STANDARD DER THERAPEUTISCHEN APHERESE 2025

der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V.

in Zusammenarbeit mit
der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e. V.
und dem Verband Deutsche Nierenzentren e. V.

Stand: 01.12.2025

Impressum

Autoren

M. Abu-Tair, Bielefeld

W. Bernhardt, Hannover

K. Boss, Essen

G. Bücker, Osnabrück

S. David, Zürich

K. de Groot, Offenbach

C. Fassbender, Köln

F. Heigl, Kempten

B. Hohenstein, Villingen-Schwenningen

U. Julius, Dresden

J. Friebus-Kardash, Essen

J. Kielstein, Braunschweig

R. Klingel, Köln

W. Köhler, Leipzig

A. Kribben, Essen

W. Ramlow, Rostock

V. Schettler, Göttingen

G. Schlieper, Hannover

K. K. Schmidt-Ott, Hannover

C. P. Schmitt, Heidelberg

M. Späth, Köln

C. Taylan, Köln

J. Thumfart, Berlin

A. Vogt, München

N. Weiss, Dresden

Koordinator

V. Schettler, Göttingen

Redaktionsschluss

30.09.2025

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 angegeben 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

Präambel 5

Einleitung 5
Autoren des Standards der Therapeutischen Apherese 5
Methodisches Vorgehen bei der Erstellung des Standards 5

Definition des Begriffs „Apherese“ 7
Indikationsstellung 7
Dosis der Therapeutischen Apherese 7
Antikoagulation bei der Therapeutischen Apherese 8
Kritische Begleitmedikation bei der Therapeutischen Apherese 8

Verfahren und Durchführung der Therapeutischen Apherese 9
Plasmaaustausch 12
Lipoproteinapherese (LA)-Verfahren 12
Immunadsorption zur Entfernung von Immunglobulinen und Immunkomplexen 13
Viskositätsbeeinflussende Aphereseverfahren 13
Pathogen- oder Toxinelimination durch Adsorption 13
Zytapherese, Zellapherese 14
Extrakorporale Photopherese 14
Strukturelle Voraussetzungen zur Durchführung der Therapeutischen Apherese 14

Kostenerstattung der Therapeutischen Apherese 16
Vergütung der Apheresetherapie im Krankenhaus 16
Dokumentation für mehr Abrechnungssicherheit 17
Vergütung der ambulanten Apheresetherapie 22
Einzelfallantrag für Therapeutische Aphereseverfahren 22

Angiologie 23
Aphereseindikation bei angiologischen Krankheitsbildern 23
Extrakardiale atherosklerotische Gefäßerkrankungen 23
Wundheilung und Extremitätenerhalt bei diabetischem Fußsyndrom und/oder chronischer Extremitäten-bedrohender Ischämie 24
Thrombangiitis obliterans (TAO, M. Winiwarter-Buerger) 25

Lipidologie 28
Grundlagen 28
Therapie 29
Indikation für die Lipoproteinapherese-Therapie mit geregelter Erstattung in der gesetzlichen Krankenversicherung 29
LA bei Familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung 30
LA bei schwerer Hypercholesterinämie 31
LA bei Lp(a)-Hyperlipoproteinämie 32
Familiäre Hypercholesterinämien im Kindes- und Jugendalter 33
Schwere Hypertriglyzeridämie, Chylomikronämie-Syndrom 33
Refsum Syndrom (Phytansäure-Speicherkrankheit) 36

Kardiologie 38
Dilatative Kardiomyopathie 38
Akuter Myokardinfarkt 41

Nephrologische Krankheitsbilder 44
Thrombotische Mikroangiopathien 44

Nierentransplantation 46
AB0-inkompatible Transplantation, Transplantation HLA-sensibilisierter Empfänger und antikörpervermittelte Transplantatabstoßung 46
Transplantation bei AB0-Inkompatibilität 46
Transplantation bei HLA-Sensibilisierung und antikörpervermittelte Transplantatabstoßung 48

Vaskulitis 50
ANCA-assoziierte Vaskulitiden 50
Kryoglobulinämische Vaskulitis 55
Glomerulonephritis 56
Fokal-segmentale Glomerulosklerose 58
Anti-GBM Erkrankung oder Goodpasture-Syndrom 59

Neurologie 60
Multiple Sklerose 60
Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankung (NMOSD) 64
Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierte Erkrankung (MOGAD) 66
Autoimmunenzephalitis 68
Myasthenia gravis und Lambert Eaton Myasthenie Syndrom 70
Guillain-Barré-Syndrom (GBS) 74
Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) 76

Ophthalmologie 80
Altersabhängige Makuladegeneration (AMD) 80

Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde 81
Hörsturz (akuter idiopathischer sensorineuraler Hörverlust, engl. SSHL) 81

Dermatologie 83
Idiopathische Inflammatorische Myopathie (früher auch Dermatomyositis/ Polymyositis) 83
Pemphigus vulgaris/foliaceus und bullöses Pemphigoid 85
Atopische Dermatitis (Neurodermitis) 86

