in 14d), bei Patienten mit pulmonaler Blutung (7–10x), bei Patienten mit zusätzlich anti-GBM-Ak (Overlap-Syndrom; täglich 14d). Patienten mit AAV, die dialysepflichtig wurden, erleiden nachfolgend aufgrund des urämischen Im-

mundefektes seltener Rezidive. Bei der größten Plasmaaustauschstudie bei AAV (PEXIVAS) erfolgt der Plasmaaustausch (7 Behandlungen) mit 60 ml/kg was dem  $\sim 1,6$ -fachen des berechneten Plasmavolumens entspricht (Walsh et al. 2013).

Bereits vor Entdeckung der ANCA im Rahmen der pauci-immunen Glomerulonephritis im Jahr 1982 wurde aufgrund von Erfolgen im Rahmen der anti-GBM Erkrankung auf den PA zurückgegriffen. Auf Basis der Entdeckung der pathogenetisch relevanten ANCA ergibt sich auch eine Rationale für den systematischen Einsatz dieser Therapieverfahren bei einer Vaskulitis der Nieren- und Lungengefäße. Aufgrund von Erfahrungen bei ANCA-negativen Kleingefäßvaskulitiden, die ca. 5% der Kleingefäßvaskulitiden ausmachen, ist aber auch von einer Wirksamkeit des PA jenseits der Autoantikörperelimination auszugehen. Der PA führt insbesondere auch zu einem Austausch pathophysiologisch relevanter Komplementkomponenten, von Gerinnungsfaktoren, Immunglobulin-Subklassen, Lymphokinen und Adhäsionsmolekülen (Casian et al. 2011). Insgesamt 9 randomisierte kontrollierte Studien belegen die Wirksamkeit des PA bei Patienten mit schwerer Nierenbeteiligung, definiert als ein Serumkreatinin über  $500 \mu\text{mol/l}$  bzw.  $5,8 \text{ mg/dl}$ . Die größte Studie hierzu schloss insgesamt 132 Patienten mit schwerer renaler Beteiligung ein und konnte nach 12 Monaten eine 24%ige Reduktion der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz bei Patienten mit zusätzlichem PA zeigen (MEPEX) (Jayne et al. 2007). Dieser Benefit war bei einer Nachverfolgung der Patienten über 48 Monate nicht mehr signifikant nachweisbar (Walsh et al. 2013a). Eine sehr große multizentrische Studie hierzu ist abgeschlossen (PEXIVAS) (Walsh et al. 2013b). Sie schließt Patienten mit Glomerulonephritis und einer eGFR  $< 50 \text{ ml/min}$  und/oder alveolärer Hämorrhagie ein. Die Ergebnisse liegen noch nicht in publizierter Form vor.

Bei Patienten mit alveolärer Hämorrhagie existieren derzeit keine randomisierten Studien, unkontrollierte Kohortendaten stellen inkonklusive Ergebnisse dar (Cartin-Ceba et al. 2016). Um die Gefahr durch den PA pulmonale Hämorrhagien zu aggravieren zu minimieren, sollte bei diesen Patienten eine Volumenüberladung unbedingt vermieden und ggf. mit lokaler Citratantikoagulation bei dem PA gearbeitet werden.

### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Wie vorangehend erläutert, gibt es in Deutschland keinen breit etablierten Therapiestandard für den Einsatz der TA bei den AAV. In den nephrologischen Kliniken besteht am ehesten Konsens bzgl. des Einsatzes des PA bei schwerer Nierenbeteiligung. Die aktuellen Leitlinien der KDIGO empfehlen in Summe eindeutig die Durchführung eines PA bei dialysepflichtigen Patienten oder Patienten mit einem rasch ansteigenden Se-

rum-Kreatinin. Analog wird auch die Durchführung eines PA bei diffus pulmonalen Hämorrhagien vorgeschlagen. Patienten mit einem überlappenden Nachweis von ANCA und anti-GBM Antikörpern sollten gemäß den Empfehlungen für die anti-GBM Glomerulonephritis behandelt werden.

### Erstattungssituation in Deutschland

Der Einsatz der Verfahren der TA im Rahmen der Nierentransplantation findet unter stationären Bedingungen, idealerweise auf einer Intensivstation statt. Die Vergütung von TA-Verfahren (i. d. R. der PA) erfolgt als Zusatzentgelt (siehe Abschnitt Kostenerstattung).

#### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA  
(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)  
für GPA und schwere renale Beteiligung

**Kategorie der Indikation: I**  
**Empfehlungsgrad: 1A**

**DAH (diffuse alveoläre Hämorrhagie)**  
**Kategorie der Indikation: I**  
**Empfehlungsgrad: 1C**

### Literatur

- Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. The Epidemiology of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis in Olmsted County, Minnesota: A Twenty-Year US Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 2338–2350.
- Braun N, Schweisfurth A, Lohöfener C, Lange C, Gründermann C, Kundt G, Gröne HJ. Epidemiology of glomerulonephritis in Northern Germany. *Int Urol Nephrol* 2011; 43: 1117–1126.
- Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, Tryfon S, Fervenza FC, Ytterberg SR, Specks U. Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1467–76.
- Casian A and Jayne D. Plasma exchange in the treatment of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and renal limited vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 12–17.
- Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, Höglund P, Jayne D, Luqmani R, Mahr A, Mukhtyar C, Pusey C, Rasmussen N, Stegeman C, Walsh M, Westman K; European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 488–94.
- Furuta S, Jayne DRW. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: recent developments. *Kidney Int* 2013; 84: 244–249.
- Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Cartin-Ceba R, Snyder MR, Hoffman GS, Kallenberg CG, Langford CA, Merkel PA, Monach PA, Seo P, Spiera RF, William St Clair E, Tchao NK, Stone JH, Specks U; Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group. Factors Determining the Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1700–10.
- Heijl C, Mohammad AJ, Westman K, Höglund P. Long-term patient survival in a Swedish population-based cohort of patients with ANCA-associated vasculitis. *RMD Open* 2017; 3: e000435.
- Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Keller ER. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitis and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in Northern Germany. *Rheumatology* 2014; 53: 882–889.
- Hilhorst M, Wilde B, van Paassen P, Winkens B, van Breda Vriesman P, Tervaert JWC. Improved outcome in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis: a 30 year follow-up study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 373–379.
- Jennette JC and Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 463–473.
- Jennette JC, Falk RJ, Hu P et al. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Annu Rev Pathol* 2013; 8: 139–160.
- Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dose methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180–2188.
- Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaefer M, Venning MC, Hamilton P, Burst V, Grundmann F, Jandoul M, Szombati I, Tesai V, Segelmark M, Potarca A, Schall TJ, Bekker P, CLEAR STUDY Group. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2756–2767.
- Luqmani RA. Vasculitis: an update. *Br J Hosp Med (Lond)* 2014; 75: 432–439.
- Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S et al. Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Positive and ANCA-Negative Patients With Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): Distinct Patient Subsets. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2945–2952.
- Rhee RL, Davis JC, Ding L, Fervenza FC, Hoffman GS, Kallenberg CGM, Langford CA, McCune WJ, Monach PA, Seo P, Spiera R, St Clair EW, Specks U, Stone JH, Merkel PA. The utility of urinalysis in determining the risk of renal relapse in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 251–257.

18. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K, Hellmich B, Holle JU, Kneitz C, Kötter I, Lamprecht P, Müller-Ladner U, Reinhold-Keller E, Specker C, Zänker M, Moosig F. [S1 guidelines Diagnostics and treatment of ANCA-associated vasculitis]. *Z Rheumatol* 2017; 76 (Suppl 3): 77–104.
19. Schönemarck U. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 25–36.
20. Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338).
21. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363; 221–232.
22. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM et al. for the RAVE-ITN Research Group. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (6): 1166–1169.
23. Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Höglund P, Pusey C, Jayne DR; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int* 2013; 84: 397–402.
24. Walsh M, Merkel PA, Peh CA et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14; 73.
25. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suarez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 114–122.
26. Wester Trejo MAC, Floßmann O, Westman KW, Höglund P, Hagen EC, Walsh M, Brujijn JA, Jayne DRW, Bajema IM, Berden AE. Renal relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: unpredictable, but predictive of renal outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 103–109.
27. Westman K, Flossmann O, Gregorini G. The long-term outcome of systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: i60-i66.
28. Yates M, Watts RA, Bajema IM et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1583–1594.

## Kryoglobulinämische Vaskulitis

### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Kryoglobuline sind monoklonale und/oder polyklonale Immunglobuline sowie gemischte Immunglobulin-Isootypen und Komplementkomponenten, welche in kühler Umgebung präzipitieren. Zu den wesentlichen Ursachen ihrer Entstehung gehören lymphoproliferative Erkrankungen (meist monoklonale IgM), Infektionen (HCV, HBV und EBV) oder eine Reihe von Autoimmunerkrankungen (Sjögren, SLE, RA) (Ramos-Casals et al. 2012, Siami et al. 2001). Die unter Einhaltung optimierter Abnahmekautelen und Präanalytik direkt nachweisbaren Kryoglobuline führen zu einer Reihe unterschiedlicher Organmanifestationen einschließlich der kryoglobulinämischen Vaskulitis. Pathogenetisch spielen dabei sowohl die Präzipitation der Kryoglobuline in der Mikrozirkulation wie auch die Immunkomplex-vermittelte Entzündungsreaktion der Blutgefäße eine zentrale Rolle (Dammacco et al. 2013). Aufgrund der häufigen Assoziation einer gemischten Kryoglobulinämie mit der Hepatitis C ist durch die Etablierung neuer Therapieansätze ein Rückgang dieser Krankheitsbilder zu erwarten (Bacon et al. 2011, Poordad 2011). Diese neuen Behandlungsregime könnten auch zur effizienteren Therapie der Kryoglobulinämie beitragen (Gragani et al. 2014).

Während primär die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund steht, besteht bei schweren klinischen Verläufen oder refraktärer, lebensbedrohlicher Erkrankung, wie im Rahmen einer rapid-progressiven Glomerulonephritis, schwerer Beteiligung des zentralen Nervensystems oder Ischämie von Organen, die Indikation zur Elimination der Kryoglobuline mittels extrakorporaler Verfahren (Ramos-Casals et al. 2012). Da in Anwesenheit großer Kryoglobulinmengen (hoher sogenannter Kryokrit) auch ein Hyperviskositätssyndrom auftreten kann, besteht auch in diesem Fall die Indikation zur extrakorporalen Therapie. Der Kryokrit korreliert häufig mit der Schwere der klinischen Symptome. Für eine verlässliche Elimination der Kryoglobuline kommen derzeit einerseits der PA und andererseits die Kryofiltration in Frage. Diese gelingt beispielsweise durch Anwendung einer Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP) mit einem Plasmafilter geeigneter Porengröße (Nakajima et al. 2014).

### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Alle Verfahren führen zu einem raschen Abfall des Kryokrit, sind aber als symptomatische Therapie zu werten, da sie nicht zur Therapie der Grunderkrankung beitragen. Die spezifische Therapie sollte daher parallel zur extrakorporalen Elimination der Kryoglobuline begonnen werden. Die Wirksamkeit der Apherese lässt sich am Abfall des Kryokrit messen, sollte aber letztlich nach der Remission der klinischen Sym-



ptome beurteilt werden. Eine IA wurde bisher nur in einer kleinen Zahl von Fällen eingesetzt (Stefanutti et al. 2003) und kann nicht als etabliert gelten.

### Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlung der Kryoglobulinämie mittels TA (PA, DFPP, IA) findet unter stationären Bedingungen statt. Die Vergütung von TA-Verfahren erfolgt als bundeseinheitlich bepreistes (PA, DFPP) oder individuell zu verhandelndes Zusatzentgelt (siehe Abschnitt Kostenerstattung).

#### Evidenzbewertung

zum Einsatz der TA (PA, DFPP, IA) in Anlehnung an die Methodik der ASFA  
(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation: II**  
**Empfehlungsgrad: 2B**

### Literatur

1. Bacon BR and Khalid O. New therapies for hepatitis C virus infection. *Mo Med* 2011; 108; 255–259.
2. Dammacco F and Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med* 2013; 369; 1035–1045.
3. Gragnani L, Fabbri A, Triboli E et al. Triple antiviral therapy in hepatitis C virus infection with or without mixed cryoglobulinaemia: a prospective, controlled pilot study. *Dig Liver Dis* 2014; 46; 833–837.
4. Nakajima H, Kaneko S, Takano T et al. Analysis of protein removal properties during cryofiltration apheresis using the Evaflex-5A plasma fractionator in a patient with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Ther Apher Dial* 2014; 18; 258–264.
5. Poordad F. Big changes are coming in hepatitis C. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13; 72–77.
6. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC et al. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2012; 379; 348–360.
7. Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338).
8. Siami GA and Siami FS. Current topics on cryofiltration technologies. *Ther Apher* 2001; 5; 283–286.
9. Stefanutti C, Di Giacomo S, Mareri M et al. Immunoabsorption apheresis (Selesorb) in the treatment of chronic hepatitis C virus-related type 2 mixed cryoglobulinemia. *Transfus Apher Sci* 2003; 28; 207–214.

## Glomerulonephritis

### Nephritis bei systemischem Lupus erythematodes

#### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine komplexe inflammatorische Erkrankung und kann zur Entzündung und Schädigung nahezu jedes Organsystems führen. Für die direkte pathogenetische Bedeutung von Autoantikörpern und Immunkomplexen beim SLE gibt es klare Evidenz (Hohenstein et al. 2013). Zu nennen sind neben anti-DNS-Antikörpern und ANA auch Antikörper gegen Histone, C1q, VRT101/Laminin, sowie Antiphospholipid-Antikörper (aPL). Die Ablagerung von Immunkomplexen führt zu einer gezielten Entzündungsreaktion in Organsystemen und Geweben wie den Nieren, Gefäßen, Haut und Gelenken.

In der Nephrologie steht die Lupus-Nephritis im Vordergrund, die innerhalb der ersten 10 Jahre der Erkrankung 38 % bis 70 % der Patienten betrifft (Anders et al. 2016, Wilhelmus et al. 2016). Die Häufigkeit variiert mit der ethnischen Zugehörigkeit, afrikanische oder asiatische Herkunft bedeuten häufigeres Auftreten. Das primäre Ansprechen wird unterschiedlich bewertet, 20–70 % sprechen schlecht auf die immunsuppressive Behandlung an (Aringer et al. 2016, Stummvoll et al. 2005, 2012, 2017). Allerdings gibt es weder einen Konsens bezüglich der Parameter noch bezüglich des Zeitpunktes zur Bewertung des Ansprechens. Einigkeit besteht jedoch darin, dass ein Nicht-Ansprechen einen negativen Verlauf prognostiziert. Die verbesserte Diagnostik mit frühzeitiger Diagnosestellung führt zur Abnahme der schweren Fälle und damit der potentiellen Kandidaten zur Apherese. Der Befund einer Lupus-Nephritis erhöht die Mortalität um den Faktor 3,2; die kumulative 10-Jahres Inzidenz von Dialysepflichtigkeit und Tod beträgt 10,1 % vs 5,9 % ohne Lupus-Nephritis (Anders et al. 2016). Mit den aktuellen Therapiestrategien beträgt das Risiko der Dialysepflichtigkeit bei Lupus-Nephritis nach 5, 10 und 15 Jahren 11 %, 17 % bzw. 22 % (Hoover et al. 2016).

Zur Prävalenz des SLE finden sich für Deutschland Angaben von 36,7/100 000 (d. h. ca. 30.000 Patienten in Deutschland), im Kindesalter ist die Prävalenz des SLE wahrscheinlich um eine Zehnerpotenz geringer (Kuhn et al. 2015). Frauen sind im Verhältnis 4:1 häufiger betroffen als Männer. 1 %, also für Deutschland ca. 300 Patienten, könnte eine Näherung für die Patienten sein, die medikamentös unbefriedigend behandelt sind. Angaben für die USA liegen zwischen 20–120/100.000 (Aringer 2016). Zahlen zur Inzidenz aus den USA liegen bei 1,5–7,6/100.000. Zur jährlichen Inzidenz der Lupus-Nephritis in Deutschland findet sich eine Angabe von 2,9/Million, d. h. ca. 250 Patienten/Jahr (Braun et al. 2011). In den USA wird das

Auftreten von Dialysepflichtigkeit infolge einer Lupus-Nephritis bei Weißen mit 2,5/Million/Jahr angegeben (KDIGO 2012). Die Mortalität ist in den letzten 50 Jahren dramatisch zurückgegangen und wird bei Erreichen einer Remission aktuell mit 5% nach 5 Jahren und 8% nach 10 Jahren angegeben (Kuhn et al. 2015). Das Erreichen einer kompletten Remission (Crea unter 1,4 mg/dl; keine Proteinurie) ist prognostisch besonders günstig.

Aufgrund der pathogenetischen Relevanz der Autoantikörper zielt die Behandlung des SLE auf eine Reduktion dieser Autoantikörper und Immunkomplexe ab. Die Therapie des SLE erfolgt über eine immunsuppressive Therapie, die in verschiedenen randomisierten klinischen Studien gut validiert wurde. Therapeutische Strategien zur Antikörperreduktion (beispielsweise durch Anwendung von Belimumab und Rituximab) sprechen klar für eine Bedeutung von Autoantikörpern, können aber keine rasche Beseitigung der Autoantikörper aus der Zirkulation oder aus Geweben herbeiführen. Hier können extrakorporale Verfahren eine zusätzliche Therapieoption bieten. Die existierende Datenlage deutet auf einen Vorteil der IA im Vergleich zum PA bei der Lupus-Nephritis hin (Stummvoll et al. 2017).

Patienten mit SLE leiden unverändert unter einer erhöhten Mortalität und reduzierten Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung. Der wesentliche Grund der schlechten Langzeit-Prognose sind Organschäden, deren Progredienz schließlich zum Tod führt. Organschäden entstehen durch nicht kontrollierte Krankheitsaktivität. Die zeitlich unlimitierte Langzeit-Steroidbehandlung, die den Verlauf des SLE begleitet, um die Remission zu erhalten, trägt zur Morbidität bei. Daher besteht unverändert der Bedarf nach neuen Therapiekonzepten zur Kontrolle der Krankheitsaktivität und Minimierung des Steroid-Bedarfs. Ein Multitarget-Ansatz, d. h. die bereits initiale Kombination mehrerer immunologisch aktiver Medikamente in evtl. geringerer Dosis, wird diskutiert. Die Behandlung gliedert sich in Remissionsinduktion (3–6 Monate) und eine i. d. R. über Jahre erforderliche Erhaltungstherapie. Die klassischen Medikamente sind Steroide meist in Kombination mit Cyclophosphamid (oder Mycophenolat) und nachfolgend Azathioprin/Mycophenolat, oder auch Rituximab. Die in der Praxis gute Wirksamkeit von Rituximab zur Unterdrückung der Krankheitsaktivität scheint maßgeblich in den letzten 10 Jahren die Apherese zurückgedrängt zu haben. Initial erfolgt bei vielen Patienten ein gutes Ansprechen (Stummvoll et al. 2012). Behandlungsintensität und Ansprechen sind u. a. vom histologischen Typ der Lupus-Nephritis (Klasse I–VI) abhängig. Eine RPGN mit Klasse III oder IV bedarf der intensivsten Behandlung.

## Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Unter Berücksichtigung der bisherigen Studienergebnisse kann die IA als therapeutische Strategie zur schnellen Beseitigung von pathogenetisch wirksamen Autoantikörpern und Immunkomplexen in Situationen geeignet sein, wo keine oder keine ausreichende immunsuppressive Therapie angewendet werden kann (Hohenstein et al. 2013). Der Einsatz der IA bei der Lupusnephritis führte neben einem Abfall der anti-dsDNA Antikörper auch zu einer Reduktion der Proteinurie und Erkrankungsaktivität (Stummvoll et al. 2012). Im Gegensatz zu einer raschen Reduktion der Antikörpertiter kommt es aber zu einem über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten verzögerten Abfall der Proteinurie. In einer Studie, in der die IA bei Patienten mit hoher Erkrankungsaktivität als zusätzliches Verfahren zur intravenösen Cyclophosphamidtherapie eingesetzt wurde, führte dieser Ansatz zu einer deutlichen Verbesserung der Erkrankungsaktivität, trotz schwerer Organbeteiligung wie Lupusnephritis, ZNS Beteiligung oder Pneumonitis (Stummvoll et al. 2005).

Trotz z. T. einer ganzen Reihe von Publikationen zur Immunadsorption seit den 90er Jahren mit positiven Resultaten hat sich diese, und auch der PE, beim SLE bisher nicht etabliert. Es gibt keinen kontrollierten Vergleich der IA zur Standardtherapie. Da 4 randomisierte kontrollierte Studien keinen Vorteil des PA zeigen konnten, wird ein Einsatz eher im Sinne einer Ultima ratio positioniert; ergänzende Akuttherapie oder stabilisierende Langzeittherapie für Patienten, die nicht ansprechen bzw. in besonderem oder sehr kritischem Zustand sind, z. B. pulmonale und neuropsychiatrische Manifestation, in der Schwangerschaft oder wenn durch Infektkomplikationen die Immunsuppression reduziert werden muss (Braun et al. 2000). Als besondere Befundkonstellation ist auch das Auftreten einer thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) im Rahmen eines SLE zu sehen. Hier schlagen auch die entsprechenden KDIGO Leitlinien eine Therapie analog der TTP vor. Die für PE oder IA eingesetzten Therapieschemata sind sehr heterogen, gleiches gilt für den Einsatz der Apherese bei SLE in Deutschland generell. Folgt man der Wiener Gruppe wäre Short-Term im Bereich bis 1 Jahr. Die verbesserte Diagnostik mit frühzeitiger Diagnosestellung führt zur Abnahme der schweren Fälle.

### Evidenzbewertung

zum Einsatz der TA (PA, IA) in Anlehnung an die Methodik der ASFA  
(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation:** III  
**Empfehlungsgrad:** 2B

## Literatur

1. Anders HJ, Rovin B. A pathophysiology-based approach to the diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2016; 90: 493–501.
2. Aringer M, Schneider M. Management des systemischen Lupus erythematoses. *Internist* 2016; 57: 1052–1059.
3. Braun N, Erley C, Klein R, Kötter I, Saal J, Risler T. Immunoabsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1367–1372.
4. Braun N, Schweisfurth A, Lohöfener C, Lange C, Gründermann C, Kundt G, Gröne HJ. Epidemiology of glomerulonephritis in Northern Germany. *Int Urol Nephrol* 2011; 43: 1117–1126.
5. Hohenstein B, Bornstein SR and Aringer M. Immunoabsorption for connective tissue disease. *Atheroscler Suppl* 2013; 14: 185–189.
6. Hoover PJ, Costenbader KH. Insights into the epidemiology and management of lupus nephritis from US rheumatologist's perspective. *Kidney Int* 2016; 90: 487–492.
7. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock T, Schneider M. Diagnostik und Therapie des systemischen Lupus erythematoses. *Dt Ärzteblatt* 2015; 112: 423–432.
8. Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338).
9. Stummvoll G, Aringer A, Handisurya A, Derfler K. Immunoabsorption in autoimmunen Erkrankungen des Nierens. *Semin Nephrol* 2017; 37: 478–487.
10. Stummvoll GH, Aringer M, Smolen JS et al. IgG immunoabsorption reduces systemic lupus erythematosus activity and proteinuria: a long term observational study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1015–1021.
11. Stummvoll GH, Schmaldienst S, Smolen JS et al. Lupus nephritis: prolonged immunoabsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 618–626.
12. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightstone L, Tesar V, Jayne DR. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 904–913.

## Fokal-segmentale Glomerulosklerose

### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Unter der rein histomorphologischen Beschreibung FSGS werden eine große Vielzahl von Ätiologien zusammengefasst (Chen et al. 2015, de Vriese et al. 2018). Als klinisches Bild dominiert das oftmals ste-

roid-refraktäre nephrotische Syndrom (NS) mit progredienter Niereninsuffizienz bis ESRD (innerhalb von 20–30 Jahren nach Diagnose 40–70%; ca. 4% der Dialysepopulation) (Rudnicki 2016)). Die Inzidenz liegt bei ca. 11,2 pro Million in Deutschland (Braun et al. 2011). Jährliche Inzidenzen für europäische Länder liegen zwischen 2,3–12 pro Million. Die FSGS stellt ca. 40% der nephrotischen Syndrome beim Erwachsenen und ca. 20% im Kindesalter dar. Die Rezidivrate nach Nierentransplantation für die idiopathische FSGS wird mit etwa 30–50% angegeben, deutlich häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen.

Die FSGS ist, ebenso wie idiopathische Formen des NS, in ihrer Pathogenese nur begrenzt verstanden (Fogo 2015, Pullen et al. 2016). Über Jahrzehnte wird bei Patienten mit therapierefraktärem NS und/oder FSGS eine Wirksamkeit von Aphereseverfahren beobachtet (Chen et al. 2015, Clark et al. 2016, Kandus et al. 2013). Für die idiopathische FSGS wird ein Permeabilitätsfaktor 20–50 kD angenommen, der bis heute nicht identifiziert ist. Weiterhin wurden mehrere Fälle des erfolgreichen Einsatzes der LA bei nephrotischem Syndrom dokumentiert. Nach Nierentransplantation kann bei Patienten mit FSGS innerhalb von wenigen Stunden ein Rezidiv der Grunderkrankung auftreten. Dies führte zur Postulierung eines „löslichen Faktors“, als primäre Therapie erfolgt vielfach der Plasmaaustausch.

Für die IA wird eine dem PA vergleichbare Wirksamkeit beschrieben, wobei das dann die Annahme erfordert, dass der lösliche Faktor unspezifisch oder aufgrund ähnlicher Bindungseigenschaften wie Immunglobuline an die Adsorberoberflächen bindet.

Die Ergebnisse zum Einsatz der TA (PA, verschiedene IA-Systeme) aus acht publizierten Kasuistiken bzw. Fallserien mit insgesamt 47 Patienten sind sehr heterogen. Bei Rezidiv des nephrotischen Syndroms nach Nierentransplantation kommt es bei Einsatz der TA in etwa 50% der Fälle zu einer raschen Befundbesserung der Proteinurie. Nach Beendigung der TA kann das NS ebenso rasch wiedererscheinen, Langzeitremissionen werden nur vereinzelt berichtet (Beige et al. 2003, Belson et al. 2001, Büsselmeier et al. 2001, Fencel et al. 2016, Franke et al. 2000, Haas et al. 1998, Kandus et al. 2013, Lionaki et al. 2016).

### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Aufgrund der Unkenntnis der exakten pathophysiologischen Zusammenhänge und fehlenden Nachweisbarkeit eines löslichen Faktors ist die Indikationsstellung zur Durchführung eines Aphereseverfahrens schwierig. Häufig wird die Indikation getrieben durch das Versagen etablierter immunmodulatorischer Therapie. Derzeit existiert keine ausreichende Evidenz, um die Indikationsstellung für Aphereseverfahren exakt festzulegen. Die Durchführung von Aphereseverfahren ist

damit eine Einzelfallentscheidung, die insbesondere beim frühen Rezidiv nach Nierentransplantation sinnvoll erscheint (Ponticelli 2010).