Hämatologie 89
Erworbene Hemmkörperhämophilie 89

Extrakorporale Leberunterstützung 91
Einleitung 91
Therapeutischer Plasmaaustausch 91
Plasma- und Hämoadsorptionsverfahren 92
Albumin-Dialyse Systeme 93
Advanced Organ Support (ADVOS) 94

Sepsis 97
Hämoadsorption 98
Spezifische Endotoxin-Hämoadsorption 98

Therapeutische Apherese bei Kindern und Jugendlichen 103
Dosis der therapeutischen Apherese 103
Antikoagulation bei der therapeutischen Apherese 103
Behandlungsverfahren 103
Strukturelle Voraussetzungen zur Durchführung 103
Indikationen für die TA 104
Nephrologie 105
Immunologie 106
Neurologie 106

Pflegestandard – Apherese 110
Einleitung 110
Strukturelle Voraussetzungen im Bereich der Pflege 110
Aufgaben des Pflegepersonals bei der Standard-Lipoproteinapherese-Behandlung 111
Übergeordnete Aufgaben zur Verbesserung des Behandlungserfolgs 115
Schlussbemerkungen 117

Interessenskonflikte der Autorinnen und Autoren 121

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 und dem Verband Deutscher Nierenzentren 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 (TA) sowie deren Einsatzmöglichkeiten bei einem breiten Spektrum unterschiedlicher Krankheitsbilder. Während die Indikation zur TA bei einigen Erkrankungen eindeutig gegeben ist, ist diese in anderen Bereichen noch Gegenstand klinischer Forschung. Da die TA mit hohen Kosten verbunden ist, haben die Autoren besonderen Wert auf die geprüfte Wirksamkeit der Verfahren gelegt und den Wirkungsgrad einer TA 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 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 kommentiert. Damit der Apheresestandard die für die Budgetverhandlungen der Kliniken aktuellen Informationen zur Kodierung der verschiedenen Aphereseverfahren beinhaltet, wurde beschlossen, regelmäßig ein Update für die Aspekte der Kostenerstattung zu erstellen.

Einleitung

Autoren des Standards der Therapeutischen Apherese

Dieser Apheresestandard wurde unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) in Zusammenarbeit mit dem Verband Deutscher Nierenzentren e. V. (VDN) erstellt. Eine pädiatrische Expertengruppe hat ein auf Kinder und Jugend liche bezogenes Kapitel beigetragen. Alle Autorinnen und Autoren des Therapeutischen Apheresestandards sind auf dem 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 Apheresestandard der DGfN aus dem Jahr 2019 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.

Tabelle 1: Kategorien für den klinischen Einsatz der Therapeutischen Apherese (TA) in Anlehnung an die Kategorien der American Society for Apheresis (ASFA) (Connelly-Smith et al. 2023).

Kategorie	Beschreibung
I	Erkrankungen, für die die Apheresebehandlung als Ersttherapie 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.

Tabelle 2: Unter Berücksichtigung der Evidenz publizierter Studien wurden zur Empfehlung des Einsatzes der TA bei verschiedenen Krankheitsbildern folgende Graduierung zugrunde gelegt, in Anlehnung an die Kategorien der American Society for Apheresis (ASFA) [Connelly-Smith et al. 2023].

Empfehlungs-grad	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 in den meisten Fällen 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 in den meisten Fällen 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

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.

Indikationsstellung

Die Indikationsstellung zum Einsatz der Therapeutischen Apherese (TA) erfolgt in Kooperation mit den jeweiligen primär behandelnden Fachdisziplinen, die die Patienten im Rahmen ihrer maßgeblichen Grunderkrankung betreuen, oder bei etablierten Verfahren über die Leitlinien der jeweiligen Fachgesellschaften. Die TA wird infolge ihrer verfahrenstechnischen Ähnlichkeit mit der extrakorporalen Nierenersatztherapie sowohl ambulant, teilstationär als auch stationär in der Regel von Nephrologinnen und Nephrologen und im Bereich der Zelltherapie auch von Fachärzten für Transfusionsmedizin oder Hämatologie ausgeführt.

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. Als Grundlage dieser Berechnungen werden folgende Formeln angeführt:

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

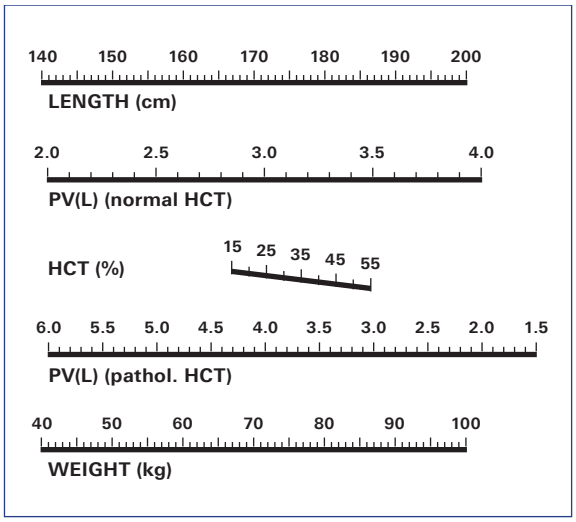
- Mann: BV (ml) = 1000 ml × (0,3669 × (Körpergröße in m)^3 + 0,03219 × Körpergewicht in kg + 0,6041)
- Frau: BV (ml) = 1000 ml × (0,3561 × (Körpergröße in m)^3 + 0,03308 × Körpergewicht in kg + 0,1833)

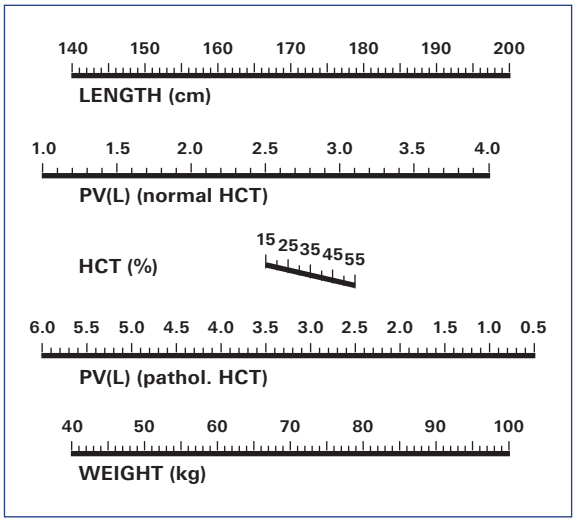
Plasmavolumen(PV)-Berechnung nach [Pearson et al. 1995]:

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

Überarbeitet wurden die Volumenberechnungen auch von Sprenger et al. und in den beiden folgenden Nomogrammen zusammengefasst [Sprenger et al 1987].

Abbildung 1 und 2: Normogramme





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 assoziierten Lp(a)-Cholesterin-Konzentrationsabsenkung (Lp(a)) bekannt sind, sollten z. B. in den ersten 6 Apheresen in Folge vor und nach der Apheresebehandlung eine Messung dieser Faktoren erfolgen, um so die Wirksamkeit des Verfahrens für die Elimination des Zielmoleküls zu verifizieren. Werden in diesen Berechnungen für den therapeutischen Effekt maßgeblichen Absenkungsraten (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).

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 Ca^{2+}-abhängigen Aktivierungsschritte des Komplementsystems hemmen kann, die durch die Interaktion des Blutes mit den künstlichen Oberflächen extrakorporaler Therapiesysteme in geringer Aktivität immer anzunehmen sind.

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 Heparingabe ist insbesondere bei den ersten Behandlungen nach Gabe eines Heparinbolus eine Gerinnungskontrolle während der Therapie (z. B. nach 30 min) und am Therapieende empfehlenswert, um die systemische Antikoagulation adaptieren zu können.

Bei Einsatz der Citratantikoagulation sollten vor bzw. während der extrakorporalen Therapie regelmäßige BGA-Kontrollen des ionisierten Calciumwertes erfolgen. Bei den mit der Citratantikoagulation durchgeführten Aphereseverfahren kann die gegebene absolute Citratmenge während bzw. am Ende der Apheresetherapie zum signifikanten Abfall des Serum-Kaliums und Anstieg des pH-Wertes mit einer Zunahme des Base Excess infolge der Verstoffwechselung von Citrat zum Bicarbonat 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. Die Zusammensetzung dieser 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 den pädiatrischen Teil des vorliegenden Standards.

Kritische Begleitmedikation bei der Therapeutischen Apherese

Bei allen Verfahren der therapeutischen Apherese 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 sowie der Volumenstatus des Patienten kritisch geprüft werden.

Grundsätzlich sollte vor Einleitung der Apheresetherapie auf die Gabe von Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE)-Hemmern verzichtet werden, da durch negative 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

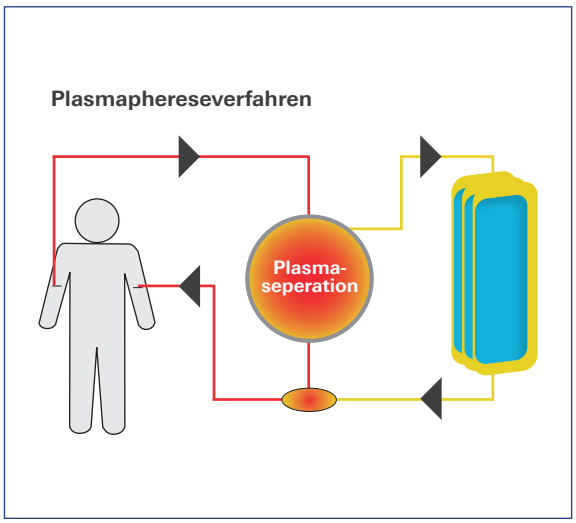
dieser Zusammenhang explizit als Kontraindikation formuliert. Aber auch ohne explizite Kontraindikation sollte auf die Gabe von ACE-Hemmern verzichtet werden. Häufig steht die Gabe von AT1-Rezeptorblockern als Alternative zur Verfügung, die in seltenen Fällen wie direkte Reninhemmer ebenfalls einen Effekt auf das Bradykinin-Kallikrein-System haben können.

Bei therapeutischen Aphereseverfahren, insbesondere beim Plasmaaustausch, 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.