### Evidenzbewertung

zum Einsatz der TA (PA, IA) beim Rezidiv der FSGS nach Nierentransplantation in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation:** III  
**Empfehlungsgrad:** 2B

### Literatur

1. Beige J, Prez-Canto A, Moosmayer I, Offermann G, Zidek W. Immunoabsorption with tryptophan adsorbers for successful treatment of late steroid-refractory recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2003; 3: 1459.
2. 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: 985–9.
3. Braun N, Schweisfurth A, Lohöfener C, Lange C, Gründermann C, Kundt G, Gröne HJ. Epidemiology of glomerulonephritis in Northern Germany. *Int Urol Nephrol* 2011; 43: 1117–1126.
4. Büsselmaker E, Passauer J, Franz T, Gross P. Tryptophan immunoabsorption strongly reduces proteinuria in recurrent nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1270–1272.
5. Chen YM and Liapis H. Focal segmental glomerulosclerosis: molecular genetics and targeted therapies. *BMC Nephrol* 2015; 16: 101.
6. Clark WF, Huang SS, Walsh MW et al. Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. *Kidney Int* 2016; 90: 974–984.
7. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Ferrienza FC. Differentiating primary, genetic, and secondary FSGS in adults: a clinicopathologic approach. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 759–774.
8. Fencel F, Vondrak K, Osik TR, Zieg J, Chadimova M, Hacek J, Dusek J, SEEMAN T. Recurrence of nephrotic proteinuria in children with focal segmental glomerulosclerosis: early treatment with plasmapheresis and immunoabsorption should be associated with better prognosis. *Minerva Pediatrica* 2016; 68: 348–54.
9. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 76–87.
10. Franke D, Zimmering M, Wolfish N, Ehrlich JHH, Filler G. Treatment of FSGS with plasma exchange and immunoadsorption. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 965–969.
11. Haas M, Godfrin Y, Oberbauer R, Yilmaz N, Borchardt K, Rgele H, Druml W, Derfler K, Mayer G. Plasma immunoabsorption treatment in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2013–2016.
12. Kandus A, Ponikvar R, Buturovic-Ponikvar J et al. Plasmapheresis and immunoabsorption for treatment and prophylaxis of recurrent focal segmental glomerulosclerosis in adult recipients of deceased donor renal grafts. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 438–443.
13. Lionaki S, Vlachopoulos G, Georgalis A, Liapis G, Skalioti C, Zavos G, Boletis JN. Individualized scheme of immunoabsorption for the recurrence of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in the graft: a single center experience. *Renal Failure* 2016; 37: 777–783.
14. Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 25–31.
15. Pullen N and Fornoni A. Drug discovery in focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2016; 89: 1211–1220.
16. Rudnicki M. FSGS Recurrence in Adults after Renal Transplantation. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 3295618.
17. Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338).

## Anti-GBM Erkrankung oder Goodpasture-Syndrom

### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Die anti-glomeruläre Basalmembran (GBM) Erkrankung ist durch den Nachweis zirkulierender Autoantikörper, die spezifisch an die Alpha-3 Kette von Typ IV Kollagen binden, charakterisiert und führt zu einer nekrotisierenden Glomerulonephritis mit linearen Ablagerungen von IgG entlang der glomerulären Basalmembran (Henderson et al. 2018). Ähnlich wie bei systemischen Vaskulitiden kommt es zur Aktivierung einer Reihe von immunologischen Mechanismen einschließlich des Komplementsystems, welche nachfolgend zu massiven Schäden der betroffenen Basalmembranen führen. Häufig kommt es im Rahmen der Erkrankung zum raschen Nierenfunktionsverlust und lebensbedrohlichen pulmonalen Hämorrhagien. Nach wie vor ist diese seltene Erkrankung mit einem schlechten Langzeitüberleben verbunden. Die anti-GBM Erkrankung war eine der ersten Erkrankungen überhaupt, für die der PA etabliert worden war (Lockwood et al. 1975, Pusey et al. 1983). Auch die Rationale für den PA gleicht der bei den AAV (Clark et al. 2016). Mit Diagnosestellung sollte daher, wie in den

aktuellen Leitlinien der KDIGO gefordert, eine frühzeitige Initiierung des PA zusammen mit der immunsuppressiven Therapie eingeleitet werden. Hauptziel ist die Entfernung der pathogenetisch wirksamen Antikörper und Immunkomplexe sowie eine Modulation des Immunsystems. Ein einheitliches Behandlungsprotokoll liegt nicht vor. Die Dauer der Plasmapheresetherapie in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie richtet sich nach der Klinik der betroffenen Patienten, insbesondere nach der Stabilisierung der pulmonalen Situation. Die IA ist in der Wirksamkeit vermutlich gleichwertig zum PA einzuschätzen (Biesenbach et al. 2014).

### Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlung der anti-glomerulären Basalmembran (GBM)-Erkrankung mittels TA (PA, IA) findet unter stationären Bedingungen bei fulminantem Verlauf auf der Intensivstation statt. Die Vergütung von TA-Verfahren erfolgt als bundeseinheitlich bepreistes (für PA, DFPP) oder individuell zu verhandelndes (für IA) Zusatzentgelt (siehe Abschnitt Kostenerstattung).

#### Evidenzbewertung

zum Einsatz der TA (PA, IA) beim Rezidiv der FSGS nach Nierentransplantation in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation: I**  
**Empfehlungsgrad: 1B**

### Literatur

1. Biesenbach P, Kain R, Derfler K et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with immunoadsorption. *PLoS One* 2014; 9; e103568.
2. Clark WF, Huang SS, Walsh MW et al. Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. *Kidney Int* 2016; 90; 974–984.
3. Henderson SR, Salama AD. Diagnostic and management challenges in Goodpasture's (anti-glomerular basement membrane) disease. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 196–202.
4. Lockwood CM, Boulton-Jones JM, Lowenthal RM et al. Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *Br Med J* 1975; 2; 252–254.
5. Pusey CD, Lockwood CM and Peters DK. Plasma exchange and immunosuppressive drugs in the treatment of glomerulonephritis due to antibodies to the glomerular basement membrane. *Int J Artif Organs* 1983; 6 Suppl 1; 15–18.
6. Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338).

## Neurologie

### Multiple Sklerose

#### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems bei jungen Menschen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Es gibt ca. 200.000 Betroffene in Deutschland, zwei Drittel davon sind Frauen [Petersen et al. 2014]. Die MS gilt als klassische Autoimmunerkrankung. Eine immunvermittelte, chronische Entzündungsreaktion in unterschiedlicher Ausprägung führt bei MS zur Demyelinisierung und Neurodegeneration. Bereits früh im Krankheitsverlauf können irreversible Nervenschädigungen auftreten mit der Folge von schwerwiegenden Behinderungen für die Betroffenen. Bei über 80 % der Patienten beginnt die MS mit einem schubförmigen Verlauf [Gold 2012]. Ein MS-Schub ist definiert als akute Neumanifestation oder Exazerbation bereits zuvor aufgetretener neurologischer Ausfälle und Symptome, die mindestens 24 Stunden anhalten und nicht durch Änderungen der Körpertemperatur oder im Rahmen von Infektionen erklärbar sind.

#### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Die Therapie der MS wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in einem Stufenschema zusammengefasst [Gold 2012]. Ergänzend ist das neurologische Konsensuspapier zum Einsatz der Therapeutischen Apherese anzuführen [Köhler et al. 2019]. Hierin wird die bestverfügbare Evidenz unter Einbezug der aktuellen Studienlage sowie die Erfahrungen aus der klinischen Anwendung für die wichtigsten neurologischen Indikationen zusammengefasst, bewertet und es werden Handlungsempfehlungen für die klinische Praxis gegeben. An erster Stelle steht die verlaufsmodifizierende Therapie. Abhängig von milder bzw. (hoch-)aktiver Verlaufsform der MS kommen verschiedene Wirkstoffe zum Einsatz mit dem Ziel, möglichst eine Beschwerdefreiheit beim Patienten zu erreichen und die Schubrate zu verringern. An zweiter Stelle des Stufenschemas steht die Schubtherapie. Standard in der Behandlung des akuten MS-Schubes ist die intravenöse Glukokortikosteroid (GKS)-Pulstherapie über drei bis fünf Tage unter stationären Bedingungen. Bleiben die Symptome des Schubes nach GKS-Pulstherapie funktionell beeinträchtigend, kann ein zweiter GKS-Puls in Betracht gezogen werden. Bei fortdauernder Symptompersistenz muss danach entsprechend den Leitlinien der Plasmaaustausch (PA) bzw. die Immunadsorption (IA) erwogen werden. Eine effiziente Schubtherapie kann einen positiven Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf der MS haben [Novotna et al. 2015].

#### Rationale für den Einsatz der Therapeutischen Apherese (TA)

Das Immunsystem spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der MS. Die humorale Immunantwort mit antikörpervermittelter Demyelinisierung, Axonschädigung und Aktivierung von Komplement wird als ein entscheidender Faktor der Immunpathogenese bei MS angesehen [Frohman et al. 2006; Meinl et al. 2011; Lagumersindez-Denis et al. 2017]. Membranproteine auf Gliazellen, der Myelinscheide und den Ranvier'schen Schnürringen sind mögliche Antigene (z. B. MOG, Neurofascin, Contactin, KIR4.1) [Hemmer et al. 2015]. Die rasche Entfernung der Autoantikörper und Immunkomplexe mittels PA oder IA bei akutem MS-Schub ist ein plausibler Therapieansatz. Durch die IA wird die Autoantikörper- und Immunkomplekonzentration im Intravasalraum unmittelbar reduziert, es folgt eine gepulste Induktion der Antikörperumverteilung aus dem Extravasalraum mit nachfolgenden immunmodulatorischen Veränderungen [Klingel et al. 2013].

#### Indikation für die TA

Der PA bzw. die IA sind als Eskalationstherapie bei steroidrefraktären MS-Schüben indiziert [Gold 2012]. Die Effektivität des PA in der Behandlung des steroidrefraktären MS-Schubes konnte in mehreren klinischen Studien gezeigt werden [Ehler et al. 2015; Schilling et al. 2006; Schröder et al. 2009; Trebst et al. 2009; Weinschenker et al. 1999]. Mit der Tryptophan-IA wurden in jüngster Zeit bei zusammen mehr als zweihundert Patienten vergleichbare Ergebnisse zum PA erzielt. Die Ansprechraten lagen zwischen 70 und fast 90 Prozent [Heigl et al. 2013; Hoffmann et al. 2015; Koziolok et al. 2012; Mauch et al. 2011; Schimrigk et al. 2016; 2012; Trebst et al. 2012]. In der größten Studie mit 147 Patienten wurde in 98,9 Prozent der IA-Behandlungen eine gute Verträglichkeit dokumentiert [Schimrigk et al. 2016]. Die in den neurologischen Leitlinien Anfang 2012 noch geforderte Verdichtung der Datenlage zum Einsatz der IA erscheint nunmehr erfüllt, sodass der zunehmende Einsatz der IA bei steroidrefraktärem MS-Schub in der klinischen Praxis anstatt des unselektiven PA zu rechtfertigen ist. Die nachteilige Notwendigkeit einer Substitution wird damit vermieden. Auch bei Kontraindikationen für eine GKS-Pulstherapie oder bei Unverträglichkeiten können PA und IA alternativ zum Einsatz kommen.

Ein internationaler Standard zur Bewertung eines Therapieeffektes bei MS-Patienten ist die EDS-Skala (Expanded Disability Status), die von 0 (keine Einschränkungen) bis 10 (Tod durch MS) reicht [Kurzke 1983]. Bei Patienten mit einer Optikusneuritis als Schubsymptom wird die Veränderung des Visus als Wirksamkeitskriterium herangezogen.

## Eingesetzte Verfahren der TA und Therapieschema

Zur Behandlung des steroidrefraktären MS-Schubes werden in der Regel 5 bis 6 IA bzw. PA-Behandlungen innerhalb von 14 Tagen durchgeführt. Über eine Erweiterung auf 7 bis 8 Behandlungen bei Nichtansprechen ist individuell zu entscheiden [Gold 2012]. Bei der Tryptophan-IA werden pro Therapie in der Regel 2 bis 2,5 Liter Plasma behandelt [Heigl et al. 2013; Hoffmann et al. 2015; Koziolok et al. 2012; Mauch et al. 2011; Schimrigk et al. 2016; Trebst et al. 2012].

Beim PA werden mit dem Plasma wichtige Proteine, wie z. B. Gerinnungsfaktoren und Hormone, verworfen und in der Regel durch eine Humanalbuminlösung, seltener durch Frischplasma, substituiert. Es kommt zu einer vorübergehenden Depletion von Gerinnungsfaktoren [Koessler et al. 2015]. Der Medikamentenspiegel kann abhängig u. a. von der Proteinbindungsaffinität und dem intravaskulären Verteilungsvolumen des jeweiligen Wirkstoffs durch den PA stark beeinflusst werden [Cheng et al., 2017]. Bei der IA wird das Blutplasma über einen Adsorber geleitet, von Immunglobulinen und Immunkomplexen befreit und reinfundiert. Die wesentlichen Vorteile der IA im Vergleich zum PA liegen in der Selektivität der Adsorption und der besseren Verträglichkeit, u. a. durch die fehlende Notwendigkeit der Gabe einer Fremdproteinlösung [Köhler et al. 2011]. Die damit verbundenen Risiken einer allergischen Reaktion sowie einer Erregerübertragung entfallen [Álvarez et al. 2016; Hauser et al. 2014; Hewitt et al. 2014; Sutton et al. 1989]. Der Gefäßzugang erfolgt bevorzugt über periphere Venen oder alternativ über zentralvenöse Katheter. Die Antikoagulation kann mit Heparin oder Citrat erfolgen.

### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA  
(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation:** II  
**Empfehlungsgrad:** 1B

### Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlung eines schweren MS-Schubes findet unter stationären Bedingungen, häufig in MS-Spezialkliniken, statt. Der PA wird über ein bundeseinheitliches Zusatzentgelt (ZE 36, OPS-Kode 8-820) zusätzlich zur Fallpauschale vergütet. Die IA wird über ein krankenhausespezifisch zu verhandelndes Zusatzentgelt (ZE 13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Einmaladsorber (OPS-Kode 8-821.0) sowie der Erst- und der Folgebehandlung mit einem regenerierbaren Adsor-

ber (OPS-Kode 8-821.1 und 8-821.11) unterschieden [Fassbender 2013].

### Speziellsituation: MS-Schub in der Schwangerschaft und Stillphase

Während der Schwangerschaft erleidet etwa jede vierte MS-Patientin einen klinisch relevanten Schub und fast jede dritte Patientin in den ersten drei Monaten nach der Geburt [Hellwig et al. 2012]. In der Schwangerschaft und während der Stillphase sind alle verlaufsmodifizierenden Medikamente für die MS kontraindiziert bzw. können nur im Einzelfall bei strenger Risiko-Nutzen-Abwägung eingesetzt werden. Die hochdosierte GKS-Pulstherapie als Standard-Schubtherapie ist insbesondere im ersten Trimenon mit teilweise schwerwiegenden Risiken behaftet [Park-Wyllie et al. 2000; Smets et al. 2017; Gur et al. 2004]. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft und in der Stillphase wird der Einsatz von GKS weniger kritisch gesehen, steroidrefraktäre Verläufe kommen jedoch vor.

Die IA wird außerhalb der Schwangerschaft leitliniengerecht zur Eskalation der Schubtherapie eingesetzt. Die Indikation in der Schwangerschaft ist ein schwerer MS-Schub, der aufgrund einer Frühschwangerschaft nicht mit einer GKS-Pulstherapie behandelt werden kann und ein steroidrefraktärer Schub in der Spätschwangerschaft oder Stillphase. In einer retrospektiven Fallsammlung hat sich die Tryptophan-IA sowohl während der Schwangerschaft als auch in der Stillphase sowohl in der Primärtherapie als auch bei steroidrefraktären Verläufen als wirksam, sicher und gut verträglich erwiesen [Hoffmann et al. 2015 und 2018]. In der sensiblen Situation einer Schwangerschaft erscheint der Einsatz eines selektiven Verfahrens wie der IA besonders vorteilhaft, da hier im Gegensatz zum PA wichtige körpereigene Hormone und Gerinnungsfaktoren im Plasma erhalten bleiben [Marson et al. 2015].

### Speziellsituation: Steroidrefraktäre Schübe bei Kindern (MS, NMO, ADEM)

Zwei bis zehn Prozent der MS-Patienten haben ihre ersten Symptome während der Kindheit [Narula et al. 2015]. Grundsätzlich scheint es sich bei der pädiatrischen MS um die gleiche Erkrankung wie bei der MS des Erwachsenenalters zu handeln, die jedoch in Bezug auf klinische Symptomatik, Verlauf und Therapie altersabhängige Besonderheiten aufweist [AWMF 2016]. Die akut disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) ist eine seltene entzündliche demyelinisierende Erkrankung des ZNS, die häufiger im Kindesalter vorkommt. Klar definierte diagnostische Kriterien für die ADEM existieren nicht und die sichere Differenzierung einer ADEM gegenüber dem ersten Schub einer MS ist nicht immer möglich [Gold 2012]. Die Neuromyelitis optica (NMO) ist ebenfalls eine immunvermittelte, chronisch entzündliche Er-

krankung des ZNS. Der Nachweis spezifischer Autoantikörper (Aquaporin-4-Antikörper) erlaubt eine Abgrenzung von der MS [Trebst et al. 2011]. Bislang gibt es keine speziellen Studien zu einer Behandlung der MS im Kindesalter. Folglich sind viele MS-Medikamente im pädiatrischen Bereich kontraindiziert oder es liegen erhöhte Sicherheitsbedenken vor. Die Therapie orientiert sich am Behandlungskonzept von Erwachsenen. PA und IA werden bei pädiatrischen MS-Patienten bei schweren, steroidrefraktären Schüben möglichst zeitnah empfohlen [AWMF 2016; Narula et al. 2015]. Die erfolgreiche Behandlung steroidrefraktärer Schübe der NMO und ADEM mit PA bzw. Tryptophan-IA ist in Einzelfällen beschrieben [Koziolek et al. 2013; Paglialonga et al. 2015].

### **Spezielsituation: Therapie der Natalizumab-assoziierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie bei MS**

#### **Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes**

Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der zur krankheitsmodifizierenden MS-Monotherapie bei hochaktivem, schubförmig remittierendem Verlauf eingesetzt wird. Die Anwendung von Natalizumab geht, insbesondere bei Anti-JC-Virus-Antikörper positiven Patienten, mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) einher. Die PML ist eine seltene, durch das JC-Virus hervorgerufene, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die bei Patienten mit stark geschwächtem Immunsystem auftritt und eine Mortalitätsrate von ca. 23% hat.

#### **Rationale und Indikation für den Einsatz der TA**

Die Rationale für den Einsatz der IA bzw. des PA liegt in der raschen Entfernung des Wirkstoff-Antikörpers Natalizumab aus dem Blutgefäßsystem [Clifford et al. 2010]. Der PA kann auch kombiniert mit der IA als Notfallmaßnahme nach Auftreten einer schweren PML unter Natalizumab eingesetzt werden, um nach Beendigung der Natalizumab-Einnahme den Antikörper rasch aus dem Blutgefäßsystem des Patienten zu eliminieren. Mit einer PA-Behandlung und 2,5l behandeltem Plasmavolumen, gefolgt von drei therapeutischen Sitzungen einer Tryptophan-IA konnte der Wirkstoffantikörper effektiv aus dem Blut entfernt und eine klinische Besserung erzielt werden [Wenning et al. 2009]. Eine aktuelle Übersichtsarbeit kommt nach der Analyse von insgesamt 184 Fällen zu dem Schluss, dass der PA keinen Benefit bringt hinsichtlich Mortalitätsrate und Outcome bei MS Patienten mit einer Natalizumab-assoziierten PML [Landi et al. 2017]. Bis prospektive Daten vorliegen erscheint eine individuelle Nutzen-Risiko Bewertung für den Einsatz der TA bei Natalizumab-assoziiierter PML unverzichtbar.

#### **Literatur**

1. Álvarez M, Luis-Hidalgo M, Bracho MA et al. Transmission of human immunodeficiency virus Type-1 by fresh-frozen plasma treated with methylene blue and light. *Transfusion* 2016; 56 (4): 831–836.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. S1 Leitlinie: Pädiatrische Multiple Sklerose; AWMF-Register Nr. 022/014 Stand 01/2016. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/022-014\\_S1\\_Multiple-Sklerose\\_Kinderalter\\_2016-02.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-014_S1_Multiple-Sklerose_Kinderalter_2016-02.pdf) (Zugriff am 03.03.2016).
3. Cheng C, Hendrickson J, Tormey C and Sidu D. Therapeutic plasma exchange and its impact on drug levels. An ACLPS critical review. *Am J Clin Pathol* 2017; 148: 190–198.
4. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 4: 438–446.
5. Ehler J, Koball S, Sauer M et al. Response to therapeutic plasma exchange as a rescue treatment in clinically isolated syndromes and acute worsening of multiple sclerosis: a retrospective analysis of 90 patients. *PLoS One* 2015; DOI: 10.1371/journal.pone.0134583.
6. Fassbender C, Heibges A. Therapeutische Apherese. Kostenerstattung in Deutschland. *Dialyse Aktuell* 2013; 17: 531–534.
7. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354: 942–955.
8. Gold R. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. In: Diener & Weimar Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme, September 2012. URL: <https://www.dgn.org/leitlinien/2333-II-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose> (Zugriff am 30.08.2017).
9. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004; 18 (1): 93–101.
10. Hauser L., Roque-Afonso AM, Beylouné A et al. Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma. *Blood* 2014; 123: 796–797.
11. Heigl F, Hettich R, Arendt et al. Immunoabsorption in steroid-refractory multiple sclerosis: Clinical experience in 60 patients. *Atheroscler Suppl* 2013; 14: 167–173.
12. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M et al. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5 (5): 247–253.



13. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune response in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2015; 14: 406–419.
14. Hewitt P, Ijaz S, Brailsford S et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; 384: 1766–1773.
15. Hoffmann F, Kraft A, Heigl F et al. Tryptophan-Immunoabsorption bei Multipler Sklerose und Neuromyelitis optica. *Therapieoption bei akuten Schüben in der Schwangerschaft und Stillphase. Nervenarzt* 2015; 86: 179–186.
16. Hoffmann F, Kraft A, Heigl F et al. Tryptophan immunoabsorption during pregnancy and breastfeeding in patients with acute relapse of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1–12.
17. Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Neurologic diseases of the central nervous system with pathophysiologically relevant autoantibodies – perspectives for immunoabsorption. *Atheroscler Suppl* 2013; 14: 161–165.
18. Koessler J, Kobsar A, Kuhn S et al. The effect of immunoabsorption with the immusorba TR-350 on coagulation compared to plasma exchange. *Vox Sanguinis* 2015; 108: 46–21.
19. Köhler W, Bucka C & Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoabsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apher* 2011; 26: 347–355.
20. Köhler W, Bien CG, Ehrlich S et al. Konsensuspapier zum Einsatz der Therapeutischen Apherese in der Neurologie. *DGNeurologie* 2019; DOI 10.1007/s42451-018-0051-1.
21. Koziolok M, Tampe D, Bähr M et al. Immunoabsorption therapy in patients with multiple sclerosis with steroid-refractory optical neuritis. *Journal of Neuroinflammation* 2012; 9: 80.
22. Koziolok M., Mühlhausen J, Friede T et al. Therapeutic apheresis in pediatric patients with acute CNS inflammatory demyelinating disease. *Blood Purif* 2013; 36: 92–97.
23. Kurtzke JF Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
24. Lagumersindez-Denis N, Wrzos C, Mack M et al. Differential contribution of immune effector mechanism to cortical demyelination in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol* 2017; 134: 15–34.
25. Landi D, Rossi N, Zagalia S et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017; 88: 1144–1152.
26. Mauch E, Zwanzger J, Hettich R et al. Immunoabsorption bei steroidrefraktärem Schub der Multiplen Sklerose. *Der Nervenarzt* 2011; 82: 1590–1595.
27. Marson P, Gervasi MT, Tison T et al. Therapeutic apheresis in pregnancy: General considerations and current practice. *Transfus Apher Sci* 2015; 53: 256–261.
28. Meinl E, Derfuss T, Krumbholz M, Pröbstel AK, Hohlfeld R: Humoral autoimmunity in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011; 306: 180–182.
29. Narula S, Hopkins S, Banwell B. Treatment of pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Opt Neurol* 2015; DOI 10.1007/s11940-014-0336-z.
30. Novotna M, Solán M, Zeid N et al. Poorly relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 85 (8): 722–729
31. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62 (6): 385–392.
32. Paglialonga F, Schmitt C, Shroff R et al. Indications, technique, and outcome of therapeutic apheresis in European pediatric nephrology units. *Pediatr Nephrol* 2015; 30 (1): 103–111.
33. Petersen G, Wittmann R, Arndt V et al. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. *Der Nervenarzt* 2014; 85 (8): 990–998.
34. Schilling S, Linker R, König F et al. Plasmaaustausch bei steroidresistenten Multiple Sklerose Schüben – Klinische Erfahrungen an 16 Patienten. *Der Nervenarzt* 2006; 77: 430–438.
35. Schimrigk S, Faiss J, Köhler W et al. Escalation therapy of steroid refractory multiple sclerosis relapse with tryptophan immunoabsorption – observational multicenter study with 147 patients. *Eur Neurol* 2016; 75: 300–306
36. Schimrigk S, Adibi I, Eberl A et al. Immunoabsorption zur Eskalation der Schubtherapie bei MS. *Aktuelle Neurologie* 2012; 39: 174–179.
37. Schröder A, Fischer M, Meyer C et al. Plasmapheresis in der Eskalationstherapie der Multiplen Sklerose: Verlaufsbeobachtung an 35 Patienten. *Akt Neurol* 2009; 36: 105–110.
38. Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338).
39. Smets I, Deun L, Bohyn C et al. Corticosteroids in the management of acute multiple sclerosis exacerbations. *Acta Neurol Belg* 2017; DOI 10.1007/s13760-017-0772-0.
40. Sutton D, Nair R, Rock G et al. Complications of plasma exchange. *Transfusion* 1989; 29 (2): 121–127.
41. Trebst C, Reising A, Kielstein J et al. Plasma exchange therapy in steroid unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif* 2009; 28: 108–115.
42. Trebst C, Berthele A, Jarius S et al. Diagnostik und Therapie der Neuromyelitis optica. *Konsensusempfehlungen der Neuromyelitis optica Studien-gruppe. Nervenarzt* 2011; 82: 768–777.

43. Trebst C, Bronzlik P, Kielstein J et al. Immunoadsorption therapy for steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif* 2012; 33: 1–6.
44. Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878–886.
45. Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009; 361; 11: 1075–1080.

## Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom

### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Die Myasthenia gravis (MG) und das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) sind neurologische Autoimmunerkrankungen, die durch eine Störung der Signalübertragung zwischen Nerv und Muskel gekennzeichnet sind und zu einer unterschiedlich schweren belastungsabhängigen Muskelschwäche führen. Bei MG blockieren Autoantikörper die postsynaptischen Acetylcholinrezeptoren an der motorischen Endplatte der quergestreiften Muskulatur (Skelettmuskulatur). Mit einer Prävalenz von 10/100.000 gehört die MG zu den seltenen Erkrankungen, Frauen sind häufiger betroffen als Männer, rund 10% sind Kinder unter 16 Jahre. Die myasthene Krise ist eine lebensbedrohliche Exacerbation der MG, gekennzeichnet durch eine akute schwere Ateminsuffizienz bis hin zur Beatmungspflichtigkeit, schwere bulbäre Störungen und eine allgemeine muskuläre Schwäche. Das LEMS ist eine seltene neuromuskuläre Erkrankung, die durch Autoantikörper gegen präsynaptische spannungsgesteuerte Kalziumkanäle ausgelöst wird (VGKC).

### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Die Immuntherapie der MG wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in einem Stufenschema zusammengefasst (Wiendl 2015). Ergänzend ist das neurologische Konsensuspapier zum Einsatz der Therapeutischen Apherese anzuführen [Köhler et al. 2019]. Hierin wird die bestverfügbare Evidenz unter Einbezug der aktuellen Studienlage sowie die Erfahrungen aus der klinischen Anwendung für die wichtigsten neurologischen Indikationen zusammengefasst, bewertet und es werden Handlungsempfehlungen für die klinische Praxis gegeben. In der verlaufsmodifizierenden Therapie werden als Basistherapeutika am häufigsten Glukokortikosteroide (GKS) und Azathioprin verwendet. Bei Therapieresistenz werden zur Eskalation in erster Linie Rituximab oder eine intravenöse Cyclophosphamid-Pulstherapie eingesetzt. Immunadsorption (IA) und Plasmaaustausch (PA) sind als

Interventionstherapie insbesondere indiziert bei einer krisenartigen Verschlechterung sowie bei einer manifesten myasthenen Krise. IA und PA kommen ebenfalls in besonderen Situationen wie einer instabilen myasthenen Krise während der Schwangerschaft sowie in seltenen Fällen mit therapierefraktären, schwer beeinträchtigenden und behindernden Symptomen in Betracht [Haas et al. 2002; Klehmet et al. 2014; Wagner et al. 2008]. Medikamentöse Alternativen für die Behandlung der myasthenen Krise sind intravenöse Immunglobuline (IVIg) und eine GKS-Pulstherapie.