Verfahren und Durchführung der Therapeutischen Apherese

Die Verfahren der therapeutischen Apherese reichen vom einfachen Plasmaaustausch bis zu den zum Teil komplexen Methoden der extrakorporalen Leberunterstützung. Dieser Abschnitt dient der Erläuterung und Vereinheitlichung der für Aphereseverfahren in der wissenschaftlichen Fachliteratur, im praktischen Sprachgebrauch und in der Diskussion mit Kostenträgern oder dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) verwendeten Begriffe. Es ist uns bewusst, dass sowohl in der deutschsprachigen als auch internationalen Fachliteratur, sowie auf den Internetseiten von Fachgesellschaften und Behandlungszentren Aphereseverfahren weiterhin nicht einheitlich bzw. in der Bezeichnung erklärungsbedürftig erwähnt werden. Die nachfolgende Tabelle soll die seitens der DGfN bevorzugten Begriffe zusammenfassen und die Möglichkeit bieten, weitere Begriffe einzuordnen. Es folgen Beschreibungen einiger in der Praxis etablierter Verfahren ohne Anspruch auf Vollständigkeit. Grundsätzlich werden Verfahren unterschieden, die die extrakorporale Elimination aus Vollblut ermöglichen (Vollblutaphereseverfahren) oder die Elimination erst nach Separation aus dem Plasma erfolgt (Plasmaphereseverfahren) (Abb. 3). Angesichts der zunehmenden Zahl zugelassener Medizinprodukte zum Zweck der therapeutischen Apherese wird für methodische Details auf die wissenschaftliche Fachliteratur und die jeweils aktuellen Gebrauchsanweisungen der Herstellerfirmen verwiesen. Indikationsspezifische Hinweise zu einzelnen Verfahren finden sich in den entsprechenden Abschnitten des Apheresestandards.

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



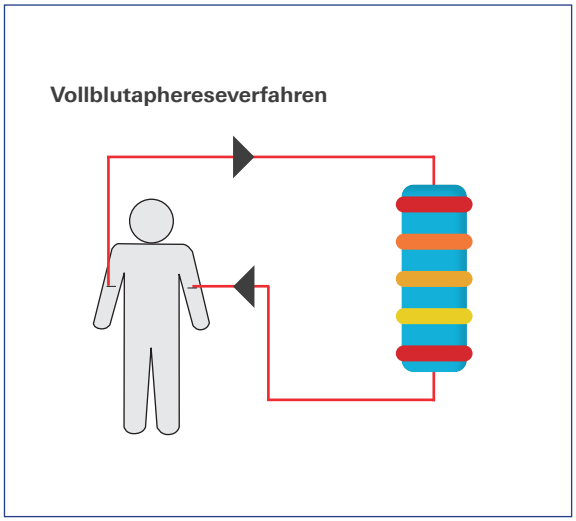


Tabelle 3: Therapeutische Apherese – Empfehlungen und Erläuterungen zur Terminologie.