Beim LEMS unterbinden Autoantikörper die Acetylcholin-Freisetzung aus den präsynaptischen Vesikeln und stören damit die neuromuskuläre Übertragung. Das LEMS kann in der Regel gut mit einer medikamentösen immunsuppressiven Therapie behandelt werden [Wiendl 2015]. Der erfolgreiche Einsatz der IA ist vereinzelt beschrieben, aber nicht systematisch untersucht [Antozzi 2013; Sauter et al. 2010]

### Rationale für den Einsatz der TA

Die MG ist eine klassische Autoantikörper-vermittelte Erkrankung. Bei 90% der Patienten treten Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor (AChR) auf, in 5% der Fälle werden Antikörper gegen die muskelspezifische Kinase (MuSK) nachgewiesen. In weiteren Subgruppen treten Autoantikörper gegen LRP4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4) auf [Wiendl 2015]. Auch bei Patienten mit einem myasthenen Syndrom ohne Antikörpernachweis geht man aufgrund des guten klinischen Ansprechens auf eine immunsuppressive Therapie oder die Apherese von einer antikörpervermittelten Pathogenese aus. Die Pathogenität der Antikörper konnte bereits früh am Tiermodell gezeigt werden [Toyka et al. 1977]. Die MuSK-MG hat einen charakteristischen klinischen Phänotyp und unterscheidet sich in der Behandlung von der AChR-MG. Zur Krisenintervention werden bei MuSK-positiven Patienten PA oder IVIg empfohlen, wobei sich der PA als hochwirksam erwiesen hat und als Mittel der ersten Wahl gilt [Yamada 2016]. Der Einsatz der IA bei MuSK-positiven Patienten ist noch nicht beschrieben.

Die rasche und effiziente Entfernung der pathogenen Autoantikörper und Immunkomplexe mittels PA oder IA bei myasthener Krise ist ein plausibler Therapieansatz und entsprechend der neurologischen Leitlinien indiziert [Henze et al. 2010; Skeie et al. 2010; Wiendl 2015]. Die Reduktion des AChR-Autoantikörpertiters durch IA korreliert beim einzelnen Patienten sehr gut mit einer Verbesserung der Klinik, gemessen am Myasthenie-Score [Hohenstein et al. 2015; Grob et al. 1995; Wagner et al. 2008]. Interindividuell können gleiche Autoantikörpertiter jedoch zu völlig unterschiedlichen Schweregraden der MG führen [Grob et al. 1995; Wagner et al. 2008]. IA kann die Liegedauer verkürzen und zu einem besseren Outcome als der PA führen [Gold

et al. 2008]. Durch die IA wird die Autoantikörper- und Immunkomplexkonzentration im Intravasalraum unmittelbar reduziert. Es folgt eine gepulste Induktion der Antikörperumverteilung weg von der motorischen Endplatte mit nachfolgenden immunmodulatorischen Veränderungen [Baggi 2008; Bucka et al. 1993; Klingel et al. 2013] als mögliche Erklärung dafür, dass der rasch eintretende Therapieeffekt der IA teilweise über Monate anhält [Grob et al. 1995; Zeitler et al. 2006].

### Indikation für die TA

Die IA und der PA sind bei drohender und manifester myasthener Krise indiziert sowie zur Stabilisierung labiler Situationen vor Operationen (z. B. Thymektomie) oder vor Beginn einer Steroid-Pulstherapie [Wiendl 2015]. Die myasthene Krise stellt eine lebensbedrohliche Exacerbation der MG mit respiratorischer Insuffizienz dar. In kontrollierten Studien zum Einsatz des PA bei MG wurden 84 Patienten mit mittel- bis hochgradiger Verschlechterung einer MG randomisiert und entweder mit IVIG 1 g/kg Körpergewicht an zwei aufeinanderfolgenden Tagen oder fünfmal mit PA (jeweils ein Plasmavolumen) behandelt.

Beide Behandlungen führten zu einer vergleichbaren Verbesserung auf der QMG-Skala [Barth et al. 2011; Jaretzki et al. 2000]. Die Nachhaltigkeit der Verbesserung war in beiden Behandlungsarmen ähnlich. In einer weiteren Fallserie von 72 Patienten wurde der Einsatz des PA, der IA und einer Kombination beider Apheresemethoden bei Patienten mit myasthener Krise untersucht. Die IA alleine oder in Kombination mit PA war mit einer schnelleren Besserung der Patienten und einer kürzeren Krankenhausverweildauer assoziiert als PA alleine. Die IA erwies sich als signifikant nebenwirkungsärmer als der PA [Köhler et al. 2011; Gold et al. 2008; Schneider-Gold et al. 2016]. Bei pädiatrischen MG-Patienten ist in Einzelfällen ein erfolgreicher Einsatz des PA beschrieben worden [Liew et al. 2014; Paglialonga et al. 2015].

### Langzeittherapie der therapierefraktären MG

In seltenen therapierefraktären Fällen kann die IA als chronische Therapie zur Stabilisierung der neurologischen Rehabilitation bei MG Patienten eingesetzt werden (Henze et al. 2010). In einer retrospektiven Untersuchung wurden insgesamt 14 Patienten im Durchschnitt über 6,4 Jahre einmal wöchentlich mit IA behandelt. Die Anzahl der myasthenen Krisen pro Jahr sank um 89 %, die Zahl der Krankenhausaufenthalte wurde um 60 % reduziert [Wagner et al. 2008]. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer weiteren Studie an 13 Patienten erzielt [Haas et al. 2002]. Im Verlauf der intermittierenden IA war eine Reduktion der medikamentösen Immunsuppression möglich, bei der Hälfte der Patienten konnte die IA bei stabilem klinischen Befund nach im Mittel 33 Monaten beendet werden.

Zur Bewertung eines Therapieeffektes wird heute meist ein umfassender quantitativer Myasthenie score (QMG Test) eingesetzt, der eine Weiterentwicklung des MG-Scores von Besinger & Toyka darstellt [Besinger & Toyka 1983; Jaretzki et al. 2000].

### Eingesetzte Verfahren der TA und Therapieschema

Der PA wird seit den siebziger Jahren zur Therapie der MG eingesetzt. In der Regel werden 6 bis 8 Behandlungen meist an jedem zweiten Tag, anfangs auch täglich, durchgeführt und jeweils das 1 bis 1,5-fache Patientenplasmavolumen ausgetauscht bis zur Stabilisierung des Patienten [Wiendl 2015]. Die vorübergehende Depletion von Gerinnungsfaktoren begrenzt beim PA die Behandlungsfrequenz [Koessler et al. 2015]. Multimorbide Patienten, insbesondere mit Herzerkrankungen, sind durch die Volumenbelastung gefährdet. Die Notwendigkeit der Gabe einer Fremdproteinlösung birgt die Risiken einer allergischen Reaktion sowie einer Erregerübertragung [Álvarez et al. 2016; Hauser et al. 2014; Hewitt et al. 2014; Sutton et al. 1989].

Die IA wird bei MG als vergleichbar wirksam angesehen und heute meist anstelle des klassischen PA eingesetzt [Henze et al. 2010; Wiendl 2015; Skeie et al. 2010]. Entscheidende Vorteile sind die Selektivität der IA und die fehlende Notwendigkeit der Substitution von Plasmaproteinen. In einer randomisierten kontrollierten Studie erwies sich die Behandlung von MG Patienten mit IA als vergleichbar effektiv zum PA, jedoch mit signifikant weniger Nebenwirkungen. Die Patienten erhielten im Mittel 3,5 Behandlungen, die Behandlungsvolumina betragen in beiden Gruppen 1,5 l [Köhler et al. 2011]. Die Behandlung der myasthenen Krise scheint sowohl mit PA als auch IA bereits mit Behandlungsvolumina unterhalb eines Plasmavolumens effektiv möglich zu sein. Bereits nach 2 bis 3 Behandlungen mit einem Austausch von jeweils deutlich weniger als einem Plasmavolumen wurde eine Verbesserung der akuten klinischen Symptomatik beschrieben, bei entsprechend verringerten Nebenwirkungen [Antozzi et al. 1991; Köhler et al. 2011; Trikha et al. 2007]. Der Gefäßzugang erfolgt bei PA und IA bevorzugt über periphere Venen oder alternativ über zentralvenöse Katheter. Die Antikoagulation kann mit Heparin oder Citrat erfolgen.

### Erstattungssituation in Deutschland

Eine drohende und eine manifeste myasthene Krise erfordern die rasche stationäre Aufnahme und Behandlung des Patienten auf einer Intensivstation. Der PA wird über ein bundeseinheitliches Zusatzentgelt (ZE 36, OPS-Kode 8-820) zusätzlich zur Fallpauschale vergütet. Die IA wird über ein krankenhausespezifisch zu verhandelndes Zusatzentgelt (ZE 13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regene-

rierbaren Einmaladsorber (OPS-Kode 8-821.0) und der Erst- sowie der Folgebehandlung mit einem regenerierbaren Adsorber (OPS-Kode 8-821.1 und 8-821.11) unterschieden. In seltenen, therapierefraktären Fällen kann eine chronische ambulante Therapie mit IA notwendig sein. Die Kostenerstattung muss dann in Form eines individuellen Antrages bei der Krankenkasse des Patienten beantragt werden [Wagner et al. 2008; Fassbender 2013].

### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA  
(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

#### Myasthene Krise

**Kategorie der Indikation: I**  
**Empfehlungsgrad: 1B**

#### Langzeittherapie

**Kategorie der Indikation: II**  
**Empfehlungsgrad: 2B**

### Literatur

- Álvarez M, Luis-Hidalgo M, Bracho MA et al. Transmission of human immunodeficiency virus Type-1 by fresh-frozen plasma treated with methylene blue and light. *Transfusion* 2016; 56 (4): 831–836.
- Antozzi C. Immunoabsorption in patients with autoimmune ion channel disorders of the peripheral nervous system. *Atheroscler Suppl* 2013; 14: 219–222
- Antozzi C, Gemma M, Regi B et al. A short exchange protocol is effective in severe myasthenia gravis. *J Neurol* 1991; 238: 103–107.
- Baggi F, Ubiali F, Nava S et al. Effect of IgG immunoabsorption on serum cytokines in MG and LEMS patients. *J Neuroimmunol* 2008; 201–202: 104–110.
- Besinger U, Toyka K et al. Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology* 1983; 33: 1316–1321.
- Barth D, Nouri MN, Ng E et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011; 76 (23): 2017–2023.
- Bucka C, Köhler W, Hertel G et al. Immunoabsorption bei Myasthenia gravis. Wirkungsweise, immunologische Parameter und klinischer Verlauf. *Akt Neurol* 1993; 20: 207–213.
- Fassbender C, Heibges A. Therapeutische Apherese. Kostenerstattung in Deutschland. *Dialyse Aktuell* 2013; 17: 531–534.
- Gold R, Hohlfeld R, Toyka KV. Progress in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2008 Sept; 1 (2): 36–51.
- Grob D, Simpson D, Mitsumoto H et al. Treatment of myasthenia gravis by immunoabsorption of plasma. *Neurology* 1995; 45: 338–344.
- Haas M, Mayr N, Zeitlhofer J et al. Long-term treatment of myasthenia gravis with immunoabsorption. *J Clin Apher* 2002; 17: 84–87.
- Hauser L., Roque-Afonso AM, Beylouné A et al. Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma. *Blood* 2014; 123: 796–797.
- Henze T, Janzen RW, Schumm F et al. Immuntherapie bei Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-Syndrom. Teil 2: Intravenöse Immunglobuline und Plasmaaustauschverfahren. *Akt Neurol* 2010; 37: 518–523.
- Hewitt P, Ijaz S, Brailsford S et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; 384: 1766–1773.
- Hohenstein B, Passauer J, Ziemssen T and Julius U. Immunoabsorption with regenerating systems in neurological disorders – A single center experience. *Atheroscler Suppl* 2015; 119–123.
- Jaretzki A 3rd, Baron R et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task force of the medical scientific advisory board of the myasthenia gravis foundation of America. *Neurology* 2000; 55: 16–23.
- Klehmet J, Ohlraun S, Meisel A. Myasthenia gravis und Schwangerschaft. *Akt Neurol* 2014; 41: 447–453.
- Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Neurologic diseases of the central nervous system with pathophysiologically relevant autoantibodies – perspectives for immunoabsorption. *Atheroscler Suppl* 2013; 14: 161–165.
- Köhler W, Bucka C & Klingel R (2011) A randomized and controlled study comparing immunoabsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apher* 26: 347–355.
- Köhler W, Bien CG, Ehrlich S et al. Konsensuspapier zum Einsatz der Therapeutischen Apherese in der Neurologie. *DGNeurologie* 2019; DOI 10.1007/s42451-018-0051-1.
- Koessler J, Kobsar A, Kuhn S et al. The effect of immunoabsorption with the immusorba TR-350 on coagulation compared to plasma exchange. *Vox Sanguinis* 2015; 108: 46–21.
- Liew WK, Powell CA, Sloan SR et al. Comparison of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin as maintenance therapies for juvenile myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2014; 71: 575–580.
- Paglialonga F, Schmitt C, Shroff R et al. Indications, technique, and outcome of therapeutic apheresis in European pediatric nephrology units. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 103–111.
- Sauter M, Bender A, Heller F, Sitter T. A case report of the efficient reduction of calcium channel antibodies by tryptophan ligand immunoabsorption in a patient with Lambert-Eaton syndrome. *Ther Apher Dial* 2010; 14: 364–367.

25. Schneider-Gold C, Krenzer M, Klinker E et al. Immuno-adsorption versus plasma exchange versus combination for treatment of myasthenic deterioration. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9 (4): 297–303.
26. Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338).
27. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; 17: 893–902
28. Sutton D, Nair R, Rock G et al. Complications of plasma exchange. *Transfusion* 1989; 29 (2): 121–127.
29. Toyka K, Drachman D, Griffin D et al. Myasthenia gravis. Study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *N Engl J Med* 1977; 296: 125–131.
30. Trikha I, Singh S, Goyal V et al. Comparative efficacy of low dose, daily versus alternate day plasma exchange in severe myasthenia gravis. *J Neurol* 2007; 254: 989–995.
31. Wagner S, Janzen RW, Mohs C et al. Langzeitbehandlung der therapierefraktären Myasthenia gravis mittels Immunadsorption. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 2377–2382.
32. Wiendl H. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. In: Dierker & Weimar Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. 2012 Stuttgart, New York: Thieme. Zuletzt modifiziert am: 29.06.2015; (Zugriff am 08.03.2016).
33. URL: [http://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2014/PDFs\\_Download/030087\\_LL\\_68\\_Myasthenia\\_gravis.pdf](http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2014/PDFs_Download/030087_LL_68_Myasthenia_gravis.pdf)
34. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hoffmann L et al. Long-term effects of a multimodal approach including immunoadsorption for the treatment of myasthenic crisis. *Artif Organs* 2006; 30: 597–605.
35. Yamada C, Tenner JW, Davenport RD, Cooling L. Maintenance plasma exchange treatment for muscle specific kinase antibody positive myasthenia gravis patients. *J. Clin Apher* 2015; 30: 314–319.
36. Yamada C, Pham HP, Wu Y et al. Report of the ASFA apheresis registry on muscle specific kinase antibody positive myasthenia gravis. *J Clin Apher* 2016; DOI 10.1002/jca.21454 [Epub ahead of print].

## Autoimmune Enzephalitiden

### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

In den letzten 10 Jahren hat die Entdeckung von zahlreichen Antikörpern, die gegen neuronale Zelloberflächenproteine oder synaptische Proteine gerichtet sind, zu einem Paradigmenwechsel in der Diagnose und Be-

handlung einiger zentralnervöser Syndrome geführt. Unter dem Begriff autoimmune Enzephalitiden wird eine neue, heterogene Gruppe antikörperassoziiierter, nicht erregerbedingter, entzündlicher Erkrankungen der grauen Substanz zusammengefasst. Da die entzündlichen Veränderungen oft nicht auf limbische Hirnareale begrenzt sind, ist der auf die Erstbeschreibung zurück gehende Begriff der limbischen Enzephalitis nicht mehr ganz zutreffend. Die bislang häufigsten autoimmunen Enzephalitiden sind mit Antikörpern gegen N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDAR) oder gegen Proteine spannungsabhängiger Kaliumkanäle (VGKC-Komplex) assoziiert. Die Autoantikörper gegen Zelloberflächenproteine neuronaler Strukturen sind nicht nur diagnostisch bedeutsam, sondern besitzen eine unmittelbare pathogenetische Relevanz [Bien & Bauer 2013; Hughes et al. 2010; Leyboldt et al. 2015]. Vielen bislang als nicht behandelbar geltenden Patienten kann nun mit einer gezielten Immuntherapie geholfen werden. Im Gegensatz dazu sprechen die klassischen paraneoplastischen Enzephalitiden mit Tumornachweis und Autoantikörpern gegen intrazelluläre Proteine in der Regel nicht auf eine Immuntherapie an. Diese onkoneuronalen Autoantikörper haben eine diagnostische, aber eher geringe pathogenetische Relevanz [Leyboldt et al. 2015].

Die vielgestaltigen, trotzdem charakteristischen klinischen Symptome bei einer autoimmunen Enzephalitis treten oft subakut auf und beinhalten Veränderungen des Bewusstseins, rasch verlaufende Gedächtnisdefizite, psychotische Symptome, Myoklonien, epileptische Anfälle und Schlafstörungen. Bis zu 70% der Patienten werden intensivpflichtig [Titulaer et al. 2013]. Autoimmune Enzephalitiden kommen bei Patienten jeden Alters vor, einige Formen treten bevorzugt bei Kindern und jungen Erwachsenen auf.

### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Therapieempfehlungen für autoimmune Enzephalitiden beruhen derzeit noch auf Erfahrungen mit Einzelfällen und Fallserien, kontrollierte Therapiestudien gibt es nicht. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ist die Therapie der autoimmunen Enzephalitis im Kapitel immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose zusammengefasst [Bien 2012]. Ergänzend ist das neurologische Konsensuspapier zum Einsatz der Therapeutischen Apherese anzuführen [Köhler et al. 2019]. Hierin wird die bestverfügbare Evidenz unter Einbezug der aktuellen Studienlage sowie die Erfahrungen aus der klinischen Anwendung für die wichtigsten neurologischen Indikationen zusammengefasst, bewertet und es werden Handlungsempfehlungen für die klinische Praxis gegeben. Bei Verdacht auf eine autoimmune Enzephalitis sollte im Liquor und Serum auf spezifische Autoantikörper getestet werden. Schon vor Eintreffen des Antikörperbefundes sollte mit einer Immunthera-

pie begonnen werden. Ein früher Behandlungsbeginn korreliert mit einer besseren Prognose [Titulaer et al. 2013]. Als multimodale First-Line-Therapie wird eine Kombination von Hochdosissteroiden mit mindestens einer weiteren Immuntherapie empfohlen, wozu der Plasmaaustausch (PA) und die Immunadsorption (IA) sowie die intravenösen Immunglobuline gehören. Die IA wird als eine oft wirksamere und/oder verträglichere Alternative zum PA angesehen [Bien 2012]. Bei Nichtansprechen kommen als Second-Line Therapeutika Cyclophosphamid und Rituximab in Betracht [Bien 2012; Dalmau et al. 2011].

### Rationale für den Einsatz der TA

Bereits vor der Beschreibung der spezifischen Autoantikörper sprach der erfolgreiche Einsatz des PA bei nicht erregerbedingter, nicht paraneoplastischer limbischer Enzephalitis für ein immunvermitteltes Geschehen [Mori et al. 2002]. Heute weiß man, dass die gegen Oberflächenantigene neuronaler Strukturen gerichteten Autoantikörper direkt zum Krankheitsprozess bei autoimmuner Enzephalitis beitragen. Pathophysiologische Studien zeigen, dass die verschiedenen Autoantikörper je nach Oberflächenantigen dabei unterschiedliche Wirkungen haben, wie z. B. eine Rezeptorinternalisierung, eine Komplementaktivierung oder eine Kanalinteraktion [Bien & Bauer 2013]. Die Autoantikörper führen so zu einer Störung der neuronalen Aktivität, zunächst ohne dass die Nervenzellen zugrunde gehen [Bien & Bauer 2013; Leypoldt 2015]. In der frühen Phase der Erkrankung sind die Symptome daher reversibel. Autoantikörper mittels PA oder selektiv mit IA rasch zu entfernen stellt einen pathophysiologisch plausiblen Therapieansatz dar. Durch die IA wird die Autoantikörper- und Immunkonzentration im Intravasalraum unmittelbar reduziert, es folgt eine gepulste Induktion der Antikörperumverteilung aus dem Extravasalraum mit nachfolgenden immunmodulatorischen Veränderungen [Klingel et al. 2013]. Die Antikörperumverteilung wurde bei Patienten mit autoimmuner Enzephalitis eindrücklich bestätigt. Nach IA war die Konzentration der spezifischen Autoantikörper nicht nur im Serum, sondern auch im Liquor signifikant reduziert [Dogan Onugoren et al. 2016].

### Indikation für die TA

Der PA und die IA sind als First-Line Immuntherapien bei autoimmunen Enzephalitiden im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes indiziert [Bien 2012]. Bereits vor der Beschreibung der Autoantikörper wurde der erfolgreiche Einsatz des PA bei nicht erregerbedingter, nicht paraneoplastischer limbischer Enzephalitis publiziert [Mori et al. 2002]. Die Effektivität des PA bei Patienten mit autoimmuner Enzephalitis wurde danach in zahlreichen Einzelfallberichten und Fallserien bei Erwachsenen und Kindern beschrieben [DeSena et al. 2015; Ehrlich et al. 2012;

Jaben & Winters 2012; Martin et al. 2016; Mazzi et al. 2008; Nunez-Enamorado et al. 2012; Pham et al. 2011, Schimmel et al. 2009; Shahani 2015; Smith et al. 2011; Titulaer et al. 2013; Wong et al. 2010]. Meist wurde der PA im Rahmen einer kombinierten Immuntherapie mit Hochdosiscortison eingesetzt. Ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Einsatz des PA und dem klinischem Ansprechen sowie die Verbesserung steroidrefraktärer Verläufe nach wenigen PA-Behandlungen sprechen für die Effektivität des PA [Martin et al. 2016; DeSena et al. 2015; Nunez-Enamorado et al. 2012; Pham et al. 2011; Shahani 2015]. In einer Vergleichsuntersuchung hatte die Gruppe mit einer kombinierten Therapie aus PA und Hochdosiscortisongabe ein besseres Outcome als die Gruppe, die nur mit Hochdosiscortison behandelt wurde [DeSena et al. 2015].

Ergebnisse aus Fallsammlungen zum erfolgreichen Einsatz der IA sprechen für eine mindestens gleichwertige Wirksamkeit der IA zum PA bei Patienten mit autoimmunen Enzephalitiden [Ehrlich et al. 2012; Köhler et al. 2015, Dogan Onugoren et al. 2016; Heine et al. 2016, Fassbender et al. 2017]. Die rasche klinische Verbesserung von Patienten mit Antikörpern gegen Oberflächenantigene nach IA spricht sowohl für die pathogenetische Relevanz dieser Antikörper als auch für den Einsatz eines selektiven Aphereseverfahrens [Dogan Onugoren et al. 2016]. Zur Bewertung eines Therapieeffektes bei Patienten mit autoimmunen Enzephalitiden wird international die modifizierte Rankin Skala eingesetzt, die von 0 (keine Symptome) bis 6 (Tod durch die Erkrankung) reicht.

### Eingesetzte Verfahren der TA und Therapieschema

Zur Behandlung einer schweren autoimmunen Enzephalitis werden in der Regel 5 bis 10 IA bzw. PA-Behandlungen innerhalb von 14 Tagen durchgeführt [DeSena et al. 2015; Ehrlich et al. 2012, Jaben et al. 2012; Köhler et al. 2015; Pham et al. 2011; Dogan Onugoren et al. 2016; Vincent et al. 2004; Wong et al. 2010]. Bei der Tryptophan-IA werden pro Therapie in der Regel 2 bis 2,5 Liter Plasma behandelt [Ehrlich et al. 2012; Köhler et al. 2015].

Beim PA werden mit dem Plasma wichtige Proteine, wie z. B. Gerinnungsfaktoren und Hormone, verworfen und in der Regel durch eine Humanalbuminlösung, seltener durch Frischplasma, substituiert. Die IA ist eine wirksame und verträgliche Alternative zum PA [Bien 2012]. Bei der IA wird das Blutplasma über einen Adsorber geleitet, von Immunglobulinen und Immunkomplexen befreit und reinfundiert. Die wesentlichen Vorteile der IA im Vergleich zum PA liegen in der Selektivität der Adsorption und der besseren Verträglichkeit, u. a. durch die fehlende Notwendigkeit der Gabe einer Fremdproteinlösung [Köhler et al. 2011]. Die da-

mit verbundenen Risiken einer allergischen Reaktion sowie einer Erregerübertragung entfallen [Hauser et al. 2014; Hewitt et al. 2014; Sutton et al. 1989]. Der Gefäßzugang erfolgt bevorzugt über periphere Venen oder alternativ über zentralvenöse Katheter. Die Antikoagulation kann mit Heparin oder Citrat erfolgen.

### Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlung einer akuten autoimmunen Enzephalitis findet unter stationären Bedingungen statt. Bis zu 70% der Patienten werden intensivpflichtig. Der PA wird über ein bundeseinheitliches Zusatzentgelt (ZE 36, OPS-Kode 8-820) zusätzlich zur Fallpauschale vergütet. Die IA wird über ein krankenhaushausindividuell zu verhandelndes Zusatzentgelt (ZE 13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Einmaladsorber (OPS-Kode 8-821.0) und der Erst- sowie der Folgebehandlung mit einem regenerierbaren Adsorber (OPS-Kode 8-821.1 und 8-821.11) unterschieden [Fassbender 2013].

#### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA  
(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation: I**  
**Empfehlungsgrad: 1B**

### Literatur

1. Bien C. Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose. In: Diener & Weimar Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. 2012 Stuttgart, New York: Thieme, September 2012. URL: [http://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/030120L\\_S1\\_Immunvermittelte\\_Erkrankungen\\_graue\\_ZNS\\_Substanz\\_2012\\_verlaengert.pdf](http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/030120L_S1_Immunvermittelte_Erkrankungen_graue_ZNS_Substanz_2012_verlaengert.pdf) (Zugriff am 09.03.2016).
2. Bien CG, Bauer J: Pathophysiologie antikörper-assoziiertes ZNS-Erkrankungen. *Nervenarzt* 2013, 84: 466–470.
3. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63–74.
4. DeSena AD, Noland DK, Matevosyan K et al. Intravenous methylprednisolone versus therapeutic plasma exchange for treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: a retrospective review. *J Clin Apher* 2015; 30: 212–216.
5. Dogan Onugoren MD, Golombek K, Bien C et al. Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3 (2); e207 DOI 10.1212/NXI.0000000000000207.
6. Fassbender C, Heibges A. Therapeutische Apherese. Kostenerstattung in Deutschland. *Dialyse Aktuell* 2013; 17: 531–534.
7. Fassbender C, Klingel R, Köhler W. Immunoabsorption for autoimmune encephalitis. *Ather Suppl* 2017 in press.
8. Ehrlich S, Fassbender C, Blaes C et al. Therapeutische Apherese bei autoimmuner Enzephalitis – eine bundesweite Datenerhebung. *Nervenarzt* 2012; 84: 498–507.
9. Hauser L, Roque-Afonso AM, Beylouné A et al. Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma. *Blood* 2014; 123: 796–797.
10. Heine J, Lam-Thanh Ly, Lieker I, Slowinski T, Finke C, Prüß H, Harms L. Immunoabsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study. *J Neurol* 2016; 263 (12): 2395–2402.
11. Hewitt P, Ijaz S, Brailsford S et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; 384: 1766–1773.
12. Hughes E, Peng X, Gleichman A et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA-receptor encephalitis. *J Neurosci* 2010; 30 (17): 5866–5875.
13. Jaben E, Winters J. Plasma exchange as a therapeutic option in patients with neurologic symptoms due to antibodies to voltage-gated potassium channels: a report of five cases and review of the literature. *J Clin Apher* 2012; 27: 267–273.
14. Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Neurologic diseases of the central nervous system with pathophysiologically relevant autoantibodies – perspectives for immunoabsorption. *Atheroscler Suppl* 2013; 14: 161–165.
15. Köhler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoabsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apher* 2011; 26: 347–355.
16. Köhler W, Ehrlich S, Dohmen C et al. Tryptophan immunoabsorption for the treatment of autoimmune encephalitis. *Eur J Neurol* 2015; 22: 203–206.
17. Köhler W, Bien CG, Ehrlich S et al. Konsensuspapier zum Einsatz der Therapeutischen Apherese in der Neurologie. *DGNeurologie* 2019; DOI 10.1007/s42451-018-0051-1Leypoldt F, Armangue T & Dalmau J. Autoimmune encephalitis. *Ann NY Acad Sci* 2015; 1338: 94–114.
18. Martin IW, Martin C-L, Dunbar NM et al. Therapeutic plasma exchange as a steroid-sparing therapy in a patient with limbic encephalitis due to antibodies to voltage-gated potassium channels. *J Clin Apher* 2016; 31: 63–65.
19. Mazzi G, DeRoia D, Cruciatti B et al. Plasma exchange for anti GAD associated non paraneoplastic limbic encephalitis. *Transfus Apher Sci* 2008; 39: 229–233.
20. Modifizierte Rankin Skala: <http://www.mdcalc.com/modified-rankin-scale-neurologic-disability/> (Zugriff 09.03.2016).

21. Mori M, Kuwabara S, Yoshiyama M et al. Successful immune treatment for non-paraneoplastic limbic encephalitis. *J Neurol Sci* 2002; 201 (1–2): 85–88.
22. Nunez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Belad-Hofheinz S et al. Fast and spectacular clinical response to plasmapheresis in a paediatric case of anti-NMDA encephalitis. *Rev Neurol* 2012; 54 (7): 420–424.
23. Pham H, Daniel-Johnson J, Stotler B et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Clin Apher* 2011; 26: 320–325.
24. Schimmel M, Bien C, Vincent A et al. Successful treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis presenting with catatonia. *Arch Dis Child* 2009; 94: 314–316.
25. Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338).
26. Shahani L. Steroid unresponsive anti-NMDA receptor encephalitis during pregnancy successfully treated with plasmapheresis. *BMJ Case rep* 2015; DOI: 10.1136/bcr-2014–208823.
27. Smith J, Dhamija R, Moseley B et al. NMDAR receptor autoimmune encephalitis presenting with opsoclonus-myoclonus – Treatment response to plasmapheresis. *Arch Neurol* 2011; 68 (8): 1069–1072.
28. Sutton D, Nair R, Rock G et al. Complications of plasma exchange. *Transfusion* 1989; 29 (2): 121–127.
29. Titulaer M, McCracken L, Gabilondo I et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157–165.
30. Vincent A, Buckley C, Schott J et al. Postassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701–712.
31. Wong S, Saunders M, Larner A et al. An effective immunotherapy regimen for VGKC antibody-positive limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1167–1169.

## Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankungen (NMOSD)

### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankungen (NMOSD) ist eine Gruppe seltener schubförmiger Autoimmunerkrankungen des zentralen Nervensystems. Das klinische Bild ist durch Optikusneuritiden und Myelitiden gekennzeichnet.

Schübe zeichnen sich bei NMOSD häufig durch eine schlechte bzw. fehlende Rückbildungstendenz aus, die rasch in eine höhergradige Behinderung münden [Trebst et al. 2011]. Die NMOSD ist mit einer Präva-

lenz von < 1–4,4/100.000 in Europa eine seltene Erkrankung. Historisch wurde die Neuromyelitis optica lange Zeit als Subtyp der Multiplen Sklerose (MS) klassifiziert. Die Entdeckung spezifischer Autoantikörper (Aquaporin-4-Antikörper) im Serum betroffener Patienten erlaubt eine klare Abgrenzung zur MS. Die Autoantikörper gelten als pathogen. In etwa 20 bis 30 % der Patienten mit klinischem Phänotyp einer NMOSD lassen sich keine AQP4-IgG nachweisen, ein Teil dieser Patienten hat jedoch Antikörper gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein. Die Diagnosestellung der NMOSD erfolgt anhand der zuletzt 2015 revidierten Wingerchuk-Kriterien.

### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Aufgrund der Seltenheit und des häufig schweren Verlaufs der Erkrankung gibt es keine prospektiven randomisierten placebo-kontrollierten Studien zur Therapie der NMOSD. Die Empfehlungen zur Behandlung der NMO beruhen im Wesentlichen auf Fallserien. Die Therapie der NMOSD wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie in den Konsensusempfehlungen der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) zusammengefasst [Gold 2012; Trebst et al. 2011; 2014]. Ergänzend ist das neurologische Konsensuspapier zum Einsatz der Therapeutischen Apherese anzuführen [Köhler et al. 2019]. Hierin wird die bestverfügbare Evidenz unter Einbezug der aktuellen Studienlage sowie die Erfahrungen aus der klinischen Anwendung für die wichtigsten neurologischen Indikationen zusammengefasst, bewertet und es werden Handlungsempfehlungen für die klinische Praxis gegeben. Der akute Schub wird analog zur MS mit intravenöser Glukokortikosteroid (GKS)-Pulstherapie über fünf Tage behandelt. Bei steroidrefraktärem Verlauf kommt der Plasmaaustausch (PA) zum Einsatz (fünf bis sieben Behandlungen). Die Immunadsorption (IA) scheint vergleichbar effektiv zum PA zu sein, wurde bislang aber nur bei wenigen Fällen beschrieben. Bei bekanntem Ansprechen auf den PA oder die IA können diese auch als Ersttherapie eines schweren Schubes eingesetzt werden [Kleiter & Gold 2016].

Die aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der NMOSD aus dem Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose ([www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)) sprechen sich für eine frühe Apheresetherapie aus bei nicht ausreichender Besserung oder Verschlechterung der neurologischen Symptomatik nach der Initialbehandlung mit Steroiden oder als Ersttherapie bei bekanntem gutem Ansprechen auf eine Apheresetherapie bzw. schlechtem Ansprechen auf Steroide bei früheren Erkrankungsschüben. Es werden 5–7 Apherese Therapien (Plasmaaustausch oder Immunadsorption), ggf. in mehreren Zyklen und in Kombination mit Steroiden empfohlen.



## Rationale für den Einsatz der TA

Bei der NMOSD handelt es sich um eine autoimmunvermittelte Erkrankung. Spezifische Aquaporin-4-Antikörper im Serum erlauben eine eindeutige Abgrenzung zur Multiplen Sklerose und sprechen für die Beteiligung des humoralen Immunsystems [Wingerchuk et al. 2015]. Eine effiziente Schubtherapie ist bei NMOSD-Patienten entscheidend für die Langzeitprognose und den Grad der Behinderung [Trebst et al. 2014; Kleiter et al. 2016]. Die rasche Entfernung der pathogenen Autoantikörper und Immunkomplexe mittels PA oder IA bei akutem steroidrefraktärem NMOSD-Schub ist ein plausibler Therapieansatz.

## Indikation für die TA

Der PA ist als Eskalationstherapie bei steroidrefraktären NMOSD-Schüben indiziert [Gold 2012; Trebst et al. 2014]. In retrospektiven Vergleichen zur alleinigen Therapie mit Hochdosissteroiden erwies sich die Eskalationstherapie des NMOSD-Schubes mit PA als effektiver [Abboud et al. 2016; Bonnan et al. 2009; Kleiter et al. 2016; Merle et al. 2012]. In einer deutschlandweiten retrospektiven Kohortenstudie wurde kürzlich die NMOSD-Schubtherapie von 185 Patienten, darunter 230 Behandlungsverläufe mit PA oder IA, ausgewertet. Die Eskalation der Schubtherapie mit PA oder IA führte zu einem signifikant höheren Anteil an Patienten mit einer Remission als die GKS-Pulstherapie alleine. Patienten mit einer isolierten Myelitis sprachen sogar besser auf den PA oder die IA als First-Line Therapie an, als auf eine GKS-Pulstherapie [Kleiter et al. 2016]. Die meisten Erfahrungen liegen zum Einsatz des PA bei steroidrefraktären NMOSD-Schüben vor [Kim et al. 2013; Wang et al. 2011; Watanabe et al. 2007]. Die Tryptophan-IA scheint vergleichbar effektiv zu sein [Faissner et al. 2016; Hoffmann et al. 2015; Kobayashi et al. 2015; Kleiter et al. 2016, Mauch et al. 2011; Morgan et al. 2014]. Die IA stellt insbesondere auch für Patienten mit Kontraindikationen für den PA, wie z. B. bekannte Unverträglichkeitsreaktionen, eine Therapieoption dar [Trebst et al. 2014].

Zur Bewertung eines Therapieeffektes wird analog zum Vorgehen bei MS auch bei NMOSD-Patienten häufig eine Veränderung in der EDS-Skala (Expanded Disability Status Scale) verwendet [Kurzke 1983]. Bei Patienten mit einer Optikusneuritis als Schubsymptom wird die Veränderung des Visus als Wirksamkeitskriterium herangezogen.

## Eingesetzte Verfahren der Therapeutischen Apherese und Therapieschema

Sowohl der Plasmaaustausch als auch die Immunadsorption sind bei Schüben der NMOSD wirksam [Kleiter 2018]. Zur Behandlung eines schweren NMO-Schubes werden in der Regel 5 bis 7 PA

bzw. IA-Behandlungen innerhalb von 14 Tagen durchgeführt. Die NMOSD-Schubtherapie sollte erst gestoppt werden, wenn (Teil-)Remission erreicht ist, ggf. sind mehrere direkt aufeinanderfolgende Eskalationsschritte nötig, z. B. die nochmalige Durchführung von weiteren Apheresen. Bei der Tryptophan-IA werden pro Therapie in der Regel 2 bis 2,5 Liter Plasma behandelt. Beim PA wird in der Regel das 1- bis 1,5-fache Patientenplasmavolumen pro Therapie ausgetauscht. Beim PA werden mit dem Plasma wichtige Proteine, wie z. B. Gerinnungsfaktoren und Hormone, verworfen und meist durch eine Humanalbuminlösung, seltener durch Frischplasma, substituiert. Bei der IA wird das Blutplasma über einen Adsorber geleitet, von Immunglobulinen und Immunkomplexen befreit und reinfundiert. Die wesentlichen Vorteile der IA im Vergleich zum PA liegen in der Selektivität der Adsorption und der besseren Verträglichkeit, u. a. durch die fehlende Notwendigkeit der Gabe einer Fremdproteinlösung [Köhler et al. 2011]. Die damit verbundenen Risiken einer allergischen Reaktion sowie einer Erregerübertragung entfallen [Hauser et al. 2014; Hewitt et al. 2014]. Der Gefäßzugang erfolgt bevorzugt über periphere Venen oder alternativ über zentralvenöse Katheter. Die Antikoagulation kann mit Heparin oder Citrat erfolgen.

## Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlung eines akuten NMOSD-Schubes findet unter stationären Bedingungen statt. Der PA wird über ein bundeseinheitliches Zusatzentgelt (ZE 36, OPS-Kode 8-820) zusätzlich zur Fallpauschale vergütet. Die IA wird über ein krankenhausespezifisch zu verhandelndes Zusatzentgelt (ZE 13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Einmaladsorber (OPS-Kode 8-821.0) sowie der Erst- und der Folgebehandlung mit einem regenerierbaren Adsorber (OPS-Kode 8-821.1 und 8-821.11) unterschieden [Fassbender 2013].

### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA  
(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation:** I  
**Empfehlungsgrad:** 1C

Empfehlung als First-line Therapie unter oben genannten Voraussetzungen sowie klare Akzeptanz als Second-line Therapie

## Literatur

1. Abboud H, Petrak A, Mealy M et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler* 2016; 22 (2): 185–192.
2. Bonnan M, Valentino R, Olinido S et al. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2009; 15 (4): 487–492.
3. Fassbender C, Heibges A. Therapeutische Apherese. Kostenerstattung in Deutschland. *Dialyse Aktuell* 2013; 17: 531–534.
4. Faissner S, Nikolayczik J, Chan A et al. Immuno-adsorption in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9 (4): 281–286.
5. Gold R. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. In: Diener & Weimar Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme, September 2012. URL: <https://www.dgn.org/leitlinien/2333-II-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose> (Zugriff am 30.08.2017).
6. Hauser L., Roque-Afonso AM, Beylouné A et al. (2014) Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma. *Blood* 123: 796–797.
7. Hewitt P, Ijaz S, Brailsford S et al. (2014) Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 384: 1766–1773.
8. Hoffmann F, Kraft A, Heigl F et al. Tryptophan-Immuno-adsorption bei Multipler Sklerose und Neuromyelitis optica. Therapieoption bei akuten Schüben in der Schwangerschaft und Stillphase. *Nervenarzt* 2015; 86: 179–186.
9. Kim SH, Kim W, Huh SY et al. Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-Aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol* 2013; 9: 36–42.
10. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelitis optica: evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol* 2016; 79 (2): 206–216.
11. Kleiter I, Gold R. Present and future therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurotherapeutics* 2016; 13 (1): 70–83.
12. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: a retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5: e504. doi: 10.1212/NXI.0000000000000504.
13. Kobayashi M, Nanri K, Taguchi T et al. Immuno-adsorption therapy for neuromyelitis optica spectrum disorders long after the acute phase. *J Clin Apher* 2015; 30 (1): 43–45.
14. Köhler W, Bucka C & Klingel R (2011) A randomized and controlled study comparing immuno-adsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apher* 26: 347–355.
15. Köhler W, Bien CG, Ehrlich S et al. Konsensuspapier zum Einsatz der Therapeutischen Apherese in der Neurologie. *DGNeurologie* 2019; DOI 10.1007/s42451-018-0051-1.
16. Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (2018) Qualitätshandbuch MS/NMOSD. Empfehlungen zur Therapie der Multiplen Sklerose/Neuromyelitisoptica-Spectrum-Erkrankungen. <http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de>. Zugegriffen: 31.10.2018.
17. Kurtzke JF Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
18. Mauch E, Zwanzger J, Hettich R et al. Immuno-adsorption bei steroidrefraktärem Schub der Multiplen Sklerose. *Der Nervenarzt* 2011; 82: 1590–1595.
19. Merle H, Olindo S, Jeannin S et al. Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol* 2012; 130 (7): 858–862.
20. Morgan SM, Zantek ND & Carpenter AF. Therapeutic plasma exchange in neuromyelitis optica: a case series. *J Clin Apher* 2014; 29: 171–177.
21. Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338).
22. Trebst C, Berthele A, Jarius S et al. Diagnostik und Therapie der Neuromyelitis optica. Konsensusempfehlungen der Neuromyelitis optica Studien-gruppe. *Nervenarzt* 2011; 82 (6): 768–777.
23. Trebst C, Jarius S, Berthele A et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014; 261: 1–16.
24. Wang KC, Wang SJ, Lee CL et al. The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci* 2011; 18 (1): 43–46.
25. Watanabe S, Nakashima I, Misu T et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007; 13 (1): 128–132.
26. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177–189.

## Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist eine autoimmun-vermittelte Neuropathie, bei der es zur Demyelinisierung der peripheren Nerven und Nervenwurzeln kommt. Typischerweise entwickeln die Patienten eine symmetrische, motorisch betonte Polyradikuloneuropathie mit distaler und/oder proximaler Muskelschwäche sowie Parästhesien und sensiblen Defiziten. Die Diagnose der CIDP wird oft durch ein atypisches Krankheitsbild erschwert. Unbehandelt kann die CIDP zu schweren Behinderungen bis hin zu Lähmungen der Arme und Beine und zum Verlust der Selbstständigkeit führen. Mit einer Prävalenz von 2 bis 7 pro 100.000 Einwohner gilt die CIDP als seltene Erkrankung [Yoon et al. 2011]. Die CIDP wird in der Praxis manchmal als chronisches GBS bezeichnet, unterscheidet sich vom GBS aber durch den subakuten, langsam progredienten oder schubförmigen und nicht selbstlimitierenden Verlauf. Die CIDP spricht im Gegensatz zum GBS auf Steroide an.

### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

In der aktuell gültigen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden werden Plasmaaustausch (PA), hochdosierte intravenöse Immunglobuline (IVIg) und Glukokortikosteroide zur Behandlung der akuten CIDP als gleichwertig angesehen [Sommer et al. 2018]. Ergänzend ist das neurologische Konsensuspapier zum Einsatz der Therapeutischen Apherese anzuführen [Köhler et al. 2019]. Hierin wird die bestverfügbare Evidenz unter Einbezug der aktuellen Studienlage sowie die Erfahrungen aus der klinischen Anwendung für die wichtigsten neurologischen Indikationen zusammengefasst, bewertet und es werden Handlungsempfehlungen für die klinische Praxis gegeben. Die Effektivität des PA bei CIDP wurde in zwei randomisierten, plazebo-kontrollierten doppelblinden Studien nachgewiesen [Hahn et al. 1996; Dyck et al. 1986]. In der Akuttherapie ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Steroiden, PA und IVIg hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit bei CIDP [Sommer et al. 2018; Dyck et al. 1994]. Der PA wird insbesondere bei akuter oder rascher Verschlechterung der Symptome empfohlen [Sommer et al. 2018]. In einer Pilotstudie erwies sich die Immunadsorption (IA) als wirksam und sogar überlegen im Vergleich zu IVIg bei Patienten mit CIDP [Zinman et al. 2005]. Etwa 20 bis 40 % der Patienten sprechen nicht auf die zuerst eingesetzte Standardtherapie (Steroide, PA oder IVIg) an. Dann erhöht ein Therapiewechsel wesentlich den Anteil der Patienten, die von der Behandlung profitieren [Cocito et al. 2009]. Die Reihenfolge und die Kombi-

nation, in der die Standardtherapien bei CIDP eingesetzt werden, basiert auf Expertenmeinungen. In einer Studie zum Einsatz der IA bei Patienten mit CIDP kam es bei 10 von 10 Patienten, die zuvor nicht auf IVIg, Steroide bzw. Plasmaaustausch angesprochen hatten, zu einer Verbesserung im krankheitsspezifischen INCAT-Score nach einer Serie von IA-Behandlungen [Galldiks et al. 2011]. Für die Dauertherapie der CIDP gilt die Empfehlung, eine möglichst niedrige Dosis/Frequenz der initial erfolgreichen Behandlung anzuwenden [Sommer et al. 2018].

### Rationale für den Einsatz der TA

Eine nicht behandelte CIDP schreitet mit hoher Wahrscheinlichkeit voran, häufig mit der Konsequenz einer schweren Behinderung. Bei der CIDP geht man von einer autoimmunen Pathogenese aus. Zur Demyelinisierung der peripheren Nerven tragen sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort bei. Antikörper gegen verschiedene Autoantigene von Myelinscheiden peripherer Nerven konnten im Serum von Patienten nachgewiesen werden [Kieseier et al. 2002]. Ziel ist eine frühe und effektive Behandlung der CIDP, um die sekundär auftretende axonale Degeneration zu minimieren oder zu verhindern, die mit irreversiblen Nervenschädigungen einhergeht. Die Entfernung der Autoantikörper mittels Therapeutischer Apherese (PA, IA) ist ein pathogenetisch plausibler Therapieansatz. Die gute Bindung von Gangliosid-Antikörpern an Tryptophan als Liganden wurde in vitro gezeigt [Goto et al. 1994]. Bei akut schwerem Krankheitsverlauf ist eine schnelle, effektive therapeutische Intervention notwendig, diesbezüglich ist die Apherese den IVIg überlegen. Die Wirkung der Apherese mit PA oder IA erfolgt direkt und rasch über die gezielte Entfernung der Autoantikörper, während die IVIg indirekt wirkt.

### Indikation für die TA

Entsprechend den neurologischen Leitlinien basieren die Reihenfolge und die Kombination der Standardtherapien, die bei CIDP eingesetzt werden, auf Expertenmeinungen. Es wird empfohlen, die Behandlung bei jedem Patienten individuell abzuwägen, je nach Ausprägung der Symptomatik, Progredienz, Begleiterkrankungen und Akzeptanz der Therapie [Koski 2002]. Eine Indikation für den PA oder die IA besteht bei einer akuten, rasch progredienten CIDP sowie bei einer CIDP, die nicht oder nicht ausreichend auf Steroide und/oder IVIg anspricht.

Die Wirksamkeit des PA bei CIDP wurde in Studien mit hoher Evidenzstärke gezeigt [Dyck et al. 1986; Hahn et al. 1996]. Der erfolgreiche Einsatz der IA wurde bereits 1994 bei steroidrefraktärer CIDP beschrieben [Matsugami 1994]. In einer Studie von Galldiks et al., 2011 verbesserte sich die klinische Symptomatik durch IA bei 10 von 10 zuvor therapierefraktären Patienten. Vor-

teile der IA zeigten sich bei einem CIDP-Patienten im direkten Vergleich zum PA. Um unspezifischen Proteinverlust zu vermeiden wurde bei dem Patienten vom PA auf IA umgestellt. Der Patient zeigte unter IA eine schnellere und stärkere klinische Verbesserung seiner Muskelkraft und Gehstrecke [Ullrich 1998]. Bei einer Patientin mit einer Hepatitis B-Infektion-assoziierten CIDP wurde aufgrund der Risiken keine Steroidstherapie durchgeführt. Unter Einsatz der IA kam es zu einer signifikanten Verbesserung der neurologischen Symptomatik [Inoue et al. 1998]. In einer Pilotstudie erwies sich die IA als wirksam und sogar überlegen im Vergleich zu IVIG bei Patienten mit CIDP [Zinman 2005]. Eine rezente prospektive randomisierte Studie mit 20 Patienten fand eine vergleichbare Wirksamkeit von IA und PA bei CIDP Patienten [Lieber et al. 2017]. In seltenen, therapierefraktären Fällen kann eine chronische Langzeittherapie mit IA oder PA zur Stabilisierung des Patienten notwendig werden [Galldiks et al. 2011; Iose et al. 2010; Gorson 2012].

Die Ziele in der Behandlung der CIDP sind eine Verminderung der Symptome, eine Verbesserung des funktionalen Status und möglichst eine Langzeitremission. Zur Bewertung eines Therapieeffektes wird in Studien meist der INCAT Score (inflammatory neuropathy cause and treatment disability score) eingesetzt, bei dem jeweils in einer Skala von 0 bis 5 die Behinderung der Arm- und Beinfunktionen erfasst wird [Hughes 2008].

### Eingesetzte Verfahren der TA und Therapieschema

Zur Behandlung der akuten CIDP werden 5 PA innerhalb von 2 Wochen, bzw. 10 PA in 4 Wochen durchgeführt [Sommer et al. 2018]. Beim PA wird das 1 bis 1,5-fache Plasmavolumen ausgetauscht und durch eine 5%ige Albuminlösung substituiert. Bei der IA werden innerhalb einer Behandlungsserie 3 bis 5 IA innerhalb von 2 Wochen durchgeführt. In einer Studie mit CIDP-Patienten, die therapierefraktär auf Steroide, IVIG und z. T. PA waren, wurden 5 von 10 Patienten mit mehr als einer IA-Behandlungsserie im stationären Bereich therapiert. Diese Patienten erhielten 2 bis 8 Serien aus je 3 bis 5 einzelnen IA mit Tryptophan-Einmalsäulen innerhalb von 1 bis 5 Jahren. Dabei wurden jeweils 2 Adsorber pro Therapie sequentiell geschaltet und je 4 l Plasma behandelt [Galldiks et al. 2011]. Bei der IA mit regenerierbaren Säulen (Protein A-IA) wurden in einer Studie 3 IA in einer Woche durchgeführt und jeweils 3 Plasmavolumina behandelt [Zinman et al. 2005]. In der chronischen Langzeittherapie im ambulanten Bereich wurde die IA mit Einmalsäulen in der Regel einmal pro Woche mit je 2 l behandeltem Plasmavolumen eingesetzt [Galldiks et al. 2011].

Die IA ist ein Ergebnis des medizintechnischen Fortschrittes im Bereich der Therapeutischen Apherese

und stellt eine selektive und nebenwirkungsarme Alternative zum PA dar. In einer Vergleichsstudie mit GBS-Patienten trat bei gleicher Wirksamkeit von IA, PA und IVIG unter IA die geringste Nebenwirkungsrate auf [Seta et al. 2005]. Die beim PA notwendige Gabe einer Fremdproteinlösung birgt die Risiken einer allergischen Reaktion sowie einer Erregerübertragung [Hauser et al. 2014; Hewitt et al. 2014]. Der Gefäßzugang kann bei der IA und dem PA über periphere Venen realisiert werden. Im intensivmedizinischen Bereich wird häufig ein zentralvenöser Katheter benutzt. Die Antikoagulation kann mit Heparin oder Citrat erfolgen.

### Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlung der akuten CIDP erfolgt in der Regel im stationären Bereich. Im DRG System wird der PA über ein bundeseinheitliches Zusatzentgelt (ZE 36, OPS-Kode 8-820) zusätzlich zur Fallpauschale vergütet. Die IA wird über ein krankenhausindividuell zu verhandelndes Zusatzentgelt (ZE 13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Einmaladsorber (OPS-Kode 8-821.0) sowie der Erst- und der Folgebehandlung mit einem regenerierbaren Adsorber (OPS-Kode 8-821.1 und 8-821.11) unterschieden. Wenn während einer stationären Behandlung an einem Tag zwei Einmaladsorber sequentiell im extrakorporalen Kreislauf eingesetzt werden, kann der OPS-8-821.0 zweimal angegeben werden [MDK 2017]. In seltenen, therapierefraktären Fällen kann eine chronische ambulante Therapie mit IA notwendig werden. Die Kostenerstattung muss dann in Form eines individuellen Antrages bei der Krankenkasse des Patienten beantragt werden [Fassbender 2013].

### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA

(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

<b>Kategorie der Indikation:</b>	<b>I</b>
<b>Empfehlungsgrad:</b>	<b>1A für PA</b>
<b>Empfehlungsgrad:</b>	<b>1B für IA</b>

### Literatur

1. Cortese I, Chaudhry V, So Y et al. Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2011; 76: 294–300.
2. Cocito D, Palasso I, Antonini G et al. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2010; 17: 289–294.

3. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986; 314: 461–465.
4. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994; 36: 838–845.
5. Fassbender C, Heibges A. Therapeutische Apherese. Kostenerstattung in Deutschland. *Dialyse Aktuell* 2013; 17: 531–534.
6. Galldiks N, Burghaus L, Dohmen C et al. Immuno-adsorption in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with unsatisfactory response to first-line treatment. *Eur Neurol* 2011; 66: 183–189.
7. Goto H, Tujino A, Fujishita S et al. Tryptophan-PVA gel effectively removes antibodies against gangliosides. *Jpn J Apheresis* 1994; 13: 164–165.
8. Gorson K. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5 (6): 359–373.
9. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119: 1055–1066.
10. Hauser L., Roque-Afonso AM, Beylouné A et al. Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma. *Blood* 2014; 123: 796–797.
11. Hewitt P, Ijaz S, Brailsford S et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; 384: 1766–1773.
12. Hughes R. Advances in the use of IVIG in neurological disorders. *J Neurol* 2008; 255: 1–2.
13. Inoue A, Oguchi K, Iwahashi T et al. Prominent effect of immuno-adsorption plasmapheresis therapy in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with hepatitis B infection. *Ther Apher* 1998; 2 (4): 305–307.
14. Iose S, Mori M, Misawa S et al. Long-term regular plasmapheresis as a maintenance treatment for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15 (2): 147–149.
15. Kieseier B, Dalakas M, Hartung H. Immune mechanisms in chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Neurology* 2002; 59 S7–12.
16. Köhler W, Bien CG, Ehrlich S et al. Konsensuspapier zum Einsatz der Therapeutischen Apherese in der Neurologie. *DGNeurologie* 2019; DOI 10.1007/s42451-018-0051-1.
17. Koski C. Therapy of CIDP and related immune-mediated neuropathies. *Neurology* 2002; 59: S22–7.
18. Lieker I, Slowinski T, Harms L et al. A prospective study comparing tryptophan immuno-adsorption with therapeutic plasma exchange for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Clin Apher* 2017; DOI 10.1002/jca.21546.
19. Matsugami K, Endo M, Kimata N et al. Clinical evaluation of immuno-adsorbance in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Jpn J Apheresis* 1994; 13 (2): 160–161.
20. MDK – Medizinischer Dienst der Krankenkassen, sozialmedizinische Expertengruppe 4 (SEG4, Vergütung und Abrechnung), SEG 4-Kodierempfehlungen, Kodierempfehlung Nr. 336, Immuno-adsorption (8–821). Redaktion des MDK, Essen 2017.
21. Seta T, Nagayama H, Katsura K et al. Factors influencing outcome in Guillain-Barré syndrome: comparison of plasma adsorption against other treatments. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 491–496.
22. Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338).
23. Sommer C et al. (2018) Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden, S2eLeitlinie. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie ([www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) abgerufen am 23.01.2019).
24. Ullrich H, Mansouri-Taleghani B, Lackner K et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: superiority of protein A immuno-adsorption over plasma exchange treatment. *Transfus Sci* 1998; Suppl. 33–38.
25. Yoon M-S, Chan A & Gold R. Standard and escalating treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4 (3): 193–200.
26. Zinman L, Sutton D, Ng E et al. A pilot study to compare the use of the Excorim staphylococcal protein immuno-adsorption system and IVIG in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Transfus Apher Sci* 2005; 33 (3): 317–324.

## Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist ein akut auftretendes autoimmunvermitteltes neurologisches Krankheitsbild und potentiell lebensbedrohlich. Typischerweise entwickeln die Patienten symmetrisch aufsteigende Lähmungserscheinungen. Innerhalb weniger Tage kann es zu massiven motorischen Ausfällen bis hin zur Atemlähmung kommen. Die Symptomatik erreicht meist nach maximal vier Wochen ein Plateau und kann Tage bis Wochen bestehen bleiben. Je nach Ausprägung des Krankheitsprozesses kommt es danach zu einer vollständigen Rückbildung der Symptome oder aber zu einem mehr oder minder ausgeprägten Residualsyndrom. Die schwere generalisierte Manifestation des GBS tritt in 20 bis 30 % der Fälle auf.

Mit einer Inzidenz von 1/100.000 gehört das GBS zu den seltenen Erkrankungen [Willison et al. 2016]. Die genaue Ursache für das Entstehen des GBS ist noch unklar. Das GBS tritt häufig nach einer Infektionskrankheit auf. Beim GBS werden zwei Subtypen unterschieden: die akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (AIDP) und die akute motorische axonale Neuropathie (AMAN). Das Miller-Fisher-Syndrom ist eine klinische Variante des GBS mit Störungen der Augenbewegungen und Ataxie. Die chronisch-idiopathische Polyneuropathie (CIDP) unterscheidet sich vom GBS vor allem durch ihren subakuten, langsam progredienten oder schubförmigen Verlauf.

### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

In der aktuell gültigen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden werden Plasmaaustausch (PA) und Immunglobuline (IVIG) zur Behandlung des GBS als gleichwertig angesehen. Ergänzend ist das neurologische Konsensuspapier zum Einsatz der Therapeutischen Apherese anzuführen [Köhler et al. 2019]. Hierin wird die bestverfügbare Evidenz unter Einbezug der aktuellen Studienlage sowie die Erfahrungen aus der klinischen Anwendung für die wichtigsten neurologischen Indikationen zusammengefasst, bewertet und es werden Handlungsempfehlungen für die klinische Praxis gegeben. Die Wirksamkeit des PA bei schwerem GBS wurde in Studien mit hoher Evidenzstärke nachgewiesen [Cortese et al. 2011; Yuki & Hartung 2012]. Die Immunadsorption (IA) wird in Bezug auf das Outcome als gleichwertige Alternative benannt. Die Therapeutische Apherese ist bei mäßig schwerem bis schwerem Verlauf des GBS indiziert und hat sich auch bei leichtem GBS als wirksam erwiesen. Glukokortikosteroide haben beim GBS keinen Effekt auf die Rückbildung der Symptome oder den Langzeitverlauf und werden daher nicht empfohlen. Bei GBS-Patienten sollte die Möglichkeit einer intensivmedizinischen Versorgung gegeben sein [Sommer et al. 2018].

### Rationale für den Einsatz der TA

Beim GBS geht man von einer humoral vermittelten Autoimmunreaktion aus. Mit dem Auftreten des GBS sind häufig vorausgehende bakterielle und virale Infektionen assoziiert, z. B. mit *Campylobacter jejuni*, Zytomegalie Virus, Epstein-Barr Virus, Varizella-Zoster Virus oder *Mycoplasma pneumoniae* [Yuki & Hartung 2012]. Spezifische Autoantikörper gegen Ganglioside oder Myelin bzw. gegen die Zellmembranen der Axone konnten identifiziert werden. Der Autoantikörper-vermittelte Angriff auf Ganglioside der Myelinscheiden bzw. auf die axonalen Membranen wird auf Strukturhomologien zwischen bakteriellen und viralen Komponenten und Nervenstrukturen zurückgeführt. In der Folge richtet sich die zunächst gegen das

infektiöse Agens gerichtete Immunantwort gegen körpereigene Strukturen. Beim GBS wurden Autoantikörper der Subklassen IgG1 und IgG3 nachgewiesen, die nach vorausgegangenen Infektionen eine Kreuzreaktivität zu Gangliosiden aufwiesen und in Tiermodellen zur Schädigung der Nervenstrukturen führten [Jacobs et al. 2008; Willison et al. 2016]. Die Entfernung der Autoantikörper mittels therapeutischer Apherese ist ein pathogenetisch plausibler Therapieansatz. Die gute Bindung von Gangliosid-Antikörpern an Tryptophan als Liganden wurde *in vitro* gezeigt [Goto et al. 1994]. Obwohl sich beim GBS die Lähmungserscheinungen nach unterschiedlich langer Krankheitsdauer langsam zurückbilden, hängt das Ausmaß der Beschwerdefreiheit vom Schweregrad der vorausgegangenen Nervenschädigung ab. Die Notwendigkeit der Beatmung gilt als ungünstiger prognostischer Faktor. Bei schwerem Krankheitsverlauf ist daher eine schnelle, effektive therapeutische Intervention notwendig, diesbezüglich ist die Apherese den IVIG überlegen.

### Indikation für die TA

Eine Indikation für den PA, die IA oder IVIG besteht bei mäßig schwerem bis schwerem Verlauf des GBS (unabhängige Gehstrecke < 5 m, rasche Progression, deutliche respiratorische oder bulbäre Symptome) und einer maximalen Krankheitsdauer von 4 Wochen [Sommer 2018]. Für diese Verlaufsform des GBS gilt der PA als etablierte effektive Therapie, belegt durch randomisierte kontrollierte Multizenterstudien [Cortese et al. 2011]. Nach PA ging es den Patienten nach vier Wochen besser als mit alleiniger symptomatischer Therapie. Der PA halbierte die Anzahl an Patienten, die beatmungspflichtig wurden. Der PA vergrößerte die Anzahl der Patienten, die nach einem Jahr wieder ihre volle Kraft erlangt haben [Raphael et al. 2012]. Für die mildere Verlaufsform des GBS, bei der die Gehfähigkeit noch erhalten ist, hat sich der PA in einer großen Studie ebenfalls als wirksam erwiesen [French Cooperative Group 1997].

Bereits 1993 wurde die vergleichbare Wirkung von IA und PA hinsichtlich einer rascheren Besserung der Symptome und einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes im Vergleich zur rein symptomatischen Therapie berichtet [Rosenow et al. 1993]. In einer Vergleichsstudie traten bei gleicher Wirksamkeit von IA, PA und IVIG unter IA die geringsten Nebenwirkungen auf [Seta et al. 2005]. Die Tryptophan-IA erwies sich im direkten Vergleich zum PA als nebenwirkungsärmer [Okamiya et al. 2004]. Die gute Wirksamkeit der IA bei der Behandlung des GBS wurde in einer Reihe von weiteren klinischen Untersuchungen beschrieben [Diener et al. 2001; Galldiks et al. 2009; Hohle 2009; Pernat et al. 2009]. Die Wirkung der IA erfolgt direkt und rasch über die gezielte Entfernung der Autoantikörper, während die IVIG indirekt wirkt. Die Kombination von PA oder IA mit IVIG bringt keinen zusätz-

lichen Therapieeffekt [Sommer 2018; Galldiks et al. 2009]. Zur Bewertung eines Therapieeffektes wird in Studien meist die Hughes Functional Grading Scale (FGS) eingesetzt, die von 0 (keine Symptome) bis 6 (Tod durch die Erkrankung) reicht [GBS Study group, 1985]. Für schwere Verlaufsformen wird die Zeit bis zur Wiedererlangung der Gehfähigkeit herangezogen sowie die Dauer der Intensivpflicht.

### Eingesetzte Verfahren der TA und Therapieschema

Zur Behandlung der mäßig schweren und schweren Verlaufsform des GBS werden 4 bis 6 PA bzw. IA innerhalb von 1 bis 2 Wochen durchgeführt. Beim PA wird das 1 bis 1,5-fache Plasmavolumen ausgetauscht und durch eine 5%ige Albuminlösung substituiert [Sommer 2018]. Bei der IA mit Einmalsäulen (Tryptophan-IA) werden 2 bis 2,5l Plasma behandelt und damit eine zum PA vergleichbare klinische Effektivität erreicht [Diener et al. 2001; Seta et al. 2005; Okamiya et al. 2004]. Bei der IA mit regenerierbaren Säulen (Protein A-IA) wird das 2,5 bis 3-fache Plasmavolumen behandelt. Im Vergleich zum PA ergab sich hinsichtlich der Wirksamkeit kein wesentlicher Unterschied [Pernat et al. 2009]. Bei schwerem Krankheitsverlauf sollte die Behandlung so rasch wie möglich erfolgen, möglichst innerhalb der ersten 2 bis 4 Wochen nach Krankheitsbeginn, um irreversible Nervenschädigungen zu verhindern [Willison 2016]. Bei leichtem GBS (Gehfähigkeit erhalten) ist der Einsatz der Therapeutischen Apherese nicht zwingend erforderlich, zwei PA haben sich jedoch im Vergleich zur symptomatischen Therapie allein als klinisch wirksam erwiesen.

Die IA ist ein Ergebnis des medizintechnischen Fortschrittes im Bereich der Therapeutischen Apherese und stellt eine selektive und nebenwirkungsarme Alternative zum PA dar. Die beim PA notwendige Gabe einer Fremdproteinlösung birgt die Risiken einer allergischen Reaktion sowie einer Erregerübertragung [Hauser et al. 2014; Hewitt et al. 2014]. Der Gefäßzugang kann über periphere Venen realisiert werden. Im intensivmedizinischen Bereich wird häufig ein zentralvenöser Katheter benutzt. Die Antikoagulation kann mit Heparin oder Citrat erfolgen.

### Erstattungssituation in Deutschland

Patienten mit GBS sollten in einer Klinik mit der Möglichkeit zur intensivmedizinischen Versorgung behandelt werden [Sommer 2018]. Im DRG System wird der PA über ein bundeseinheitliches Zusatzentgelt (ZE 36, OPS-Kode 8-820) zusätzlich zur Fallpauschale vergütet. Die IA wird über ein krankenhausespezifisch zu verhandelndes Zusatzentgelt (ZE 13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Einmaladsorber (OPS-Kode 8-821.0) sowie der Erst- und der Folgebehandlung mit einem regenerier-

baren Adsorber (OPS-Kode 8-821.1 und 8-821.11) unterschieden. Für den Fall, dass zwei Anwendungen eines nicht regenerierbaren Immunadsorbers an einem Tag durchgeführt werden, kann der OPS-8-821.0 zweimal angegeben werden [MDK 2017].

### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA  
(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

<b>Kategorie der Indikation:</b>	<b>I</b>
<b>Empfehlungsgrad:</b>	<b>1A für PA</b>
<b>Empfehlungsgrad:</b>	<b>1B für IA</b>

### Literatur

1. Cortese I, Chaudhry V, So Y et al. Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2011; 76: 294–300.
2. Diener C, Haupt W, Kloss T, Rosenow F et al. A preliminary, randomized, multicenter Study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange and immune adsorption in Guillain-Barré Syndrome. *Eur Neurol* 2001; 46: 107–109.
3. French Cooperative Group on plasma exchange in Guillain-Barré Syndrome: appropriate number of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41: 298–306.
4. Galldiks N, Dohmen C, Neveling M. Selective immune adsorption treatment of severe Guillain Barré syndrome in the intensive care unit. *Neurocrit Care* 2009; 11 (3): 317–32.
5. Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré Syndrome. *Neurology* 1985; 35: 1096–1104.
6. Goto H, Tujino A, Fujishita S et al. Tryptophan-PVA gel effectively removes antibodies against gangliosides. *Jpn J Appheresis* 1994; 13: 164–165.
7. Hauser L., Roque-Afonso AM, Beylouné A et al. Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma. *Blood* 2014; 123: 796–797.
8. Hewitt P, Ijaz S, Brailsford S et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; 384: 1766–1773.
9. Hohle M, Vallbracht-Ackermann I, Topka H et al. Vergleich von Immunadsorption und Plasmaaustausch bei der Behandlung des Guillain-Barré-Syndroms – Wirksamkeit und Sicherheit – eine retrospektive Analyse. *Nieren-Hochdruckkrkh* 2009; 38 (9): 454.

10. Jacobs B, Koga M, van Risjts W et al. Subclass IgG to motor gangliosides related to infection and clinical course in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 2008; 194: 181–190.
11. Köhler W, Bien CG, Ehrlich S et al. Konsensuspapier zum Einsatz der Therapeutischen Apherese in der Neurologie. *DGNeurologie* 2019; DOI 10.1007/s42451-018-0051-1.
12. MDK – Medizinischer Dienst der Krankenkassen, sozialmedizinische Expertengruppe 4 (SEG4, Vergütung und Abrechnung), SEG 4-Kodierempfehlungen, Kodierempfehlung Nr. 336, Immunadsorption (8–821). Redaktion des MDK, Essen 2017.
13. Okamiya S., Ogino M, Ogino Y et al. Tryptophan-immobilized column-based immunoadsorption as the choice method for plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Ther Apher Dial* 2004; 8: 248–253.
14. Pernet A, Ponikvar-Buturovic J, Svirgelij V et al. Guillain-Barré Syndrome treated by membrane plasma exchange and/or immunoadsorption. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 310–313.
15. Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; doi: 10.1002/14651858.
16. Rosenow F, Haupt W, Grieb P et al. Plasma exchange and selective adsorption in Guillain-Barré Syndrome – A comparison of therapies by clinical course and side effects. *Transfus Sci* 1993; 14: 13–15.
17. Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338).
18. Seta T, Nagayama H, Katsura K et al. Factors influencing outcome in Guillain-Barré syndrome: comparison of plasma adsorption against other treatments. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 491–496.
19. Sommer C et al. (2018) Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden, S2eLeitlinie. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie ([www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) abgerufen am 20.01.2019).
20. Willison H, Jacobs B, van Doorn P. Guillain Barré Syndrome. *Lancet* 2016 Feb 29; doi: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1.
21. Yuki N & Hartung H. Guillain-Barré Syndrome. *N Engl J Med* 2012 366: 2294–22304.

## Ophthalmologie

### Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

#### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine Stoffwechselstörung der Fotorezeptoren und des retinalen Pigmentepithels mit Ansammlung von Lipofuszingranula in den Pigmentepithelzellen und Ablagerungen in der Bruchschichten Membran (Drusen). Neben dem Alter werden eine genetische Disposition und Umweltfaktoren als Ursachen angenommen. Die AMD ist in den Industriestaaten Hauptursache der Erblindung bei über Fünfzigjährigen, sie verursacht 32 % der Neuerblindungen. In Deutschland sind schätzungsweise zwei Millionen Menschen von einer Form der AMD betroffen [DOG/BVA Leitlinie AMD 2015].

Klinisch lassen sich zwei Formen der AMD unterscheiden, die auch einen stadienhaften Zusammenhang aufweisen: die trockene und feuchte AMD. Die trockene Form stellt mit ca. 80 % die häufigste Manifestation dar und ist durch protein- und lipidhaltige Drusen im Bereich der Bruchschichten Membran oder im Spätstadium durch atrophische Prozesse gekennzeichnet. Gefäßneubildungen in der Netzhaut charakterisieren die feuchte Form der AMD.

#### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

In der zuletzt im Oktober 2015 aktualisiert veröffentlichten Leitlinie „Altersabhängige Makuladegeneration“ des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e.V. wird als Standardtherapie zur Behandlung der feuchten Form der AMD eine intravitreale operative Medikamenteneingabe von VEGF-Inhibitoren empfohlen.

Zur Behandlung der trockenen AMD wird in der Leitlinie unverändert keine intervenierende Therapie empfohlen. Die Plasmapherese wird unverändert zum Jahr 2011 unter den Therapieoptionen aufgeführt, für die noch keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung vorliegen [OG/BVA Leitlinie AMD 2015].

#### Rationale für den Einsatz der TA

Mit der Fibrinogen-LDL-Apherese in Form der Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP)/Rheopherese können Mikrozirkulationsstörungen der Netzhaut behandelt werden. Die Plasmaviskosität wird durch Elimination hochmolekularer Substanzen wie Fibrinogen, Cholesterin, von-Willebrand Faktor,  $\alpha$ 2-Makroglobulin und multimerem Vitronectin pulsartig verringert. Die DFPP/Rheopherese entfernt dadurch unmittelbar Ri-



sikofaktoren und pathophysiologisch relevante Faktoren der AMD [Brunner et al. 2000; Pulido et al. 2005].

### Indikation für die TA

Unter Würdigung aller zur Verfügung stehenden Daten kann nach ophthalmologischer Indikationsstellung die Fibrinogen-LDL-Apherese in Form der DFPP/Rheopherese als verfügbare Therapieoption Hochrisikopatienten mit trockener AMD angeboten werden. In insgesamt drei randomisierten kontrollierten klinischen Studien an den Universitätsaugenkliniken Köln und Frankfurt und in den USA konnte eine signifikante Verbesserung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe gezeigt werden [Brunner et al. 2000 [n: 20 vs. 20], Pulido et al. 2002, 2005 und 2006 [n: 216 mit 2:1 Randomisierung, 37 % bzw. 29 % fehlerhafter Studieneinschluss in den Gruppen], Koss et al. 2009 [n: 22 vs. 21]]. Diese Datenlage erwies sich als insgesamt unzureichend, um die Therapie in der Praxis zu etablieren. Eine randomisierte Studie mit ausreichend großer Patientenzahl, die geeignet wäre, die aktuelle Datenlage zu komplettieren, ist nicht zu erwarten. Angesichts der unverändert fehlenden Therapieoption für die fortgeschrittene trockene AMD mit Drusen kann die Formulierung der Indikationsstellung bestehen bleiben. In der Praxis spielt der Therapieansatz aktuell keine Rolle mehr. Aus den verfügbaren Daten inclusive des RheoNet-Registers [Klingel, Fassbender et al. 2010] leitet sich die folgende Empfehlung für den Einsatz als Ultima ratio im Einzelfall ab: das zu behandelnde, in der Regel bessere Auge des Patienten hat den Befund einer trockenen AMD mit weichen Drusen, Pigmentverschiebungen oder gering ausgeprägter Atrophie; subjektiv oder objektiv besteht ein fortschreitender Visusverlust mit Leidensdruck; der Visus des primär zu behandelnden Auges beträgt 0,6 bis 0,1. Späte AMD am Partnerauge ist keine Kontraindikation. Die DPP/Rheopherese sollte nicht eingesetzt werden bei Exsudation, Blutung, fortgeschrittener Atrophie oder Fibrose [Klingel, Koch et al. 2010].

### Eingesetzte Verfahren der TA und Therapieschema

Die initiale Behandlungsserie besteht aus acht Behandlungen unter Einsatz der Fibrinogen-LDL-Apherese in Form der DFPP/Rheopherese; jeweils zwei Behandlungen innerhalb einer Woche, gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause. Ziel ist die Behandlung von einem Plasmavolumen je Therapiesitzung. Die Antikoagulation erfolgt in der Regel mit Heparin, hierbei ist die Blutungsgefahr der Retina kritisch zu berücksichtigen. Alternativ ist die Antikoagulation mit Citrat möglich. Der Gefäßzugang erfolgt in der Regel über periphere Venen. Angesichts der begrenzten Datenlage wird der Einsatz zentralvenöser Katheter nicht empfohlen. Nach zwölf Monaten sollte die Notwen-

digkeit von 2 bis 4 Wiederholungsbehandlungen überprüft werden.

### Erstattungssituation in Deutschland

Es gibt keine geregelte Erstattung zur Durchführung der DFPP/Rheopherese bei trockener AMD. Einzelkostenerstattungsanträge haben eine geringe Aussicht auf Erfolg. In den übrigen Fällen muss der Patient die Behandlungskosten selbst tragen.

#### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA  
(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation:** III  
**Empfehlungsgrad:** 2B

#### Literatur

1. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG) und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA), Leitlinie Nr. 21, Altersabhängige Makuladegeneration AMD. Stand: 30. Oktober 2015.
2. Brunner R, Widder RA, Walter P et al. Influence of membrane differential filtration on the natural course of age-related macular degeneration: a randomized trial. *Retina* 2000; 20: 483–491.
3. Klingel R, Fassbender C, Heibges A et al. RheoNet registry analysis of rheopheresis for microcirculatory disorders with a focus on age-related macular degeneration. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2010, 14: 276–286.
4. Klingel R, Koch FHJ, Kirchhof B. Best-available evidence supports the use of Rheopheresis for high-risk dry age-related macular degeneration. *Ther Apher Dial* 2010; 14: 608–609.
5. Koss MJ, Kurz P, Tsobanelis T et al. Prospective, randomized, controlled clinical study evaluating the efficacy of Rheopheresis for dry age-related macular degeneration. *Dry AMD treatment with Rheopheresis trial-ART. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 1297–1306.
6. Pulido J, Klingel R, Sanders D. Rheopheresis for age-related macular degeneration: clinical results and putative mechanism of action. *Can J Ophthalmol* 2005; 30: 332–340.
7. Pulido J, Klingel R, Sanders DR et al. Multicenter prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study of Rheopheresis to treat nonexudative age-related macular degeneration: interim analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002; 100: 85–108.

8. Pulido J, Winters JL, Boyer D. Preliminary analysis of the final multicenter investigation of rheopheresis for age related macular degeneration (AMD) trial (MIRA-1) results. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006; 104: 221–31.
9. Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338).

## Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde

### Hörsturz, akuter idiopathischer sensorineuraler Hörverlust (engl. SSSL)

#### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Der Hörsturz ist eine ohne erkennbare Ursache plötzlich auftretende, in der Regel einseitige Schallempfindungsschwerhörigkeit cochleärer Genese von unterschiedlichem Schweregrad bis hin zur Ertaubung. Schwindel und/oder Ohrgeräusche können zusätzlich auftreten. Für Deutschland wird eine Inzidenz von 160 bis 400 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr angenommen [Arnold et al. 2014] (Leitlinie der Dt. Ges. HNO).

#### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Der Hörsturz verursacht eine wesentliche Beeinträchtigung der Lebensqualität [Arnold et al. 2014; Mösges et al. 2008]. Dies rechtfertigt grundsätzlich einen Therapieversuch [Arnold et al. 2014]. Die S1-Leitlinie „Hörsturz“ der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie [Arnold 2014] empfiehlt bei geringfügigen Hörverlusten ohne Beeinträchtigung des sozialen Gehörs, zunächst wenige Tage lang im Einvernehmen mit dem Patienten eine Spontanremission abzuwarten. Bei ausgeprägtem Hörverlust, vorgeschädigten Ohren sowie bei zusätzlichen vestibulären Beschwerden wird eine unmittelbare Behandlung empfohlen. Als primäre Behandlung wird in der S1-Leitlinie nach Abwägung der Nebenwirkungen eine systemische hochdosierte Glukokortikoid-Therapie vorgeschlagen [Arnold et al. 2014], deren Wirksamkeit zwischenzeitlich jedoch ebenso in Zweifel gezogen wird, wie der Nutzen einer Infusionstherapie mit hämorrheologisch wirksamen Medikamenten. Bei ungenügendem Erfolg der systemischen Erstbehandlung wird empfohlen, den Patienten eine intratympanale Glukokortikoid-Therapie anzubieten. Um systemische Nebenwirkungen zu vermeiden, kann diese Applikationsform nach Absprache mit dem Patienten alternativ auch primär erfolgen. Jedoch wird auch eine Aufklärung des Patienten über verschiedene Behandlungsmöglichkeiten in der Leitlinie, darunter in zweiter Linie die rheologische Therapie, empfohlen. Die Apherese wird unter „Rheologika“ als Literaturzitat aufgelistet, aber nicht mehr explizit genannt sondern mit dem Begriff Senkung von Plasmaviskosität/Fibrinogen subsummiert. Ein expliziter Hinweis fand sich noch in den vorhergehenden Leitlinienversionen bis 2010 im Sinne einer Fibrinogen-senkenden Maßnahme.

## Rationale für den Einsatz der Therapeutischen Apherese

Die Blut- und Plasnaviskosität sowie die Aggregation von Erythrozyten und Thrombozyten werden durch Elimination hochmolekularer Substanzen wie Fibrinogen,  $\alpha_2$ -Makroglobulin, LDL-Cholesterin, von-Willebrand-Faktor und IgM aus dem Plasma abgesenkt. Die Rationale dieses Vorgehens beim Hörsturz ist die Verbesserung der Mikrozirkulation im Innenohr mit nachfolgender Funktionsverbesserung [Canis et al. 2009].

## Indikation für die TA

Die Wirksamkeit der Fibrinogen-LDL-Apherese wurde in 2 randomisiert kontrollierten klinischen Studien an insgesamt 441 Patienten sowie weiteren retrospektiven Untersuchungen belegt und stellte sich als gleichwertig zur Glukokortikoid-Therapie bzw. rheologischen Infusionstherapie dar. Daher wäre es gerechtfertigt, diese Therapie dem Patienten als erste Behandlungsoption anzubieten [Suckfüll et al. 2002; Mösges et al. 2009]. Bei ungenügendem Ansprechen auf eine Glukokortikoid-Therapie oder dem Wunsch des Patienten nach einer Behandlung ohne Glukokortikoide ist die Fibrinogen-LDL-Apherese eine ergänzende Therapieoption, die in 55 bis 70 % erfolgreich verläuft [Canis et al. 2008; Heigl et al. 2009; Uygun-Kiehne et al. 2010]. Über eine erfolgreiche Kombination bestehend aus Infusionstherapie und Apheresebehandlung in einem prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studienansatz berichteten Bianchin et al. (Ansprechrate von 75 %).

## Eingesetzte Verfahren der TA und Therapieschema

Zur Behandlung des akuten Hörverlusts wird eine ein- bis zweimalige Fibrinogen-LDL-Apherese innerhalb einer Woche durchgeführt, alternativ in Form der Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP)/Rheopherese oder der heparininduzierten LDL-Präzipitation (HELP) innerhalb eines Zeitfensters bis zu sechs Wochen nach Auftreten des Hörsturzes [Suckfüll et al. 2002; Mösges et al. 2009; Canis et al. 2008, Bianchin et al. 2010]. Der Gefäßzugang erfolgt in der Regel über periphere Venen. Zentralvenöse Katheter sollten nur unter kritischer Nutzen-Risiko-Bewertung zum Einsatz kommen. Ziel ist die Behandlung eines Plasmavolumens je Therapiesitzung. Die Antikoagulation erfolgt überwiegend mit Heparin, ist bei der DFPP alternativ mit Citrat möglich.