Definition der Unterscheidung von Selektivität und Spezifität der Verfahren der therapeutischen Apherese	Die Klassifikation von Aphereseverfahren anhand der Eigenschaften unselektiv, selektiv und spezifisch ist von Bedeutung für die systematische Terminologie, den praktischen Einsatz und Fragen der Vergütung im Kliniksbereich. Die Eigenschaften unselektiv, selektiv und spezifisch haben keine allgemeingültig festgelegten Definitionen. Im Zusammenhang mit Aphereseverfahren werden sie im Folgenden formuliert: ■ **Unselektive = nicht-selektive Aphereseverfahren:** Das gesamte vom Aphereseverfahren extrakorporal prozessierte Blut bzw. Plasma wird verworfen und nach Notwendigkeit durch geeignete Substitutionslösungen ersetzt. ■ **Selektive Aphereseverfahren:** Bedingt durch die Methodik des Aphereseverfahrens wird ein Spektrum von Substanzen aus dem Blut bzw. Plasma eliminiert, das auch Substanzen enthält, die nicht dem Therapieziel entsprechen. Die Eigenschaften der in Wechselwirkung tretenden Blut- bzw. Plasmakomponenten mit den künstlichen Oberflächen, z. B. bei der Adsorption mit den Liganden-Matrices bestimmen die Selektivität. Es gibt keine breit akzeptierten Parameter für eine Abstufung der Selektivität, daher wird dies nicht empfohlen. ■ **Spezifische Aphereseverfahren:** Ermöglicht durch die Methodik des Aphereseverfahrens werden exakt definierte Komponenten des Blutes oder Plasmas eliminiert, die dem Therapieziel entsprechen. Die Eigenschaften der in Wechselwirkung tretenden Blut- bzw. Plasmakomponenten mit den künstlichen Oberflächen, z. B. bei der Adsorption mit den Liganden-Matrices bestimmen die Spezifität. Die Eigenschaft der Spezifität ist ein Qualitätsmerkmal, das den angegebenen aktuellen Stand der technologischen Entwicklung und der in Fachliteratur verfügbaren Daten widerspiegelt.
Plasmapherese/ Plasmaseparation	Extrakorporale Trennung von Plasma und zellulären Blutbestandteilen inklusive der Erythrozyten und Thrombozyten durch Membranen mit Poren geeigneter Größe (Membran-Plasmaseparation) oder unter Ausnutzung der Zentrifugalkraft mit einer Zentrifuge. Die Plasmaseparation ist der erste Schritt der Aphereseverfahren, die im zweiten Schritt das Plasma nochmals prozessieren (z. B. filtrieren, adsorbieren oder präzipitieren), um die Zielsubstanzen zu eliminieren. Im medizinischen Sprachgebrauch und in der Fachliteratur wird der Begriff Plasmapherese häufig synonym mit den Begriffen therapeutische Plasmapherese oder Plasmaaustausch verwendet.
Plasmaaustausch/ Therapeutische Plasmapherese	Das einfachste Verfahren der therapeutischen Apherese. Auf die Plasmapherese mit anschließendem Verwerfen des separierten Plasmas folgt eine Volumensubstitution durch geeignete menschliche Plasmaprodukte. Der Plasmaaustausch ist das einzige Verfahren, das methodisch bedingt regelhaft eine Substitution von Plasmaprodukten erfordert. Der Plasmaaustausch erhält in der Terminologie die Eigenschaft unselektiv.
Adsorption	Die Adsorption ist ein grundlegendes technologisches Prinzip vieler Verfahren der therapeutischen Apherese. Zentrales Element des extrakorporalen Kreislaufs ist dabei ein Adsorber bestehend aus Liganden-Matrices in Form von Membranen, gewobenen Strukturen oder kugelförmigen Elementen, die geeignet sind, die als Therapieziel festgelegten Pathogene oder Toxine im Vollblut oder Plasma zu binden. Bestimmt durch die Eigenschaften der in Wechselwirkung tretenden Blut- bzw. Plasmakomponenten und der Liganden-Matrices ist eine Adsorption grundsätzlich immer selektiv oder spezifisch.
Hämoperfusion (Vollblut-Adsorption)	Unter Hämoperfusion wird das Durchleiten von Vollblut durch einen Adsorber zur extrakorporalen Elimination von Toxinen oder Pathogenen verstanden. Historisch bedingt wird die mittlerweile praktisch nicht mehr eingesetzte Aktivkohle-Hämoperfusion häufig begrifflich verknüpft. Der Begriff Neutralharz-Adsorber findet sich ebenfalls als Hämoperfusion, besitzt aber keine festgelegte Begriffsdefinition. Bestimmt durch die Eigenschaften der in Wechselwirkung tretenden Blut- bzw. Plasmakomponenten und der Liganden-Matrices (d. h. der Adsorption) ist eine Hämoperfusion (Vollblut-Adsorption) grundsätzlich immer selektiv oder spezifisch. Im OPS 2024 wird die Hämoperfusion/Vollblut-Adsorption, Synonym auch Hämoadsorption, in den Kodebereich Adsorption und verwandte Verfahren verschoben (siehe Abschnitt Kostenerstattung).

Fortsetzung Tabelle 3: Therapeutische Apherese – Empfehlungen und Erläuterungen zur Terminologie.

Adsorption, selektiv	Im Unterschied zum Plasmaaustausch werden ausgerichtet am Therapieziel selektiv einzelne Bestandteile aus dem Plasma oder Vollblut über Adsorption an geeigneten Membran-Liganden-Matrices entfernt. Vor der Plasmaadsorption erfolgt eine Plasma-separation über einen Membran-Plasmaseparator oder eine Zentrifuge. Plasma- und Vollblut-Adsorber mit diesen Eigenschaften sind in der Praxis verfügbar.
Adsorption, spezifisch	Im Unterschied zur selektiven Adsorption werden ausgerichtet am Therapieziel exakt definierte Substanzen des Blutes oder Plasmas über Adsorption an geeigneten Membran-Liganden-Matrices entfernt. Vor der Plasmaadsorption erfolgt eine Plasmaseparation über einen Membran-Plasmaseparator oder eine Zentrifuge. Plasmaadsorber mit diesen Eigenschaften sind in der Praxis verfügbar.
Immunadsorption	Der Begriff Immunadsorption wird historisch bedingt in zwei unterschiedlichen Bedeutungen verwendet: ■ Verfahren der therapeutischen Apherese unter Verwendung eines Adsorbers bestehend aus Membran-Liganden-Matrices, die zur Adsorption von Immunglobulinen und Immunkomplexen geeignet sind. Unter dem Begriff Immunglobuline werden hierbei nur die Antikörper des adaptiven Immunsystems verstanden, die genetisch und molekular in Form großer Y-förmiger Strukturen Antigenspezifität besitzen und zur Immun-globulin-Superfamilie gehören. Nach dieser i. d. R. verwendeten Definition ist der Begriff Immunadsorption synonym mit der Formulierung Adsorption von Immunglobulinen und Immunkomplexen. Für die selektive aber nicht spezifische Adsorption von Immun-globulinen und Immunkomplexen wurden auch die Bezeichnungen Breitband- oder Breitspektrum-Immunadsorption verwendet. Im Apherese-Standard wird unter Immun-adsorption in der Regel die Adsorption zur Entfernung von Immunglobulinen und Immunkomplexen verstanden. ■ Verfahren der therapeutischen Apherese unter Verwendung eines Adsorbers bestehend aus Membran-Liganden-Matrices, deren Liganden aus polyklonalen Immunglobulinen oder Immunglobulinfragmenten bestehen, die eine zur Bindung der Zielsubstanzen geeignete Antigen-Spezifität aufweisen. Diese Verwendung des Begriffs findet sich mit-unter in der Fachliteratur oder Produktbeschreibungen. Eine Immunadsorption ist immer selektiv oder spezifisch. In der deutschsprachigen Fachliteratur, sowie auf den Internetseiten von Fach-gesellschaften und Behandlungszentren findet man vereinzelt den Begriff Immunapherese. Dieser Begriff wird häufig weder hinsichtlich der bezeichneten Apheresverfahren (z. B. Plasmaaustausch, Immunadsorption oder Doppelfiltrations-Plasmapherese) noch hin-sichtlich der angesprochnen Indikationen einheitlich verwendet. Im konkreten Einzelfall ist dies zu hinterfragen und im Sinne der vorliegenden Terminologie zuzuordnen. Es wird empfohlen, diesen Begriff zu vermeiden und zu präzisieren.
Adsorber, Einmalprodukt, nicht regenerierbar	Adsorber, der während der Apheresebehandlung ohne Unterbrechung vom zu behandelnden Blut- bzw. Plasmavolumen durchflossen und anschließend entsorgt wird. Vollblut- und Plasma-Adsorber mit diesen Eigenschaften sind in der Praxis verfügbar.
Adsorber, Einmalprodukt, regenerierbar	Adsorber, dessen Adsorptionskapazität durch einen während der Behandlung erfolgenden Regenerationsvorgang (Desorptions- und Spülprozess; Doppelsäulen-Systeme oder System mit sequenzieller kurzzeitiger Unterbrechung des Adsorptionsvorgangs zur Desorption und Spülung) wiederhergestellt werden kann. Der Adsorber wird nur für eine Behandlung eingesetzt und nicht wieder verwendet. Plasma-Adsorber mit diesen Eigenschaften sind in der Praxis verfügbar.
Adsorber, mehr-fach verwendbar, regenerierbar	Adsorber, dessen Adsorptionskapazität durch einen während und nach der Behandlung erfolgenden Regenerationsvorgang (Desorptions- und Spülprozess; Doppelsäulensysteme) wiederhergestellt werden kann. Zusätzlich kann der Adsorber beim selben Patienten für einen Folgeeinsatz wiederverwendet werden. Plasma-Adsorber mit diesen Eigenschaften sind in der Praxis verfügbar.
Doppelfiltrations-Plasmapherese (Abkürzung DFPP für Double Filtration Plasmapheresis)	Verfahren der therapeutischen Apherese, bei dem im extrakorporalen Kreislauf einer Membran-Plasmaseparation eine Plasma-Filtration folgt. Plasmafilter unterschiedlicher Porengrößenverteilung erlauben in einem durch Molekulargewicht und dreidimensionaler Struktur begrenzten Bereich eine gezielte Variation des Größenspektrums der eliminierten Plasmabestandteile. In älterer Fachliteratur finden sich die mit der DFPP synonymen Begriffe Kaskadenfiltration oder Membran-Differentialfiltration. Es wird empfohlen, einheit-lich nur noch DFPP zu verwenden. Eine DFPP ist immer selektiv.

Fortsetzung Tabelle 3: Therapeutische Apherese – Empfehlungen und Erläuterungen zur Terminologie.

Plasmafiltration	Verfahren der therapeutischen Apherese, das vom Effekt her einer DFPP entspricht. Im Unterschied zur DFPP erfolgt die Plasmaseparation mittels einer Zentrifuge. Aus methodischer Sicht plausibler, aber wenig gebräuchlicher Begriff. Für die Plasmafiltration gelten die identischen Erläuterungen bzgl. der Porengrößenverteilung wie bei der DFPP. Eine Plasmafiltration ist immer selektiv.
Lipoproteinapherese	Der Begriff Lipoproteinapherese ersetzt seit einigen Jahren die älteren Synonyme Lipidapherese oder LDL-Apherese. Alle etablierten Verfahren der Lipoproteinapherese sind selektive Aphereseverfahren mit dem Ziel Lipoproteine aus dem Blut oder Plasma zu eliminieren, insbesondere die LDL-Partikel aber auch größere triglyzeridreiche Lipoproteine. Verfügbare Methoden sind die ■ Polyacrylat-Vollblut-Adsorption mit nicht-regenerierbaren Einmaladsorbern, ■ Dextransulfat-Vollblutadsorption mit nicht regenerierbaren Einmaladsorbern, ■ HELP-Apherese (Plasma-Präzipitation), ■ Dextransulfat-Plasma-Adsorption mit regenerierbaren Einmaladsorbern, ■ Schaf-anti-human-apoB-Plasma-Adsorption (Plasma-Immunadsorption) mit regenerierbaren, mehrfach verwendbaren Adsorbern, ■ DFPP mit Plasmafiltern geeigneter Porengrößenverteilung. Die Verfahren unterscheiden sich bei einheitlichem Therapieziel der extrakorporalen Elimination von Lipoproteinen aufgrund der unterschiedlichen physikochemischen Methoden der technischen Umsetzung der extrakorporalen Elimination in ihrem selektiven Eliminationsspektrum.
Extrakorporale Leberersatztherapie, leberunterstützende Therapie oder Leberdialyse (synonym im praktischen und wissenschaftlichen Sprachgebrauch)	In der Praxis sind Verfahren unterschiedlicher Komplexität im Einsatz, die hier unter dem Oberbegriff therapeutische Apherese erwähnt werden, auch wenn einige Verfahren partielle methodische Verwandtschaft mit der Hämodialyse aufweisen und damit auch die Möglichkeit der Therapie von Störungen des Säure-Basen-Haushalts, z. B. einer Azidose, bieten. Die extrakorporale Elimination aus Vollblut oder Plasma beruht auf adsorptiven, konvektiven und diffusiven Prozessen, die in einigen Verfahren kombiniert werden. Die separate Adsorption von Plasma oder Vollblut sind die für die Praxis einfachsten Verfahren.
Spezielle Zellapheresеverfahren	Spezielle Verfahren zur Adsorption weißer Blutzellen aus Vollblut wurden im Kontext des Einsatzes bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen entwickelt. Diese Verfahren sind von der Zellapherese inklusive der Photopherese unter Einsatz von Zentrifugen abzugrenzen.