## Erstattungssituation in Deutschland

Es gibt keine geregelte Erstattung zur Durchführung der Fibrinogen-LDL-Apherese bei Hörsturz. Einzelkostenerstattungsanträge haben im GKV-Bereich eine geringe Aussicht auf Erfolg, private Krankenversiche-

rungen erstatten die Behandlungskosten häufig. Es empfiehlt sich immer die Rücksprache mit der Krankenkasse vor der Durchführung der Behandlung. In den übrigen Fällen muss der Patient die Behandlungskosten selbst tragen. Aufgrund mangelnder Evidenz für die Wirksamkeit der Infusionsbehandlung mit Rheologika und Glukokortikoiden (Stennert-Schema) werden im übrigen auch die Kosten für diese langjährig geübte Praxis im ambulanten Bereich nicht mehr durch die gesetzliche Krankenversicherung übernommen. Bei Indikation einer stationären Hörsturzbehandlung könnte die Abrechnung über das bundeseinheitlich bepreiste Zusatzentgelt für die DFPP (OPS-Code 8-826) erfolgen. In der Praxis spielt der Therapieansatz nur als Ultima ratio eine Rolle.

### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA

(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation:** III  
**Empfehlungsgrad:** 2B

### Literatur

1. Arnold W, Brusis T, Canis M et al. als Konsensuskonferenz der Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie für HNO. Hörsturz (Akuter idiopathischer sensorineuraler Hörverlust) – S1-Leitlinie der Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Aktueller Stand 01/2014; AWMF-Leitlinien-Register Nr. 017/10.
2. Bianchin G, Russi G, Romano N, Fioravanti P. Treatment with HELP-apheresis in patients suffering from sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized, controlled study. *Laryngoscope*. 2010; 120: 800–807.
3. Canis M, Schmid J, Olzowy B et al. The influence of cholesterol on the motility of cochlear outer hair cells and the motor protein prestin. *Acta Otolaryngol* 2009; 12: 929–934.
4. Canis M, Heigl F, Hettich R et al. H. E. L. P.-Apherese bei der Behandlung des Hörsturzes – Eine Anwendungsbeobachtung an 152 Patienten. *HNO* 2008; 9: 961–966.
5. Heigl F, Hettich R, Suckfüll M et al. Fibrinogen/LDL apheresis as successful secondline treatment of sudden hearing loss: a retrospective study on 217 patients. *Atheroscler Suppl* 2009; 10: 95–101.
6. Mösges R, Köberlein J, Heibges A et al. Rheopherese für idiopathische sudden hearing loss: results from a large prospective, multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 943–953.

7. Mösges R, Köberlein J, Erdtracht B et al. Quality of life in patients with idiopathic sudden hearing loss: comparison of different therapies using the Medical Outcome Short Form (36) Health Survey questionnaire. *Otol Neurotol* 2008; 29: 769–775.
8. Schwartz J, Padmanabhan A, Aui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338).
9. Suckfüll M. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 1811–1817.
10. Uygun-Kiehne S, Straube R, Heibges A et al. Rheopherese bei rezidivierendem Hörsturz – Therapieoption nach erfolgloser Infusionstherapie. *HNO* 2010; 58: 445–451.

## Dermatologie

### Dermatomyositis/Polymyositis

#### Beschreibung des Krankheitsbildes

Die Krankheitsentität Dermatomyositis gehört in die Gruppe der Kollagenosen und wird auch als idiopathische Myopathie oder Myositis mit Hautbeteiligung mit vaskulitischen Veränderungen und Autoimmunphänomenen ohne Hinweise auf eine infektiöse, toxische, metabolische Ursache oder eine andere rheumatische Systemerkrankung bezeichnet. Sie gehört daher zu den rheumatischen Systemerkrankungen. Sofern nur die Muskulatur betroffen ist, wird sie als Polymyositis bezeichnet. Unklar ist bis heute, ob die Pathogenese beider Formen gleich ist. Angesichts der bestehenden unklaren Pathogenese ist das bisherige immunmodulatorische/immunsupprimierende Therapiekonzept uneinheitlich (Gordon et al. 2012).

Die paraneoplastische Dermatomyositis ist häufig mit einer malignen Erkrankung assoziiert. Liegt bei einem Patienten eine paraneoplastische Dermatomyositis vor, so kann durch die Tumorentfernung schon häufig die Klinik beseitigt werden – nur in seltenen Fällen ist eine additive immunmodulatorische Therapie notwendig.

Die juvenile Dermatomyositis hat eine jährliche Inzidenz von ca. 2–7 Fällen/Million Einwohner, meist im 5. und 14. Lebensjahr. Eine spezielle Nachweisdiagnostik gibt es nicht. Nach der S1-Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin müssen 5 diagnostische Kriterien erfüllt werden (Frosch et al. 2013):

1. Symmetrische proximale Muskelschwäche (obligat)
2. Erhöhung der Kreatinkinase (CK) oder anderer muskelspezifischer Enzyme im Serum
3. Myopathische Veränderungen im EMG
4. Typische entzündliche Hautveränderungen
5. Myositisnachweis in der Muskelbiopsie

Die definitive Diagnose erfordert neben der Hautentzündung 3 weitere Kriterien. Die Muskelbiopsie ist also nicht in jedem Falle zur Diagnosesicherung erforderlich. Keines der Kriterien außer der proximalen symmetrischen Muskelschwäche ist obligat. Dazu kommt das T2-gewichtete Bild der Magnetresonanztomographie (MRT). Schwieriger ist daher der Therapieansatz bei der juvenilen Dermatomyositis, da häufig die Ursache des entzündlichen Prozesses nicht bekannt und

bis heute keine allgemein anerkannte Klassifikation vorhanden ist. So werden verschiedene immunmodulatorische Therapien heutzutage eingesetzt, eine Standardtherapie gibt es nicht; ohne klare Präferenzen werden eingesetzt: Ciclosporin, Infliximab, Methotrexat, Etanercept, Azathioprin, Immunglobulin-gaben oder Steroide.

### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Angesichts der uneinheitlichen Krankheitsentität liegt keine eindeutige Therapieleitlinie vor. Die Therapie erfolgt meist symptomatisch (z. B. Physiotherapie bei Kontrakturen) und wird bei verschiedenen Organkomplikationen meist interdisziplinär pädiatrisch behandelt, z. B. Intensivtherapie bei Ateminsuffizienz.

### Rationale für den Einsatz der TA

Aufgrund der bisher vorliegenden Daten wird eine inflammatorische Komponente beider Erkrankungen diskutiert. Da der inflammatorische Faktor/die inflammatorischen Faktoren nicht bekannt ist/sind, wurden bei einer kleinen Anzahl von Patienten Apheresebehandlungen durchgeführt, die keine Verbesserung der Klinik der behandelten Patienten erbrachte. Auch der Einsatz von Leukozytapheresen konnte in keinem der behandelten Patienten eine klinische Verbesserung erbringen, so dass eine Rationale für den allgemeinen Einsatz therapeutischer Aphereseverfahren nach aktuellem Kenntnisstand nicht gegeben werden kann. Allerdings wird in der S1-Leitlinie bei Therapieresistenz unter Immunsuppression eine Kombination mit Plasmapherese im Einzelfall empfohlen.

### Indikationen für die TA

Aktuell kann bei dieser Krankheitsentität keine Empfehlung gegeben werden.

### Eingesetzte Verfahren der TA und Therapieschemata

Bisher kamen nur Plasmaaustausch und Leukozytaphereseverfahren zum Einsatz.

### Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlungen könnten nur im Rahmen von stationären Aufenthalten erstattet werden, eine geregelte Erstattung für ambulante Behandlungen gibt es nicht.

#### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA  
(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation:** III  
**Empfehlungsgrad:** 2C

### Literatur

1. Frosch M, Dressler F. Juvenile Dermatomyositis – S1-Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Aktueller Stand 01/2013; AWMF-Leitlinien-Register Nr. 027/058.
2. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (8): CD003643. doi: 10.1002/14651858.CD003643.

### Pemphigus vulgaris/foliaceus und bullöses Pemphigoid

#### Beschreibung des Krankheitsbildes

Blasenbildende Autoimmundermatosen sind organspezifische Erkrankungen, bei denen Autoantikörper gegen bestimmte Bindungsproteine der Haut bzw. Schleimhaut gerichtet sind. Dabei wird eine Spaltbildung hervorgerufen, bei der klinisch eine Blasenbildung induziert wird. Pemphigus vulgaris und bullöses Pemphigoid bilden hierbei eine Krankheitsgruppe und sind die wichtigsten Vertreter dieser Krankheitsentität. Bei den Pemphiguserkrankungen ist eine intraepitheliale Spaltbildung zu beobachten. Im Unterschied dazu kommt es beim bullösen Pemphigoid zu einer subepidermalen Blasenbildung, die innerhalb der dermoepidermalen Junktionszone einer Blasenbildung entspricht (Kridin, 2018).

In Deutschland liegt die jährliche Inzidenz von Pemphiguserkrankungen bei 1–2 Fällen pro 1.000.000 Einwohner (Eming et al. 2013; Hahn-Ristic et al. 2002). Die häufigste Pemphiguserkrankung ist Pemphigus vulgaris (ca. 80%). Er tritt meistens zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt auf. Pemphigus foliaceus ist die zweithäufigste Pemphiguserkrankung. Alle anderen Formen der Pemphiguserkrankungen wie z. B. die paraneoplastische Form treten sehr selten auf.

Beim Pemphigus vulgaris werden meistens Autoantikörper gegen Desmoglein 3, einem von Keratinozyten exprimierten desmosomalen Adhäsionsmolekül der Cadherin-Familie, gebildet. Als Folge dieser Autoantikörperreaktion entsteht an Schleimhäuten eine suprabasale Spaltbildung. Auch gegen Desmoglein 1 gerichtete Autoantikörper können auftreten, wobei hier neben Schleimhautläsionen auch solche am verhornenden Integument zu beobachten sind.

Im Gegensatz hierzu finden sich beim Pemphigus foliaceus nur Autoantikörper gegen Desmoglein 1, nicht aber Desmoglein 3. Deshalb kommt es in diesem Fall nur an der verhornenden Haut zu subkornealen Spalt-

bildung. Schleimhäute werden nicht befallen. Häufig tritt der paraneoplastische Pemphigus mit hämatologischen Malignomen wie den B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen auf. Dabei reagieren diese eher unspezifischen Autoantikörper sowohl gegen desmosomale als auch nichtdesmosomale Moleküle, so dass die Läsionen an Haut und Schleimhaut weitgehend therapieresistent sind (Amagai et al. 2012; Kneisel et al. 2011; Schmidt et al. 2011).

Der wichtigste Vertreter aus der Gruppe der bullösen Autoimmundermatosen mit subepidermaler Spaltbildung ist das bullöse Pemphigoid. Es weist mit jährlich ca. 13 Fällen pro 1.000.000 Einwohner die höchste Inzidenz aller bullösen Autoimmundermatosen in Deutschland auf. Die Inzidenz bei über 80-Jährigen steigt auf ca. 190 Fälle pro 1 Mio. Einwohner an und liegt bei Männern in etwa doppelt so hoch wie bei Frauen. Daher ist diese Autoimmundermatose eine Erkrankung des höheren Alters (Bertram et al. 2009; Jung et al. 1999). In den letzten 10 Jahren ist eine erhebliche Zunahme der Inzidenz in Deutschland zu beobachten. Dies wird u. a. mit der steigenden Lebenserwartung und den verbesserten diagnostischen Möglichkeiten begründet. Beachtlich ist die Ein-Jahres-Mortalität, die bei knapp 30 % liegt (Cortes et al. 2012). Beim typisch klinischen Bild des bullösen Pemphigoid finden sich meist pralle Blasen mit serösem Inhalt. Deutlich seltener werden urtikarielle oder andere Formen des bullösen Pemphigoids beobachtet. Bei 10–30 % der Fälle können die Schleimhäute mitbetroffen sein. Laborchemisch lassen sich beim bullösen Pemphigoid Autoantikörpern gegen zwei hemidesmosomale Strukturproteine der Basalmembranzone nachweisen: BP230 (BP-Antigen 1) und BP180 (Kollagen XVII, BP-Antigen 2). Während BP230 intrazellulär liegt und Bestandteil der hemidesmosomalen Plaques ist, hat das BP180 ein transmembranöses Glykoprotein, dessen N-terminaler Anteil intrazellulär mit der hemidesmosomalen Plaque assoziiert ist. Der extrazelluläre C-terminale Anteil enthält die immundominante nicht-kollagene Domäne NC16A, gegen die sich IgG-Autoantikörper richten, deren Serumspiegel eng mit der Krankheitsaktivität korrelieren (Schmidt et al. 2000; Schmidt et al. 2013; Zillikens et al. 1997).

### **Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie**

Allgemein wird zur Behandlung des Pemphigus vulgaris/foiaceus eine systemische immunsuppressive/immunmodulierende Therapie in Kombination mit topischen antiseptischen Substanzen und ggf. topischen Kortikosteroiden empfohlen. Bei lokal begrenzter Manifestation und bei milder Intensität kann in Einzelfällen eine Monotherapie mit topischen Kortikosteroiden oder alternativ mit topischen Calcineurininhibitoren erwogen werden. Es gibt für viele Fälle Kombinationsansätze wie Kortison in Kombination z. B. mit Azathioprin

oder Methotrexat etc. – für weitere Details verweisen wir hier auf die S2-Leitlinie.

Als initiale systemische Therapieansätze kommen zunächst Steroide in unterschiedlichen Dosierungen zum Einsatz.

Bei Patienten mit mehr als 30 % erkrankter Körperoberfläche und/oder ausgeprägter Klinik der Schleimhäute und bei therapieresistenten Fällen, Vorliegen von Kontraindikationen gegen bzw. bei schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Kortikosteroiden wird der Einsatz von Therapien empfohlen, die auf eine direkte oder indirekte Reduktion der Autoantikörper abzielen (Rituximab, intravenöse Immunglobulintherapie, Immunadsorption).

### **Rationale für den Einsatz der Therapeutischen Apherese**

Im Hinblick auf die Pathogenese der Erkrankung mit der Bildung von Autoantikörpern gegen Desmoglein 3, Desmoglein 1 (Pemphigus vulgaris bzw. foliata) sowie BP230 (BP-Antigen 1) und BP180 (Kollagen XVII, BP-Antigen 2) (bullöses Pemphigoid) bieten sich in diesem Fall Plasmapherese bzw. Immunadsorptionsverfahren an. Angesichts der höheren Spezifität und der nicht erforderlichen Substitution von Plasmaproteinen sollte die Immunadsorption dem Plasmaaustausch vorgezogen werden.

### **Indikationen für die TA**

Bisher haben sich die Autoren der S2k-Leitlinie darauf festgelegt, dass erst bei entsprechender Diagnostik und nachgewiesener Therapieresistenz oder ausgeprägtem Krankheitsbild die IA zum Einsatz kommen soll.

### **Eingesetzte Verfahren der TA und Therapieschemata**

Mit verschiedenen IA-Systemen liegen Erfahrungen bei der Behandlung von Pemphiguserkrankungen sowohl in der Akutsituation als auch als Bestandteil der langfristigen Therapie vor.

Der Gefäßzugang erfolgt in der Regel über periphere Venen. Zentralvenöse Katheter sollten nur unter kritischer Nutzen-Risiko-Bewertung zum Einsatz kommen. Akut ist die Behandlung eines Plasmavolumens je Therapiesitzung wirksam. Im Langzeitverlauf sind höhere Volumina erforderlich um die pathophysiologisch relevanten Antikörper unter einem Schwellentiter zu halten. Die Antikoagulation erfolgt überwiegend mit Heparin, ist aber alternativ auch mit Citrat möglich.

## Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlung der schweren Pemphiguserkrankungen mit IA findet unter stationären Bedingungen statt. Die Vergütung erfolgt als individuell zu verhandelndes Zusatzentgelt (siehe Abschnitt Kostenerstattung). Eine Erstattung im ambulanten Bereich ist nicht geregelt.

### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA  
(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation:** I  
**Empfehlungsgrad:** 1C

## Literatur

1. Amagai M, Stanley JR. Desmoglein as a target in skin disease and beyond. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 776–84.
2. Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 434–40.
3. Cortes B, Khelifa E, Clivaz L, Cazzaniga S, Saurat JH, Naldi L, Borradori L. Mortality rate in bullous pemphigoid: a retrospective monocentric cohort study. *Dermatology* 2012; 225: 320–5.
4. Eming R., Goebeler M., Hassanzadeh R., Hertl M., Hofmann S., Hunzelmann N., Steffen K., Klein C.E., Kneisel A., Kramer H., Nast A., Orzechowski H.-D., Pfeiffer C., Reusch M., Sárdy M., Schmidt E., Schuster V., Sitaru C., Sporbeck B., Sticherling M., Worm M., Zillikens D.. Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris/foiaceus und des bullösen Pemphigoids – S2k-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen. Aktueller Stand 01/2013; AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013–071.
5. Hahn-Ristic K, Rzany B, Amagai M, Brocker EB, Zillikens D. Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 68–71.
6. Jung M, Kippes W, Messer G, Zillikens D, Rzany B. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 266–8.
7. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 844–56; quiz 57.
8. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res* 2018; 66: 255–270.

9. Schmidt E, Obe K, Brocker EB, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2000; 136: 174–8.
10. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013; 381: 320–32.
11. Schmidt E, Zillikens D. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 399–405, I–III.
12. Zillikens D, Rose PA, Balding SD, Liu Z, Ologue-Marchan M, Diaz LA, Giudice GJ. Tight clustering of extracellular BP180 epitopes recognized by bullous pemphigoid autoantibodies. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 573–9.

## Atopische Dermatitis

### Beschreibung des Krankheitsbildes

Die atopische Dermatitis wird u. a. auch Neurodermitis oder endogenes Ekzem genannt. Sie ist eine chronische, nicht ansteckende Hautkrankheit. Als Hauptsymptome typisch sind rote, manchmal schuppige oder auch nässende Ekzeme auf der Haut, die mit starkem Juckreiz verbunden sind. Meistens verläuft die atopische Dermatitis schubweise. Sie ist häufig eine Erkrankung des Kindesalters – so leiden in Europa ca. 10–15% der Kinder zeitweilig an der atopischen Dermatitis. Auffällig ist, dass die Prävalenz dieser Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu den 50er und 60er Jahren (damals bei 2–3%) deutlich zugenommen hat. Meist verschwindet diese Erkrankung mit dem Eintritt der Kinder in die Pubertät. Epidemiologische Daten zur atopischen Dermatitis im Erwachsenenalter gibt es bisher nicht, bekannt ist allerdings, dass ca. 30% aller Kinder mit atopischer Dermatitis im Erwachsenenalter erneut Ekzeme entwickeln können. Der Pathomechanismus scheint eine IgE-vermittelte chronische allergische Entzündung zu sein, in die eine Vielzahl von immunkompetenten Zellen involviert zu sein scheint, wie z. B. Mastzellen, basophile Granulozyten, Th2-Zellen und vor allem dendritische Zellen [Otsuka und Kabashima, 2014]. Neben der zellulären Komponente scheinen die proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-1 $\alpha$  in der Krankheitsaktivität eine wichtige Rolle zu spielen. Unklar bleibt, ob und inwieweit die hohe IgE-Konzentration interstitiell bzw. intravasal Trigger oder auch Effektor der atopischen Dermatitis ist. Bekannt ist, dass niedrige IgE-Konzentrationen mit einer geringen Krankheitsaktivität, hohe Konzentrationen typischerweise mit dem Vollbild der atopischen Dermatitis assoziiert sind.

Bisher ist die atopische Dermatitis nicht heilbar, aber behandelbar. Gefährlich wird diese Erkrankung beim Auftreten von Komplikationen, z. B. als Sekundärinfektionen, wobei mit Übertritt von Hautkeimen wie Sta-

phylokokken in die Blutbahn gerechnet werden muss, die dann in eine Sepsis übergehen kann.

### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Eine Therapieleitlinie für die Behandlung der atopischen Dermatitis liegt als S2-Leitlinie der AWMF vor und unterliegt aktuell einem Leitlinienprüfungsprozess. Bisher beruht die Therapie der atopischen Dermatitis hauptsächlich auf der Behandlung der charakteristischen Hauttrockenheit und der äußerlichen Anwendung von entzündungshemmenden Wirkstoffen. Bei Verschlimmerung der Klinik oder Komplikationen soll es eine Eskalation des Behandlungsschemas geben, dabei wird zunächst neben der Basispflege oder Stufe 1 der Haut auch auf die Vermeidung und Reduktion von Provokationsfaktoren geachtet. Als Stufe 2 kommen antiseptische Wirkstoffe sowie die Behandlung von Juckreiz und die äußerliche Behandlung mit Kortison und sogar Calcineurininhibitoren zur Anwendung. Die Therapieeskalation bei weiterbestehender Klinik auf die Stufen 3 + 4 beruht dann zunehmend auf dem systemischen Einsatz von immunomodulierenden Medikamenten (u. a. Cyclosporin A). Anzumerken ist, dass die nicht mehr aktuell gültige S2-Leitlinie der AWMF noch nichts zum Einsatz von Immunadsorptionen vermerkt.

### Rationale für den Einsatz der TA

Als Haupttrigger der Erkrankung wird eine erheblich erhöhte IgE-Konzentration diskutiert, die über einen positiven Feedbackmechanismus in der Subcutis sitzende dendritische Zellen (Langerhanssche Zellen) eine indirekte Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen induziert. Die exakte Erfassung des genauen Pathomechanismus ist weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Projekte. Bekannt ist, dass durch die Entfernung von IgE aus dem Plasma und damit indirekt dann auch aus dem Interstitium in Kombination mit weiteren immunomodulierenden Therapien der pos. Feedbackmechanismus durchbrochen werden kann, wodurch die Ausschüttung von Histamin erheblich reduziert werden kann. Bei moderaten IgE-Erhöhungen in Patienten mit atopischer Dermatitis konnte durch die Gabe des Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab gezeigt werden, dass das Ausmaß der Krankheitsaktivität reduziert werden konnte. Da bei der atopischen Dermatitis meist erheblich höhere IgE-Konzentrationen gemessen werden, liegt der Schluss nahe, dass gerade bei diesen betroffenen Patienten über eine zusätzliche extrakorporale Entfernung des IgE (IA) in Kombination mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab die IgE-Konzentrationen derart abgesenkt werden können, so dass das positive Feedback zu dem o. g. Pathomechanismus entfällt und dadurch sich die Krankheitsaktivität deutlich reduzieren kann. Diese Überlegungen sind gerade Gegenstand aktueller klinischer Forschungen.

### Indikationen für die TA

Bisher wurden vorwiegend therapieresistente Patienten in Einzelfällen mit unterschiedlichen Therapieregimen behandelt. Ziel in bisher durchgeführten Studien war es, die IgE-Last der Patienten durch die Immunapherese zu senken. Immer war ein weiteres Medikament begleitend dabei, um die IgE-Nachproduktion möglichst gering zu halten.

### Eingesetzte Verfahren der TA und Therapieschemata

Bisher kam die Immunadsorption in Form von Breitband-Immunadsorbern sowie speziell entwickelte IgE-Adsorber zum Einsatz. Aktuell liegen zu diesem Krankheitsbild nur Fallstudien vor, deren Behandlungsergebnisse sehr positiv waren [Kasperkiewicz et al. 2014; Reich et al. 2016; Wegner et al. 2017; Zink et al. 2016].

### Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlung der atopischen Dermatitis mit IA findet unter stationären Bedingungen statt. Die Vergütung erfolgt als individuell zu verhandelndes Zusatzentgelt (siehe Abschnitt Kostenerstattung). Eine Erstattung im ambulanten Bereich ist nicht geregelt.

### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA

(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

<b>Kategorie der Indikation:</b>	<b>III</b>
<b>Empfehlungsgrad:</b>	<b>2B</b>

### Literatur

1. Kasperkiewicz M, Süfke S, Schmidt E, Zillikens D. IgE-specific immunoadsorption for treatment of recalcitrant atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 1350–1.
2. Otsuka A, Kabashima K, Mast cells and basophils in cutaneous immune responses. *Allergy* 2015; 70: 131–140.
3. Reich K, Deinzer J, Fiege AK, von Gruben V, Sack AL, Thraen A, Weisenseel P, Breuer K, Jäckle S, Meier M. Panimmunoglobulin and IgE-selective extracorporeal immunoadsorption in patients with severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1882–1884.
4. Wegner J, Weinmann-Menke J, von Stebut E. Immunoadsorption for treatment of severe atopic dermatitis. *Atheroscler Suppl* 2017; 30: 264–270.



5. Zink A, Gensbaur A, Zirbs M, Seifert F, Suarez IL, Mourantchian V, Weidinger S, Mempel M, Ring J, Ollert M. Targeting IgE in Severe Atopic Dermatitis with a Combination of Immunoabsorption and Omalizumab. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 72–6.

## Hämatologie

### Erworbene Hemmkörperhämophilie

#### Beschreibung des Krankheitsbildes

Die erworbene Hämophilie ist eine seltene Gerinnungsstörung (Inzidenz von 1,5/Mio/Jahr) mit plötzlichem Auftreten von meist ausgeprägter Blutungsneigung bei zuvor unauffälligen Patienten [Collins et al. 2004; Knoebl et al. 2012]. Diese Form der Blutungsneigung ist oft lebensbedrohlich und mit einer hohen Mortalität (8 bis 42 %) verbunden [Collins et al. 2007]. Nach neuen Studien muss bei der Todesursache aber unterschieden werden, ob sie Folge der notwendigen Immunsuppressionstherapien bzw. damit assoziierten erhöhten Infektionsrisiken (3 bis 12 %) oder Folge von ausgeprägten Einblutungen (3 bis 8 %) sind [Collins et al. 2007]. Die erworbene Hämophilie wird durch Auto-Antikörper hervorgerufen, die gegen den Gerinnungsfaktor VIII gerichtet sind und dessen Funktion blockieren. Auffällig ist daher in der Screeningdiagnostik eine verlängerte aPTT. Diese Laborauffälligkeit tritt dann erst auf, wenn die Serumaktivität des Gerinnungsfaktors VIII um mehr als 45 % vermindert ist. Zur Diagnostik der Autoantikörperaktivität wird ein sog. Betheste-Test herangezogen.

Erworbene Faktor-VIII-Autoantikörper sind meist polyklonal bzw. oligoklonal und gehören in die Immunglobulinklasse G1 oder G4. Je nach Spezifität der Autoantikörper gegen den Ziel-Epitopen am Faktor-VIII-Molekül fällt die Hemmung der Faktor-VIII-Funktion unterschiedlich aus: die Hemmung kann komplett (Plasma-Faktor-VIII-Aktivität < 5 %) oder inkomplett (erniedrigte, aber messbare Plasma-Faktor-VIII-Aktivität) sein.

Nach dem European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) konnte bei insgesamt 501 Patienten mit erworbener Hemmkörperhämophilie in 51,9 % keine Ursache gefunden werden. Malignome (11,8 %) oder Autoimmunerkrankungen (11,6 %) kamen als zweit- bzw. dritthäufigste Ursache vor [Knoebl et al. 2012].

#### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Patienten, bei denen eine erworbene Hemmkörperhämophilie festgestellt wird, sind umgehend mit rFVIIa (activated recombinant activated factor VII) (90 µg/kg alle 2 bis 3 h) oder FEIBA (Factor VIII Inhibitor Bypassing Agent) (50 bis 100 IU/kg alle 8 bis 12 h/Maximaldosis 200 IU/kg/d) zu therapieren, so dass die Blutungskomplikationen rasch stabilisiert werden können und eine stabile Hämostase erreicht wird [Sborov & Rodgers 2013]. Parallel dazu ist eine immunsuppressive Therapie zur Eradikation des Hemmkörpers durchzuführen. Kortikosteroide als Monotherapie (1 mg/kg KG /Tag p.o. über vier bis sechs Wochen) oder in Kom-

bination mit Cyclophosphamid (1,5 bis 2 mg/kg KG/Tag über sechs Wochen, bei älteren Patienten nur auf 50 mg/Tag über 3 bis 4 Wochen Behandlungsraum) [Delgado et al. 2003; Franchini et al. 2008]. Siehe auch modifiziertes Bonn-Malmö-Protokoll.

Bei Versagen der First-Line-Therapie oder Vorliegen von Kontraindikationen sollte Rituximab eingesetzt werden [Garvey 2008; Aggarwal et al. 2005]. In einer Übersichtsarbeit wurde bei 71 Patienten mit erworbener Hemmkörperhämophilie Rituximab in mehr als 90 % der Fälle erfolgreich eingesetzt [Franchini 2006]. Die meisten Patienten wurden mit 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab pro Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen behandelt. Auch Rezidive wurden nach diesem Muster therapiert. Dennoch fehlt eine randomisierte kontrollierte Studie, um allgemein gültige Therapieregeln abzuleiten.

#### Komplette Remission (CR):

- Nicht nachweisbarer Anti-FVIII-Inhibitor im Bethesda-Test und
- FVIII:C > 50 % (nach Beendigung jedweder Therapie mit Blutprodukten für > 24 h) und
- keine aktive Blutung und
- Beendigung der immunsuppressiven Therapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Prednisolon (Reduktion auf < 15 mg/d oder Äquivalent) und anderen sofern zutreffend

#### Partielle Remission (PR):

- FVIII:C > 50 % (nach Beendigung jedweder Therapie mit Blutprodukten für > 24 h) und
- keine aktive Blutung

#### Rationale für den Einsatz der TA

Da die Ursache der Erkrankung auf erworbenen polyklonalen bzw. oligoklonalen Faktor-VIII-Autoantikörpern beruht und diese zu der Immunglobulinklasse G1 oder G4 gehören, können diese Antikörper durch spezifische Immunsäulen gebunden und entfernt werden.

#### Indikationen für die TA

Bevor spezifische Verfahren wie Immunadsorption zum Einsatz kamen, wurde zunächst das unspezifische Plasmaphereseverfahren angewendet, die ebenfalls erfolgreich eingesetzt wurden [Knöbl u. Derfler 1999]. Mit diesen Immunadsorptionssystemen lassen sich ca. 7 Liter Plasma pro Tag behandeln und dadurch kann der Auto-Antikörpertiter innerhalb weniger Tage abgesenkt werden. Diese hohen Behandlungs-

volumina sind bei Plasmapheresese nicht möglich. Bei sehr kritischer Gerinnungssituation kann die Immunadsorption auch über periphere Venen durchgeführt werden, da durchaus ein zentraler Venenzugang gerade in der ersten Behandlungsphase wegen der Blutungsneigung problematisch sein kann. Nach heutigem Stand empfehlen die Fachgesellschaften dann den Einsatz von Immunadsorptionsverfahren, sofern lebensbedrohliche Blutungen bestehen.

Bei beiden Verfahren ist ein spezielles Antikoagulationsprotokoll notwendig, um einerseits eine Koagulation im extrakorporalen Kreislauf zu verhindern, und um andererseits den Patienten keiner zusätzlichen Antikoagulation auszusetzen. Die hämostatische Situation ist kompliziert, da während des (4 Stunden dauernden) Verfahrens die Faktor-VIII-Spiegel des Patienten schon ansteigen können und damit eine prokoagulatorische Wirkung beginnt. Ein gut funktionierendes Protokoll verwendet eine kontinuierliche Infusion von Citrat und Heparin für eine lokale Antikoagulation des Systems sowie eine Dauerinfusion von Protaminchlorid zur Heparin-Antagonisierung, sodass der Patient keiner Heparinwirkung ausgesetzt wird.

#### Eingesetzte Verfahren der TA

Die erworbene Hemmkörperhämophilie wurde initial mit Plasmaphereseverfahren therapiert. Mittlerweile stehen verschiedene IA-Verfahren zur Verfügung, die eine deutlich bessere und schnellere Absenkung der gebildeten Auto-Antikörper induzieren können.

#### Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlung der erworbenen Hemmkörperhämophilie mit IA findet unter stationären Bedingungen statt. Die Vergütung erfolgt als individuell zu verhandelndes Zusatzentgelt (siehe Abschnitt Kostenerstattung). Eine Erstattung im ambulanten Bereich ist nur über Einzelkostenerstattungsanträge zu erreichen. Trotz der belegten gesundheitsökonomischen Vorteile der IA wird diese von Kassen nicht regelhaft genehmigt.

#### Evidenzbewertung

in Anlehnung an die Methodik der ASFA  
(Schwartz et al. 2016; siehe Tab. 1, S. 6 und Tab. 2, S. 7)

**Kategorie der Indikation:** I  
**Empfehlungsgrad:** 1A

#### Literatur

1. Aggarwal et al., Rituximab for autoimmune haemophilia: a proposed treatment algorithm. *Haemophilia* 2005; 11: 13–9.

2. Collins et al., A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2004; 124: 86–90. *Blood* 2007; 109: 1870–7.
3. Collins et al., Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation.
4. Collins et al., Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematology* 2013; 162: 758–773.
5. Delgado et al., Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol.* 2003; 121: 21–35.
6. Franchini et al., The efficacy of rituximab in the treatment of inhibitor-associated hemostatic disorders. *Thromb Haemost* 2006; 96: 119–25.
7. Franchini et al., Acquired factor VIII inhibitors in oncohematology: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66: 194–9.
8. Garvey. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 2008; 141: 149–69.
9. Knöbl & Derfler. Extracorporeal immunoadsorption for the treatment of haemophilic patients with inhibitors to factor VIII or IX. *Vox Sang* 1999; 77 Suppl 1: 57–64.
10. Knoebel et al., Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thrombosis Haemostasis* 2012; 10: 622–631.
11. Konsens zur immunsuppressiven Therapie der erworbenen Hämophilie (2010). Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH).
12. Sborov & Rodgers. How I manage patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2013; 161: 157–65.
13. Schwartz, Padmanabhan, Aui et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162 (Suppl. 163–338).

## Pflegestandard – Apherese

**Bereits vor Fertigstellung des Standards der Therapeutischen Apherese 2019 publiziert als Standard der Therapeutischen Apherese 2017 der Arbeitsgemeinschaft Apherese der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie und des Verbands Deutsche Nierenzentren e.V. in Dialyse aktuell 2017; 21: 405–413 [Heigl et al. 2017].**

### Einleitung

Bei der Apherese handelt es sich um ein der Hämodialyse ähnliches und in der Regel von Nephrologen durchgeführtes extrakorporales Eliminationsverfahren. Daher liegt es nahe, die pflegerischen Aufgaben ebenfalls in die Hände von nephrologischem Fachpersonal zu legen. Allerdings sind die Erfahrungen mit der Therapeutischen Apherese aufgrund des zahlenmäßig wesentlich selteneren Einsatzes nicht nur in ärztlicher, sondern auch in pflegerischer Hinsicht im Vergleich zur extrakorporalen Nierenersatztherapie relativ begrenzt. Außerdem ergeben sich im Vergleich zur Dialyse zum Teil erhebliche Unterschiede bei der Betreuung der Patienten. Diese resultieren einerseits aus den verschiedenen Aphereseverfahren, andererseits aus den unterschiedlichen Grunderkrankungen, sprich Aphereseindikationen. Nichtärztliche Mitarbeiter tragen jedoch ganz entscheidend zum Gelingen der Therapeutischen Apherese bei. Sie übernehmen ein hohes Maß an Eigenverantwortung für medizinisch-technische, pflegerische und organisatorische Aufgaben und liefern insbesondere durch die Berücksichtigung psychosozialer Aspekte einen wertvollen Beitrag zum Therapieerfolg, also zur Verbesserung von Prognose und Lebensqualität der schwerkranken Patienten. Dementsprechend müssen in einem Standard der Therapeutischen Apherese auch pflegerische Aspekte Berücksichtigung finden, die sich nicht immer 1:1 aus Dialyseerfahrungen herleiten lassen.

### Strukturelle Voraussetzungen im Bereich der Pflege

#### Personelle Voraussetzungen

Bei allen Behandlungsformen der Therapeutischen Apherese ist für die unmittelbare Arbeit am Patienten analog zu den im Dialysestandard 2015 der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) formulierten Anforderungen speziell ausgebildetes qualifiziertes Personal einzusetzen [Dialysestandard 2015]. Mit der Durchführung der Therapeutischen Apherese sollte ausschließlich Personal mit einem Berufsabschluss in einem Gesundheitsfachberuf (Gesundheits- und Krankenpfleger/-in, Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger/-in, Altenpfleger/-in, technische Assistentin/techni-

scher Assistent in der Medizin für Funktionsdiagnostik, medizinische Fachangestellte/medizinischer Fachangestellter) beauftragt werden, das Erfahrung im Umgang mit einem extrakorporalen Kreislauf und dessen Komplikationsmöglichkeiten hat – idealerweise Fachpflegekräfte für Nephrologie. Eine weiterführende Qualifikation könnte dann auch über spezifische Kurskonzepte (beispielsweise Intensivkurs Therapeutische Apherese am Universitätsklinikum Dresden) und Hospitationen in erfahrenen Apherese-Kompetenzzentren erreicht werden.

Angesichts der verschiedenen Therapieverfahren muss der entsprechende Gerätehersteller das Personal vor der Vorbereitung, der Bedienung und der Therapie-durchführung in die jeweilige Gerätetechnik einweisen. Danach ist auch erfahrenes Personal in jährlichen Abständen eine Teilnahme an mindestens einer Fortbildung auf dem Gebiet der Therapeutischen Apherese zu empfehlen, beispielsweise zu Themen wie medizinische Grundlagen, Pflege, Hygiene, Gerätetechnik, Softwareaktualisierung, der Medizingeräteverordnung (MedGV) oder dem Medizinproduktegesetz (MPG). Außerdem ist ein Notfallkurs mit Reanimationstraining in mindestens 2-jährigen Abständen nachdrücklich zu empfehlen.

Was den Pflegepersonalschlüssel betrifft, so muss dieser angesichts der Komplexität der Therapeutischen Apherese sicher höher angesetzt werden als dies bei der Hämodialysebehandlung der Fall ist. Je nach Aphereseindikation oder -verfahren, Zustand des Patienten und Aufgabenbereich dürfte ein Personal-/Patientenschlüssel von 1:2 bis maximal 1:4 adäquat sein.

### Technische Voraussetzungen

Neben der Verantwortung für die technische Sicherheit und die regelmäßige Wartung der Apheresegeräte fällt auch die weitere technische Ausstattung am Behandlungsort in den Verantwortungsbereich des Pflegepersonals. So ist eine Notfallausstattung unter Einschluss von Notfallkoffer, Absaugvorrichtung, Sauerstoffversorgung, Defibrillator mit EKG-Schreiber und Monitor in direkter Reichweite vom Behandlungsort vorzuhalten. Außerdem müssen unmittelbare Laborkontrollen von aktivierter Gerinnungszeit, ionisiertem Kalzium und Kalium möglich sein und ein Gerät zur Bestimmung von Blutgasen und des Säuren-Basen-Haushalts während der Apheresebehandlung zur Verfügung stehen.

### Räumlichkeiten und Hygiene

Was die räumlichen und hygienischen Voraussetzungen betrifft, gelten dieselben Anforderungen, wie sie die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie im Dialyse-Standard 2015 fordert [Dialysestandard 2015]. Mindestens 2 Behandlungsplätze für Apheresepatienten

und 2 unterschiedliche Aphereseverfahren sollten vorgehalten werden. Aufgrund der organisatorischen und technischen sowie insbesondere auch der pflegerischen Herausforderungen bei dem sehr unterschiedlichen Patientengut ist zumindest in größeren Apheresezentren eine räumliche Trennung zwischen der Dialyse- und der Aphereseabteilung anzustreben.

## Aufgaben des Pflegepersonals bei der Standard-Lipoproteinapherese-Behandlung

### Gerätevorbereitung

Bei mehr als einem Dutzend zur Verfügung stehenden technischen Verfahren der Therapeutischen Apherese würde es zu weit führen, die zum Teil sehr unterschiedlichen und komplexen Schritte der vom Pflegepersonal durchzuführenden Gerätevorbereitung detailliert zu beschreiben. Wir verweisen diesbezüglich auf die ausführlichen Informationen der Gerätehersteller und unterstreichen nochmals die Notwendigkeit der Anwenderschulung durch die jeweiligen Produktspezialisten.

Die zeitliche Beanspruchung des Pflegepersonals für die Gerätevorbereitung beträgt – abhängig von der Verfahrenstechnik und der Behandlungserfahrung am Zentrum – zwischen 15 und 45 Minuten. Die Vorbereitung der Geräte erfolgt stets kurz vor dem Beginn der Therapie, wobei die Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes bzw. die Hygienevorschriften der jeweiligen Einrichtung u. a. auch in Anlehnung an den Dialysestandard zu beachten sind.

### Pflegeanamnese

Auch beim gut bekannten, langjährig im Lipoproteinapherese-Programm betreuten Patienten muss das Pflegepersonal vor dem Anschließen an die Maschine eine kurze Anamnese erheben. Zu fragen ist dabei nach

- der Verträglichkeit der letzten Apheresebehandlung,
- dem aktuellen Befinden,
- neu aufgetretenen Beschwerden (z. B. Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Kurzatmigkeit usw.) und
- möglicherweise im hausärztlichen Bereich vorgenommenen Medikamentenumstellungen.

Insbesondere ist es vor jeder Apherese zwingend notwendig, nach dem Einsatz eines ACE-Hemmers zu fragen – für den Fall, dass ein Aphereseverfahren mit negativer Oberflächenladung zum Einsatz kommt.

Da es sich bei dem in einem solchen Fall drohenden Bradykininchock-Syndrom um die schwerwiegendste Komplikation im direkten zeitlichen Zusammenhang mit der Apherese handelt, empfehlen wir, bei allen im chronischen Lipoproteinapherese-Programm behandelten Patienten auf den Einsatz von ACE-Hemmern zu verzichten – auch bei solchen, die mit diesbezüglich unproblematischen Verfahren behandelt werden. Über die potenzielle Gefahr einer ACE-Hemmer-Behandlung bei Apheresepatienten sollte jeder Hausarzt informiert sein.

### Gefäßzugang

Im Allgemeinen obliegt die Gefäßpunktion beim Apheresepatienten, wie auch beim Dialysepatienten üblich, dem Fachpflegepersonal im Rahmen medizinisch übertragbarer Tätigkeiten an nichtärztliches Personal. Da im Gegensatz zur Dialyse standardmäßig Blutflüsse zwischen 50 und 100 ml/min ausreichen, gelingt es erfahrungsgemäß in circa 80% der Fälle, periphere Venen als Gefäßzugänge zu nutzen [Heigl, Hettich, Lotz et al. 2015]. Wegen der auch bei der Apheresebehandlung bestehenden Gefahr der Rezirkulation sollten vorzugsweise die Antebrachial- oder Kubitalvenen beider Arme benutzt werden. Lediglich bei arteriovenösen (AV) Fisteln mit ausreichend hohen Flussraten, wie sie auch aus der Dialysebehandlung bekannt sind, wird die einarmige Punktionstechnik angewandt.

Was die vor jeder Behandlung durchzuführende Inspektion, Palpation, Auskultation und Punktionstechnik bei dem mit einem AV-Shunt versehenen Patienten betrifft, so gelten – ebenso wie für die Shuntdesinfektion – die aus dem Dialysebereich bekannten Standards [Dialysestandard 2015, Hörl et al. 2004, Schulz-Merkel et al. 2011]. Nur in seltenen Fällen wird es notwendig sein, Apheresepatienten mit Shuntprothesen oder intravenösen Verweilkathetern (Demerskatheter) zu versorgen. Die Anlage doppellumiger Shaldonkatheter (eine Single-needle-Apherese mit Doppelpumpe ist im Gegensatz zur Dialyse nicht möglich) kommt nur für kurzfristige Apheresebehandlungen, beispielsweise bei Multipler Sklerose (MS), in Betracht. Wegen des verhältnismäßig großen Komplikationspotenzials sollte die Anlage eines zentralvenösen Katheters jedoch auch bei dieser Behandlungsindikation die absolute Ausnahme bleiben [Heigl, Hettich 2015].

### Antikoagulation

Auch die Durchführung der Antikoagulation während der Apheresebehandlung liegt – selbstverständlich in enger Absprache mit dem entscheidungsverantwortlichen Apheresearzt – im Tätigkeitsbereich des Pflegepersonals. Für die Antikoagulation stehen bei der Apheresebehandlung prinzipiell die gleichen Medikamente zur Verfügung wie bei der Hämodialyse.

Abhängig vom gewählten Aphereseverfahren erfolgt diese meist mit unfractioniertem Heparin, seltener mit Citrat, einer Kombination aus beiden Substanzen oder auch mit niedermolekularen Heparinen. Als Alternative bei einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT II) können das Heparinoid Danaparoid oder der direkte Thrombinantagonist Argatroban eingesetzt werden. Im Falle einer Citrat-Antikoagulation ist darauf zu achten, dass zur Vermeidung einer Hypokalzämie mit entsprechenden tetanischen Folgesymptomen 1 bis 2 Stunden vor Beginn der Apheresebehandlung eine Kalziumsubstitution mit 500 bis 1000 mg Kalzium per os (idealer Weise als Brausetablette) erfolgt.

Wenngleich im allgemeinen Antikoagulationsprotokolle aus der Hämodialysebehandlung unter Berücksichtigung der individuellen Risiko- und Gerinnungsparameter übernommen werden [Dialysestandard 2015], sollten doch initiale Bolusgaben und kontinuierliche Dosen der Antikoagulanzen zunächst in Abstimmung mit den Empfehlungen der jeweiligen Gerätehersteller erfolgen. Im weiteren Verlauf der chronischen Apheresebehandlung werden für den einzelnen Patienten individualisierte Antikoagulationsregimes definiert [Schulz-Merkel et al. 2011].

Eine ganz besondere Herausforderung ist dabei die Tatsache, dass praktisch alle Patienten im chronischen Lipoproteinapherese-Programm aufgrund begleitender kardiovaskulärer Erkrankungen zum Teil gleich mehrere weitere gerinnungshemmende Medikamente wie zum Beispiel Thrombozytenaggregationshemmer, ADP-Antagonisten, Vitamin-K-Antagonisten oder sogenannte neue orale Antikoagulanzen (NOAK) einnehmen. Der Spagat zwischen Nachblutung und Clotting wird dadurch manchmal schwierig und kann nur von sehr erfahrenem Fachpflegepersonal in kontinuierlicher Abstimmung mit dem verantwortlichen Arzt gemeistert werden.

Zusätzlich zur systemischen Antikoagulation des Patienten werden die Kochsalzspülbeutel je nach Herstellerangaben mit Gerinnungshemmern beimpft. Selbst bei Aphereseverfahren, die vorzugsweise mit einer Citratantikoagulation betrieben werden, erfolgt die Beimpfung der Spülbeutel meist mit Heparin.

Die Gerinnungssituation sollte während der Apheresebehandlung stündlich kontrolliert und auf dem Therapieprotokoll dokumentiert werden, wobei das Monitoring der ärztlichen Verantwortung obliegt. Weitere Details zur Antikoagulation bei verschiedenen Aphereseverfahren sind den Fachinformationen der Hersteller von Antikoagulanzen und Aphereseegeräten sowie anderen Dialyse- und Apherese Standards zu entnehmen [Dialysestandard 2015; Hörl et al. 2004; Schulz-Merkel et al. 2011].

## Überwachung von Patienten und Geräten

Die gesamte, unter anderem in Abhängigkeit von technischem Verfahren und patientenindividuellen Gegebenheiten 2 bis 4 Stunden dauernde Apheresebehandlung ist in einem Therapieprotokoll (Beispiel für plasmabehandelndes Lipoproteinapherese-Verfahren in Abb. 5, S. 79) vom Pflegepersonal zu dokumentieren. Neben den Personalien des Patienten sollten darauf folgende Informationen festgehalten werden: Gerätetechnik/Behandlungsverfahren, Chargennummer des Behandlungssets, Angaben zur medizinischen Verlaufskontrolle und Organisation weiterer medizinischer Maßnahmen nach ärztlicher Anordnung (aktueller Medikamentenplan, letzter Arztbrief, letzte Laborvisite, Dauer der Apheresezugenehmigung, vorgesehene Untersuchungstermine, Fußkontrolle, Ernährungsberatung, aktuelle Laboruntersuchung am Behandlungstag), Pflegeanamnese, Körpergewicht, Herzfrequenz und Blutdruck vor Beginn der aktuellen Apheresebehandlung, Behandlungsziel (Plasma- bzw. Blutvolumen und gegebenenfalls Ultrafiltrationsvolumen), Vitalparameter (Herzfrequenz und Blutdruck in 60-minütigen Abständen), Blutfluss und Plasmafluss sowie Maschinendruck während der Behandlung, Dosierung und Dauer der Antikoagulation („Heparinabschaltzeit“), arterielle und venöse Drücke, Behandlungsende, erreichtes Plasma- bzw. Blutbehandlungsvolumen, Behandlungszeit, Herzfrequenz, Blutdruck und Gewicht am Behandlungsende, Anordnungen aus ärztlicher Visite (dokumentiert vom Arzt), Abschlussbemerkungen, Unterschriften von Arzt und Pflegekraft.

### Nebenwirkungen bzw. Komplikationen

Auch Nebenwirkungen bzw. Komplikationen während und nach der Apheresebehandlung müssen vom Fachpflegepersonal detailliert im Therapieprotokoll erfasst und in jedem Fall auch mündlich an den Apheresearzt weitergeleitet werden. Die heute zur Verfügung stehenden Aphereseverfahren zeichnen sich durch ein hohes Maß an Patientenkomfort und Verträglichkeit aus. Unerwünschte Ereignisse treten bei weniger als 5% der Behandlungen auf. Als durchaus erreichbares Idealziel kann in Apherese-Kompetenzzentren eine Nebenwirkungsrate von 1% und eine Rate von 2% im Hinblick auf Zugangsprobleme (z. B. Fehlpunktionen oder Punktionshämatome) angesehen werden [Heigl, Hettich, Lotz et al. 2015].

Bekanntermaßen besteht eine inverse Korrelation zwischen der Zentrumserfahrung (im ärztlichen und pflegerischen Bereich) und der Häufigkeit von Nebenwirkungen und Gefäßzugangsproblemen. Unabhängig vom Erfahrungsschatz sollte sich das während der gesamten Behandlung am Patienten arbeitende Pflegepersonal allerdings intensiv mit möglichen Nebenwirkungen und Komplikationen auseinandersetzen. Nicht nur theoretische Kenntnisse, sondern vor allem auch

die Fähigkeit zur frühen Erkennung und Einleitung von Gegenmaßnahmen bei kardiozirkulatorischen Ereignissen, allergischen Reaktionen und Störungen der Gerinnung (zwischen Clotting und Nachblutung) sind unerlässliche Voraussetzungen für eigenverantwortlich arbeitendes Apheresepflegepersonal [Schulz-Merkel et al. 2011].

### Blutentnahmen

Die Durchführung der routinemäßig ärztlich angeordneten Blutentnahmen liegt im Verantwortungsbereich des Fachpflegepersonals (zu Beginn der Behandlung vor und nach jeder therapeutischen Sitzung, im Steady-State in 1–3-monatlichen Abständen). Diese dienen insbesondere der Erfassung der Behandlungseffizienz und der Wiederanstiegskinetik der Lipoproteine.

Aus den vom Pflegepersonal zu errechnenden LDL-Cholesterin- und Lipoprotein(a)-Reduktionsraten sowie den daraus abzuleitenden Lipoprotein-Durchschnittswerten auf halbem Weg zwischen 2 Apheresebehandlungen ergeben sich Konsequenzen im Hinblick auf die von ärztlicher Seite festzulegenden Behandlungsvolumina und -intervalle [Heigl et al. 2013; Heigl et al. 2012; Ramlow et al. 2012]. Bereits im Vorfeld der ersten Apheresebehandlung sind patientenindividuelle Plasma- und Blutvolumina nach den entsprechenden Formeln zu errechnen [Nadler et al. 1962; Sprenger et al. 1987].

### Organisation

Wesentliche Aufgabe des nichtärztlichen Personals (gemeint sind hier vorzugsweise medizinische Fachangestellte) ist es auch, Untersuchungsergebnisse und Informationen nachzubereiten, die während der einzelnen therapeutischen Sitzungen gewonnen werden. So müssen Laborbefunde geordnet, im Hinblick auf die Behandlungsqualität überprüft und bei der nächsten Visite präsentiert werden. Darüber hinaus sind ärztliche Anordnungen zu organisieren, wie beispielsweise Überweisungen an Fachärzte anderer Disziplinen, und entsprechende Befunde einzuholen.

Alljährlich muss der für die Apheresebehandlung verantwortliche Arzt für alle Patienten neue Anträge für eine Genehmigung der Fortführung des extrakorporalen Eliminationsverfahrens stellen. Die dazu notwendigen Laborbefunde sowie Fachkonsile von kooperierenden Labormedizinern, Lipidologen, Kardiologen und Angiologen sind vom Fachpersonal einzuholen. Angesichts des sehr hohen kardiovaskulären Risikos sollten kardiologische Kontrolluntersuchungen selbst bei beschwerdefreien Lipoproteinapherese-Patienten routinemäßig in halbjährlichen Abständen stattfinden. Die entsprechenden Termine sind ebenfalls von den nicht-ärztlichen Mitarbeitern zu organisieren.

<b>Patient:</b>		<b>ID:</b>	<b>Datum:</b>
Gerätetechnik	Charge-System:		
	Charge-Filter:		

Medikamentenblatt-Kontrolle mind. 1x/Monat	Letzter Brief	Laborvisite	Genehmigung bis	Praxistermin:
Ernährungsberatung	ja	nein	x im Quartal	Fußkontrolle:
Laborabnahme	vor		nach	
Pflegeanamnese				
Behandlungsbeginn:	Ziel Plasmamenge:	ml	Anfangs-RR:	Anfangs-HF:
Anfangsgewicht:	kg	punktiert von:		anschließende Pflegekraft:

**Behandlung/Therapie**

Uhrzeit	Start					
Therapiezeit						
Blutdruck						
Puls						
Plasmamenge (ml)						
Plasmafluss (ml/min)						
Artieller Druck (mmHg)						
Venöser Druck (mmHg)						
Plasmaseperator TMP						
Lipidfilter TMP						
Heparinfluss (ml/h)						
Heparinabschaltzeit (Min.)	30	30	30	30	30	30

Kontinuierlich NaCl 0,9%-Zulauf:		Medikamente:				
Behandlungsende:	Erreichte Plasmamenge:	ml	Abschluss-RR:			
Abschluss-HF:	Abschließende Pflegekraft:			Endgewicht: kg		

**Bemerkungen/Visite:**

Datum und Unterschrift Arzt	

Abb. 5: Beispiel für plasmabehandelndes Lipoproteinapherese-Verfahren. © V. Schettler

Dokumentationen zu Ernährungsberatungen, diätetischen oder anderen Maßnahmen der Lebensstiländerung sowie Patienteneinwilligungen zur Datenübermittlung an Krankenkassen und an die Kassenärztliche Vereinigung müssen ebenso vorliegen wie Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Nicht zuletzt zeichnen die medizinischen Fachangestellten verantwortlich für die Organisation von Patiententransporten und Realisierung der Fahrkostenerstattung [Schulz-Merkel et al. 2011; Ramlow et al. 2012].