Plasmaaustausch

Beim Plasmaaustausch erfolgt zunächst eine Plasmaseparation, bei der das komplette Blutplasma mit allen gelösten Bestandteilen einschließlich der Plasmaproteine von den Blutzellen mit Hilfe eines Membranplasmaseparators oder einer Zentrifuge getrennt wird. Das abgetrennte Plasma wird vollständig verworfen und isovolämisch je nach Indikation durch eine Albuminlösung, Frischplasma (fresh frozen plasma, FFP) oder Plasmaderivate 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 erfolgt. Für die Durchführung eines Plasmaaustausches bei Kindern und Jugendlichen wird auf das pädiatrische Kapitel des Apheresestandards verwiesen.

Lipoproteinapherese (LA)-Verfahren

Die verschiedenen Verfahren der LA dienen der Absenkung von Lipoproteinen, insbesondere der Low-Density-Lipoproteine (LDL-Partikel inklusive Lipoprotein(a)) und damit des LDL-Cholesterins und triglyzeridreichen Lipoproteinen bei medikamentös unzureichend behandelbaren Fettstoffwechselstörungen. 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.

Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP)

Nach Separation des Plasmas werden über einen zweiten Filter (Plasmafilter) Moleküle in Abhängigkeit von Molekulargewicht und dreidimensionaler Konformation entfernt. Neben Lipoproteinen werden auch andere große Moleküle 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.

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 zwei 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 zellreichen Blut wieder zugeführt.

Immunadsorption von Lipoproteinen

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.

Polyacrylat-Vollblutadsorption

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

Plasmapräzipitation

Bei dem LA-Verfahren auf der methodischen Grundlage einer Plasmapräzipitation (abgekürzt HELP-Apherese, [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 Plasmaproteinen, insbesondere LDL, Fibrinogen und Lp(a) mit Heparin kommt. Das Präzipitat wird durch einen Filter und das überschüssige Heparin durch Adsorption aus dem Plasma eliminiert, bevor dieses selbst durch Bikarbonatdialyse in einen physiologischen pH-Bereich gebracht und dem Patienten zurückgeführt wird.

Immunadsorption zur Entfernung von Immunglobulinen und Immunkomplexen

Für die Behandlung von Autoantikörper vermittelten Erkrankungen oder z. B. auch zur Konditionierung vor Organtransplantationen können Immunadsorptionsverfahren eingesetzt werden, die im Gegensatz zum unselektiven Plasmaaustausch selektiv oder spezifisch Immunglobuline und Immunkomplexe als lösliche Faktoren des Immunsystems durch Adsorption aus dem Plasma des Patienten entfernen. Alle Verfahren beruhen auf einer vorherigen Plasmaseparation mittels Plasmaseparator oder Zentrifuge, es existieren Einweg- und Mehrwegadsorbersysteme mit unterschiedlichen Eigenschaften. Für die Adsorptionsmatrix werden Polyvinylalkohol, Sepharose oder Polymethacrylat verwendet. Vielfältige Liganden wurden mittlerweile für die selektiven und spezifischen Verfahren der effektiven Adsorption von Immunglobulinen und Immunkomplexen aus dem Plasma entwickelt und an die Matrices gekoppelt: Staphylokokken-Protein A, Tryptophan, polyklonale Schafantikörper, monoklonale Maus- und Kamel-Antikörper, synthetische Carbohydrat-Epitope und Oligopeptide.

Viskositätsbeeinflussende Aphereseverfahren

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, insbesondere Fibrinogen und LDL-Partikel. Zum Einsatz kommen eine modifizierte Form der Doppelfiltrations-Plasmapherese (Rheopherese), die HELP-Apherese oder eine Fibrinogenadsorption. Einsatzgebiete bestehen in der Augenheilkunde (altersabhängige Makuladegeneration), der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (akuter Hörverlust) und der Angiologie (ischämische Erkrankungen der unteren Extremitäten, systemische Sklerose).

Pathogen- oder Toxinelimination durch Adsorption

Sofern übliche Maßnahmen wie z. B. auch Hämodialyse/Hämofiltration nicht zu einer Elimination von exogen zugeführten Toxinen bei Patienten geführt haben, können 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 Hämoperfusion oder

Hämoadsorption genannt, entfernt (siehe Tab. 3). Das Ausmaß der Giftelimination wird durch die Affinität des Giftes zum Adsorbens, das Verteilungsvolumen im Körper und die Äquilibriumsrate zwischen Gewebe und Blut bestimmt. Die hohe Gerinnungsaktivierung bei Vollblutadsorption erfordert eine effektive Antikoagulation mit engmaschigem Monitoring.

Mittlerweile sind weitere Adsorber verfügbar, die aus Vollblut oder Plasma Krankheitserreger wie Bakterien und Viren oder bestimmte als kausale Pathogene erkannte Substanzen, z. B. hydrophobe, niedrig- und mittelmolekulare Substanzen inkl. Zytokine mittels Hämoadsorption oder C-reaktives Protein (CRP) entfernen können (siehe Abschnitt CRP-Apherese im Kapitel Kardiologie).

Zytapherese, Zellapherese

Mit der Leukozytapherese, Zytapherese oder Zellapherese werden Apherese-Verfahren 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. Adsorption-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. Die Indikationen der Verfahren werden im Rahmen des Apheresestandards nicht weiter betrachtet.

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.

Strukturelle Voraussetzungen zur Durchführung der Therapeutischen Apherese

Die Durchführung aller TA-Verfahren erfordert spezielle personelle und apparative Voraussetzungen. Hierbei sieht die Kommission Therapeutische Apherese (KTA) umfangreiche Erfahrungen im Umgang mit dem extrakorporalen Kreislauf und dessen Komplikationsmöglichkeiten sowie den verschiedenen Verfahren der TA als zwingende Voraussetzung.

Im ambulanten Behandlungsbereich muss die fachliche Befähigung zur Ausführung und Abrechnung von Blutreinigungsverfahren nachgewiesen werden (Qualifikationsvoraussetzungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB V). Die Autoren des Apheresestandards halten es für erforderlich, dass die Ärzte und Ärztinnen, die die Apheresetherapie ausführen über intensivmedizinische Erfahrung verfügen. Im stationären Bereich sind für die verantwortlichen Mediziner einschlägige Erfahrungen mit diesen Behandlungsverfahren notwendig. Sehr kritisch wird unter den Gesichtspunkten der Patientensicherheit und des sachgerechten und nicht irreführenden Einsatzes von Aphereseverfahren gesehen, dass in Deutschland die Approbation ausreicht, um privatärztlich Apheresetherapien anzubieten

Personelle Voraussetzungen

Aus Sicht der DGfN 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.

Maßgebend und bespielhaft wird hier der Abschnitt zur ambulanten Durchführung von Apheresen in der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung gering verkürzt zitiert angeführt [Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss 2022]: „Die Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ist

erst nach Erteilung der Genehmigung durch die Kassenärztliche Vereinigung zulässig. Die Genehmigung ist Ärztinnen oder Ärzten zu erteilen, die berechtigt sind, die Facharztbezeichnung ‚Innere Medizin und Nephrologie', die Facharztbezeichnung ‚Innere Medizin' mit der Schwerpunktbezeichnung ‚Nephrologie' oder die Facharztbezeichnung ‚Kinder- und Jugendmedizin' mit der Zusatzbezeichnung ‚Kinder-Nephrologie' zu führen. Ärztinnen oder Ärzten, die anderen Fachgebieten zugehören, für die die (Muster-)Weiterbildungsordnung die Durchführung therapeutischer Apheresen vorsieht, ist die Genehmigung zu erteilen, wenn sie durch geeignete Belege hinreichende Erfahrungen a) allgemein in der Durchführung von einer der in § 3 genannten therapeutischen Apheresen und der Behandlung von Apherese-typischen Komplikationen und b) indikationsspezifisch – für Indikationen nach § 3 Absatz 1 und 2: in der Diagnostik und Behandlung von Fettstoffwechselstörungen nachweisen. Die Genehmigung ist auf die Indikationen zu beschränken, für die die indikationsspezifischen Anforderungen nach Buchstabe b erfüllt sind. Die verwendeten Facharzt-, Schwerpunkt- und Zusatzbezeichnungen richten sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen Ärzte ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen."

Es wird empfohlen, dass im Rahmen der Weiterbildung zur Nephrologin oder zum Nephrologen Erfahrungen in der Indikationsstellung und Durchführung mit mehreren verschiedenen Verfahren der TA in der Anwendung bei mehreren Krankheitsbildern (lipidologische und immunologische Krankheitsbilder) über 6 Monate nachgewiesen werden.

Für die besonderen Erfordernisse der Durchführung von TA bei Kindern und