### Qualitätsmanagement und Dokumentation

Zentrale Aufgaben des gesamten Teams sind die Dokumentation aller Apheresebehandlungen – und zwar von der Indikationsstellung bis hin zum Behandlungsergebnis – sowie die lückenlose Weitergabe von Surrogatparametern und Endpunkten an ein zentrales Register [Heigl et al. 2013]. Eine solche, „möglichst komplette Erfassung aller Behandlungsfälle“, insbesondere bei der Aphereseindikation ‚isolierte Lp(a)-Erhöhung‘, wird übrigens mit dem Beschluss vom 19.06.2008 vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gefordert. Das seit 2011 etablierte Deutsche Lipoproteinapherese-Register (DLAR) bietet dazu ein geeignetes Forum [Schettler et al. 2015].

Durch eine wissenschaftliche Auswertung dieser Daten erwächst die Option einer Verbesserung der Evidenzlage und einer Erarbeitung evidenzbasierter Therapieleitlinien auf nationaler und idealerweise auch internationaler Ebene (Aphereseregister der „World Apheresis Association“ [WAA]).

### Grunderkrankungen und Aphereseindikationen: spezielle Pflege

Da praktisch alle Lipoproteinapherese-Patienten mit nicht homozygoter Form einer Hypercholesterinämie oder Lp(a)-Hyperlipoproteinämie gleichzeitig an verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen leiden, ist es nicht nur für Aphereseärzte, sondern gleichermaßen für das Pflegepersonal wichtig, sich mit diesen schweren und grundsätzlich lebensbedrohlichen Folgeerkrankungen der Atherosklerose auseinanderzusetzen. In regelmäßigen hausinternen und externen Schulungen sollten alle direkt am Patienten arbeitenden Mitarbeiter mit Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie von koronarer Herzerkrankung (KHK), peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und zerebrovaskulärer Krankheit (ZVK) vertraut gemacht werden. Vertiefte Kenntnisse sind vor allem im Hinblick auf Klinik und Leitsymptome einer chronischen oder akuten Progression des Atherosklerosegeschehens zu erwarten [Schulz-Merkel et al. 2011].

Besonders wichtig ist die selbstständige Erhebung einer Pflegeanamnese vor jeder Apheresebehandlung, die es dem nichtärztlichen Personal erlaubt, bereits

leichte gesundheitliche Veränderungen zu erkennen. Gegebenenfalls ist es dann möglich, den Arzt noch vor dem Anlegen des Patienten an den extrakorporalen Kreislauf zu verständigen und weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

Neben der Frage nach den Leitsymptomen von KHK, pAVK und ZVK muss die Zwischenanamnese auch beim gut bekannten Patienten jedes Mal aufs Neue die Frage nach einer Änderung der Medikamenteneinnahme, insbesondere auch der Notwendigkeit einer Applikation von Nitrospray, einschließen. Namen und Wirkungsweisen der wichtigsten Kardiaka müssen dem Pflegepersonal daher ebenso vertraut sein, wie die auf dem Markt befindlichen Lipidsenker. Im Falle einer akuten Verschlechterung der kardiovaskulären Situation muss das Pflegepersonal in der Lage sein, bereits vor dem Eintreffen eines umgehend hinzuzurufenden Arztes entsprechende Notfallmaßnahmen einzuleiten.

Es gibt eine Vielzahl von Indikationen zur Apheresebehandlung, die über die Therapie von Fettstoffwechselstörungen bei kardiovaskulär erkrankten Patienten hinausgehen [Heigl et al. 2009]. Aus den unterschiedlichen zur Apherese-, Rheopherese- und Immunadsorptionsbehandlung führenden Grunderkrankungen ergeben sich ganz unterschiedliche Anforderungen an die Pflege der betroffenen Patienten, die anhand von 3 Beispielen kurz erläutert werden sollen.

So stellt der bisher gesunde, oft mitten aus einem hoch engagierten Berufsleben herausgerissene und dadurch psychisch stark traumatisierte Hörsturzpatient besondere Anforderungen an die Fähigkeit des Personals zur psychosozialen Betreuung. Hier geht es in erster Linie darum, bei dem nicht selten zum ersten Mal mit einer medizinischen Behandlung konfrontierten Patienten Ängste abzubauen und für Beruhigung, Entspannung und eine angenehme Atmosphäre zu sorgen.

Eine andere Art der Hilfestellung benötigen die zum Teil sehr alten, stark sehbehinderten und deswegen hilfsbedürftigen Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration (AMD).

Ein Maximum an Pflegebedürftigkeit erleben Krankenschwestern, Pfleger und medizinische Fachangestellte häufig bei Multiple Sklerose (MS)-Patienten, die mit durchschnittlich 40 Jahren zwar relativ jung sind, aber oft schwere körperliche Behinderungen aufweisen [Heigl, Hettich 2015]. Je nachdem, an welcher Stelle die Nervenschädigung im Rückenmark lokalisiert ist, manifestieren sich hier ganz unterschiedliche Symptome, die von Seh- und Sensibilitätsstörungen bis hin zu hemi- und tetraparetischen Spastiken reichen. Insbesondere bei rollstuhlpflichtigen, zum selbstständigen Transfer nicht mehr fähigen Patienten, aber auch



bei solchen mit Blasen- und Mastdarm-Funktionsstörungen ist die Pflege deutlich aufwendiger und vor allem körperlich anstrengender, als die eigentliche Apheresebehandlung [Schulz-Merkel et al. 2011].

## **Übergeordnete Aufgaben zur Verbesserung des Behandlungserfolgs**

### **Vorbereitung des Patienten**

Vor der aufwendigen Apherese-Antragstellung muss eine eingehende Information und gegebenenfalls auch Motivation des Patienten zu einer Behandlung erfolgen, die invasiv ist und dem Betroffenen ein hohes Maß an Verständnis, zeitlichem Einsatz und Mitarbeit abverlangt. Wenngleich die ersten Aufklärungsgespräche mit dem Patienten von ärztlicher Seite zu führen sind, so sollten Pflegekräfte doch frühzeitig mit in diese Gespräche eingebunden werden, da die Pflegekräfte dem Patienten aufgrund ihrer vielfältigen Aufgaben bei der künftigen Apheresebehandlung noch viel näherstehen als der Apheresearzt.

Neben Fachvorträgen und Informationsschriften dienen vor allem persönliche Gespräche zwischen dem Pflegepersonal und dem Patienten als angstabbauende und vertrauensbildende Maßnahmen. Individuelle Führungen durch das Apheresezentrum, an denen auch Familienmitglieder teilnehmen können, und die Inanspruchnahme der Aphereseerfahrung anderer Patienten sind dabei besonders geeignete Maßnahmen, die dem Patienten die Entscheidung zur Apheresebehandlung erleichtern [Schulz-Merkel et al. 2011; Heigl et al. 2013; Heigl et al. 2012; Ramlow et al. 2012; Heigl et al. 2009].

### **Regelmäßige Motivation und Führung des Patienten**

Auch nach Einleitung der regelmäßigen Lipoproteinapherese-Behandlung sollte zur Optimierung des Behandlungserfolgs dem Patienten ein ganzheitliches Therapiekonzept angeboten werden, das über die Durchführung des extrakorporalen Eliminationsverfahrens hinausgeht und vorrangig von den nicht-ärztlichen Mitarbeitern realisiert wird. So tragen insbesondere andauernde Gesundheitsinformationen (auch während der therapeutischen Sitzungen), eine Ernährungsberatung und das Angebot von Bewegungsprogrammen wesentlich zur Compliance bei und unterstützen den Therapieerfolg.

Selbstverständlich sollte das Pflegepersonal beim Thema Ernährungsberatung durch speziell ausgebildete Ernährungsberaterinnen unterstützt werden. Mit den Grundzügen der Diätetik sollte jedoch jeder am Patienten tätige Mitarbeiter in einem Apheresezentrum vertraut sein. Insgesamt sind auf die individuellen Be-

dürfnisse des einzelnen Patienten zugeschnittene Einzelberatungen, idealerweise im Beisein des Ehepartners, fruchtbarer als Gruppenschulungen.

Über das Angebot von strukturierten Schulungen und Bewegungsprogrammen hinaus sollte das Pflegepersonal die Behandlungszeit an der Apherese grundsätzlich dazu nutzen, die Patienten unter Verweis auf die hervorragenden prognostischen Aussichten nicht nur zu einer konsequenten Inanspruchnahme der Apheresebehandlungen und zu einer Fortführung der Medikamenteneinnahme, sondern auch zur Umstellung ihres Lebensstils im Alltag und zur Wahrnehmung der regelmäßig angebotenen kardiovaskulären Kontrolluntersuchungen zu motivieren [Schulz-Merkel et al. 2011; Heigl et al. 2013; Heigl et al. 2012; Ramlow et al. 2012; Heigl et al. 2009].

### **Behandlungskomfort und psychosoziale Aspekte**

Neben der Verantwortung für die Behandlungssicherheit kommt dem Pflegepersonal auch die Aufgabe zu, ein möglichst hohes Maß an Behandlungskomfort und das Gefühl von Geborgenheit zu vermitteln. Ähnlich wie bei der Betreuung von Dialysepatienten und anderen chronisch kranken Patientengruppen spielen psychosoziale Aspekte bei Lipoproteinapherese-Patienten im Vergleich zu den oben ausgeführten medizinisch-technischen Herausforderungen eine mindestens ebenbürtige Rolle. Das Wissen um eine bedrohliche Erkrankung des Herzens stellt für alle betroffenen Patienten auch ein seelisches Problem dar, zu dessen Aufarbeitung das Apherese-Pflegepersonal einen wertvollen Beitrag leisten kann.

Die emotionale Hinwendung zu dem aufgrund der organischen Erkrankung oft auch psychisch traumatisierten Patienten, der gerade bei den ersten therapeutischen Sitzungen nicht selten Angst vor der maschinellen Behandlung hat, spielt, wie bereits oben ausgeführt, auch bei der Therapie von Hörsturz-, AMD- und MS-Patienten eine entscheidende Rolle. Diese Zuwendung verhilft nicht nur zur Reduktion von Behandlungskomplikationen (z. B. Vermeidung angstgetriggelter vasovagaler Reaktionen), sondern trägt auch maßgeblich zur Therapietreue und damit zur Verbesserung von Prognose und Lebensqualität bei [Heigl, Hettich, Lotz et al. 2015; Schulz-Merkel et al. 2011; Heigl et al. 2013; Heigl et al. 2012; Ramlow et al. 2012; Heigl et al. 2009].

Das Fachpflegepersonal sollte jenseits jeglicher technischer und organisatorischer Aufgaben bestrebt sein, eine vertrauensvolle Atmosphäre zu schaffen, in der auch eine Krankheitsbewältigung ermöglicht wird. Wenn immer möglich, sollte den Pflegekräften daher ausreichend Zeit eingeräumt werden, in der sie ein offenes Ohr für die Sorgen und Nöte der Patienten haben und diese dann gemeinsam verarbeiten können.

In die wichtige Aufgabe der psychologischen Unterstützung können durchaus auch Sozialpädagogen und Psychologen sowie nicht zuletzt sogar andere Apheresepatienten eingebunden werden, die ja in aller Regel sehr ähnliche Schicksale teilen. Eine geschickte Termin- und Raumplanung ermöglicht es dem Pflegepersonal, Sozialkontakte und das Gemeinschaftsgefüge unter den Patienten am Behandlungsort zu fördern, die häufig über Jahre hinweg gepflegt werden und dabei einen ganz entscheidenden Beitrag für die psychische und physische Rehabilitation leisten.

Aber auch diverse praktische Hilfestellungen zum Beispiel beim Ausfüllen von Formularen und Anträgen oder beim Kontakt mit Behörden sind für den Patienten in höchstem Maße dienlich. Insbesondere am Übergang von der ambulanten zur stationären Behandlung im Falle einer akuten Verschlechterung des Gesundheitszustandes ist die praktisch-organisatorische Unterstützung und menschliche Zuwendung nicht nur zum Patienten selbst, sondern auch zu dessen Angehörigen ganz besonders wichtig.

Durch die Übernahme von Aufgaben, die oft weit außerhalb der direkten medizinisch-technischen und pflegerischen Verantwortung liegen, leisten nichtärztliche Mitarbeiter mit unterschiedlichen Grundausbildungen und Tätigkeitsbereichen einen besonders wertvollen Beitrag zur Gesundheit und zur Lebensqualität der ihnen anvertrauten Menschen. Die eindrucksvollen medizinischen Erfolge sowie die von den dankbaren Patienten entgegengebrachte hohe menschliche Wertschätzung sind für das auf einer Apherese-station eingesetzte Personal häufig die beste Motivation, die nicht leichten, aber äußerst vielseitigen und in jeder Hinsicht befriedigenden Aufgaben zu meistern [Schulz-Merkel et al. 2011].

Zusammenfassend tragen nichtärztliche Mitarbeiter ganz entscheidend zum Gelingen der Therapeutischen Apherese bei. Sie übernehmen ein hohes Maß an Eigenverantwortung für medizinisch-technische, pflegerische und organisatorische Aufgaben im Rahmen dieser extrakorporalen therapeutischen Maßnahme und liefern insbesondere durch die Berücksichtigung psychosozialer Aspekte einen wertvollen Beitrag zum Therapieerfolg, also zur Verbesserung von Prognose und Lebensqualität der schwerkranken Patienten.

### Schlussbemerkungen

Bei der Therapeutischen Apherese handelt es sich um ein in vielfältigen Indikationsbereichen einsetzbares und hocheffektives Behandlungsverfahren. Noch mehr als die mit der Thematik betrauten Fachärzte – in der Regel Nephrologen – tragen die ganz nah am Patienten arbeitenden nichtärztlichen Mitarbeiter zum organisatorischen und technischen Gelingen einer Therapieform bei, die leider immer noch keine flächendeckende

Anerkennung und Verbreitung im medizinischen Alltag gefunden hat. Ein hohes Maß an Wertschätzung durch außergewöhnlich dankbare Patienten erfährt allerdings das im Bereich der Therapeutischen Apherese tätige Pflegepersonal, das gerade durch die Übernahme von Aufgaben jenseits einer technischen Routine ganz entscheidend zum Therapieerfolg beiträgt.

Dass der Erfolg eines Apherese-Kompetenzzentrums ganz eng mit der Expertise und dem Engagement des nichtärztlichen Personals verbunden ist, erleben wir täglich mit großer Freude in unseren eigenen Zentren. Nephrologische Einrichtungen und Fachverbände sind demnach gleichermaßen aufgerufen, sich für eine kontinuierliche intensivierete Weiterbildungsmöglichkeit zur Apherese-Fachpflegekraft einzusetzen.

---

### Literatur

1. Dialysestandard 2015 der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie in Zusammenarbeit mit dem Verband Deutsche Nierenzentren e.V. sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) in der Fassung vom 21.10.2015.
2. Heigl F, Hettich R. Behandlung der steroidrefraktären multiplen Sklerose. Einsatzgebiet der Therapeutischen Apherese. *Dialyse aktuell* 2015; 19: 198–206; doi: 10.1055/s-0035-1554094.
3. Heigl F, Hettich R. Lipidapherese-Standard für Apherese-Kompetenzzentren. Eine aktualisierte Synthese und Ergänzung bereits vorhandener Standards. Eigenverlag B. Braun Avitum AG, 2012.
4. Heigl F, Hettich R, Eder B, Arendt R. Lipoprotein apherese standard for apherese competence centers – an updated synthesis and amendment to pre-existing standards. *Atheroscler Suppl* 2013; 14: 57–65; doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2012.10.002.
5. Heigl F, Hettich R, Lotz N, Reeg H, Eder B, Steckholzer-Kroth K, Browatzki M, Harre K, Arendt R. Indication and implementation of lipidapheresis, rheopheresis, or immunoabsorption (lessons learnt from Germany's largest apherese center). *Atheroscler Suppl* 2009; 10: 137–141; doi: 10.1016/S1567-5688(09)71829-X.
6. Heigl F, Hettich R, Lotz N, Reeg H, Pflöderer T, Osterkorn D, Osterkorn K, Klingel R. Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apherese in patients with LDL- or Lp(a) hyperlipoproteinemia: findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany. *Atheroscler Suppl* 2015; 18: 154–162; doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.013
7. Heigl F, Rziha K, Schettler V, Hettich R, Pflöderer T, Filiböck S, Grimaldi A, Schindele I, Schnur J, Franke K, Kirchner A, John K, Neubert E, Julius U, Hohenstein B. Pflegestandard Apherese. Standard der Therapeutischen Apherese 2017 der Arbeitsgemeinschaft Apherese

rese der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie und des Verbands Deutsche Nierenzentren e.V. Dialyse aktuell 2017; 21: 405–413.

8. Hörl WH, Wanner C. Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Stuttgart: Thieme, 2004.
9. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. Surgery 1962; 51: 149–157.
10. Ramlow A, Vedder K. Praktische Umsetzung der Lipidapherese aus Sicht des Pflegepersonals. Erfahrungen aus dem Apherese Centrum Rostock. Dialyse aktuell 2012; 16: 19–25; doi: 10.1055/s-0032-1309252.
11. Schettler VJ, Neumann CL, Peter C et al. First data from the German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR). Atheroscler Suppl 2015; 18: 41–44; doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.006.
12. Schulz-Merkel I, Heigl F, Hettich R. Aspekte der Pflege bei der Betreuung von Apheresepatienten. Ein Leitfaden für Pflegekräfte und interessierte Ärzte. Eigenverlag B. Braun Avitum AG, 2011.
13. Sprenger KB, Huber K, Kratz W, Henze E. Nomograms for the prediction of patient's plasma volume in plasma exchange therapy from height, weight, and hematocrit. J Clin Apher 1987; 3: 185–190.

## Adressen der Autoren

### **Prof. Dr. Kirsten de Groot,**

Sana Klinikum Offenbach, Med. Klinik III,  
KfH Nierenzentrum Offenbach,  
Starkenburgring 66 und 70, 63069 Offenbach/Main  
E-Mail: kirsten@de-groot.de

### **Dr. Cordula Fassbender,**

Apherese Forschungsinstitut,  
Stadtwaldgürtel 77, 50935 Köln  
E-Mail: fassbender@apheresis-research.org

### **Prof. Dr. Peter Grützmaker,**

Agaplesion Markus Krankenhaus,  
Medizinische Klinik II für Nephrologie,  
Hochdruck- und Gefäßkrankheiten,  
Wilhelm-Epstein-Straße 4, 60431 Frankfurt am Main  
E-Mail: Peter.Gruetzmaker@fdk.info

### **Dr. Franz Heigl,**

Medizinisches Versorgungszentrum Kempten-Allgäu,  
Dres. Heigl, Hettich & Partner,  
Robert-Weixler-Str. 19, 87439 Kempten  
E-Mail: heigl@mvz-kempten.de

### **Prof. Dr. Bernd Hohenstein,**

Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen,  
Albert-Schweitzer-Str. 6,  
78052 Villingen-Schwenningen  
E-Mail: hohenstein@nephrologie-vs.de

### **Prof. Dr. Ulrich Julius,**

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der  
Technischen Universität Dresden,  
Medizinische Klinik und Poliklinik III,  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden  
E-Mail: ulrich.julius@uniklinikum-dresden.de

### **Prof. Dr. Jan Kielstein,**

Klinikum Braunschweig, Medizinische Klinik V –  
Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten,  
Salzdahlumer Straße 90, 38126 Braunschweig  
E-Mail: j.kielstein@klinikum-braunschweig.de

### **Prof. Dr. Günter Matthias Klaus,**

Uniklinikum Giessen und Marburg,  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin,  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II,  
Baldingerstraße, 35033 Marburg  
E-Mail: klaus@med.uni-marburg.de

### **Prof. Dr. Reinhard Klingel,**

Apherese Forschungsinstitut,  
Stadtwaldgürtel 77, 50935 Köln und  
I. Medizinische Klinik und Poliklinik,  
Universitätsmedizin Mainz,  
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz  
E-Mail: klingel@apheresis-research.org

**Prof. Dr. Eberhard Röseler,**

Zentrum für Nieren-, Hochdruck- und  
Stoffwechselerkrankungen,  
Heidering 31, 30625 Hannover  
E-Mail: eberhardroeseler@gmx.de

**Priv. Doz. Dr. Volker J.J. Schettler,**

Nephrologisches Zentrum Göttingen GbR,  
An der Lutter 24, 37075 Göttingen  
E-Mail: v.schettler@nz-goe.de

**Prof. Dr. Claus Peter Schmitt,**

Universitätsklinikum Heidelberg,  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin,  
Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg  
E-Mail: ClausPeter.Schmitt@med.uni-heidelberg.de

**Dr. med. Christina Taylan,** Universitätsklinikum  
Köln (AöR),

Päd. Nephrologie und Kinderdialyse,  
Kerpener Str. 62, 50937 Köln  
E-Mail: christina.taylan@uk-koeln.de

**Dr. Julia Thumfart,**

Charité – Universitätsmedizin Berlin,  
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt  
Gastroenterologie, Nephrologie und  
Stoffwechselmedizin,  
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin  
E-Mail: julia.thumfart@charite.de

**Dr. Anja Vogt,**

Klinikum der Universität München,  
Medizinische Klinik und Poliklinik IV,  
Ziemssenstraße 1, 80336 München  
E-Mail: Anja.Vogt@med.uni-muenchen.de

**Prof. Dr. Norbert Weiss,**

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der  
Technischen Universität Dresden,  
Medizinische Klinik und Poliklinik III,  
Bereich Angiologie/Gefäßzentrum,  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden  
E-Mail: Norbert.Weiss@uniklinikum-dresden.de

**Interessenkonflikte der Autoren**

**Prof. Dr. Kirsten de Groot** gibt an, Vortragshonorare und Reisekostenerstattungen von den Firmen Diamed (Köln, Deutschland), Roche Pharma AG (Grenzach-Wyhlen, Deutschland), Amgen (München, Deutschland) erhalten, sowie Beratertätigkeit für die Firmen Roche Pharma AG (Grenzach-Wyhlen, Deutschland), Amgen (München, Deutschland) und Vifor Pharma Deutschland GmbH (München, Deutschland) ausgeübt zu haben.

**Dr. Cordula Fassbender** ist Mitarbeiterin des Apherese Forschungsinstituts. Die Finanzierung des Apherese Forschungsinstituts erfolgt überwiegend durch projektgebundene Mittel der Firmen Diamed (Köln, Deutschland) und Asahi Kasei Medical (Tokyo, Japan).

**Prof. Dr. Peter Grützmacher** erhielt Vortragshonorare und Reisekostenerstattungen von den Firmen Amgen (München, Deutschland), B. Braun Avitum (Melsungen, Deutschland), Diamed (Köln, Deutschland), Fresenius Medical Care (Bad Homburg, Deutschland), Merck Sharp & Dohme (Haar, Deutschland), Regeneron/Sanofi (Berlin, Deutschland).

**Dr. Franz Heigl** erhielt Referentenhonorare sowie Zuwendungen für medizinische Fortbildungsveranstaltungen von den Firmen Abbott GmbH & Co. KG (Wiesbaden, Deutschland), Amgen (München, Deutschland), Berlin-Chemie AG (Berlin, Deutschland), Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Ingelheim am Rhein, Deutschland), B. Braun Avitum (Melsungen, Deutschland), Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (München, Deutschland), Diamed (Köln, Deutschland), Fresenius Medical Care (Bad Homburg, Deutschland), MSD Sharp & Dohme GmbH (München, Deutschland), Novartis Pharma GmbH (Nürnberg, Deutschland) und RiePharm GmbH (Riesa, Deutschland), Roche Diabetes Care Deutschland GmbH (Mannheim, Deutschland), Sanofi Aventis Deutschland GmbH (Berlin, Deutschland).

**Prof. Dr. Bernd Hohenstein** gibt an, Vortragshonorare, Forschungsförderung und Reisekostenunterstützung durch die Firmen Ablynx nv (Zwijnaarde; Belgien), Alexion Pharma Germany GmbH (München, Deutschland), Amgen (München, Deutschland), Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Ingelheim am Rhein, Deutschland), B. Braun Avitum (Melsungen, Deutschland), Fresenius Medical Care (Bad Homburg, Deutschland), Kaneka (Eschborn, Deutschland), Miltenyi Biotec (Bergisch Gladbach, Deutschland), Novartis Pharma GmbH (Nürnberg, Deutschland), Regeneron/Sanofi (Berlin, Deutschland) und Vifor Pharma Deutschland GmbH (München, Deutschland) erhalten zu haben.

**Prof. Dr. Ulrich Julius** erhielt Honorare für Vorträge und Teilnahme an Advisory Boards von den Firmen Aegerion (München, Deutschland), Amgen (München, Deutschland), Chiesi (Hamburg, Deutschland), Diamed (Köln, Deutschland), Fresenius Medical Care (Bad Homburg, Deutschland), Kaneka (Eschborn, Deutschland), Regeneron/Sanofi (Berlin, Deutschland).

**Prof. Dr. Jan Kielstein** erhielt Vortragshonorare von den Firmen Baxter (Unterschleißheim, Deutschland), Fresenius Medical Care (Bad Homburg, Deutschland), und Terumo BCT (Eschborn, Deutschland) sowie Forschungsunterstützung von der Firma ExThera Medical (Martinez, CA, USA).

**Prof. Dr. med. Günter Matthias Klaus** hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit der Erstellung des Standards der Therapeutischen Apherese.

**Prof. Dr. Reinhard Klingel** ist Leiter des Apherese Forschungsinstituts. Die Finanzierung des Apherese Forschungsinstituts erfolgt überwiegend durch projektgebundene Mittel der Firmen Diamed (Köln, Deutschland) und Asahi Kasei Medical (Tokyo, Japan).

**Prof. Dr. Eberhard Röseler** gibt an, keine Interessenskonflikte zu haben.

**Priv. Doz. Dr. Volker J. J. Schettler** erhielt Vortragshonorare, Teilnahme an Advisory Boards und Reisekostenunterstützungen von den Firmen Amgen (München, Deutschland), B. Braun Avitum (Mesungen, Deutschland), Berlin Chemie (Berlin, Deutschland), Fresenius Medical Care (Bad Homburg, Deutschland), Kaneka (Eschborn, Deutschland), Merck Sharp & Dohme (Haar, Deutschland), Regeneron/Sanofi (Berlin, Deutschland).

**Prof. Dr. med. Claus Peter Schmitt** erhielt Reisekostenerstattungen von der Firma Amgen (München, Deutschland), Vortragshonorare und Reisekostenerstattungen von den Firmen Baxter Global (Deerfield, Illinois, USA), Fresenius Medical Care (Bad Homburg, Deutschland), Horizon Pharma (Frankfurt, Deutschland) sowie Beraterhonorare und Reisekostenerstattungen von den Firmen Baxter Global (Deerfield, Illinois, USA), Kyowa Kirin (Düsseldorf, Deutschland) und Zytotec (Wien, Österreich). Finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte erhielt er von den Firmen Amgen (München, Deutschland) und Fresenius Medical Care (Bad Homburg, Deutschland).

**Dr. Christina Taylan** gibt an, Vortragshonorare, Forschungsförderung und Reisekostenunterstützung durch die Firmen Miltenyi, Biotec (Bergisch Gladbach, Deutschland), Shire und Diamed (Köln, Deutschland) erhalten zu haben.

**Dr. Julia Thumfart** gibt an, Vortragshonorare, Forschungsförderung und Reisekostenunterstützung

durch die Firmen Alexion Pharma Germany GmbH (München, Deutschland), Miltenyi Biotec (Bergisch Gladbach, Deutschland) und Diamed (Köln, Deutschland) erhalten zu haben

**Dr. Anja Vogt** gibt an, Honorare für Vorträge und Teilnahme an Advisory Boards von den Firmen Aegerion (München, Deutschland), Amgen (München, Deutschland), Berlin Chemie (Berlin, Deutschland), Fresenius Medical Care (Bad Homburg, Deutschland), Kaneka (Eschborn, Deutschland), Merck Sharp & Dohme (Haar, Deutschland) und Regeneron/Sanofi (Berlin, Deutschland) erhalten zu haben.

**Prof. Dr. Norbert Weiss** gibt an, Honorare für Vorträge und Beratungen von den Firmen Fresenius Medical Care (Bad Homburg, Deutschland), Kaneka (Eschborn, Deutschland), Miltenyi Biotec (Bergisch Gladbach, Deutschland) erhalten zu haben.





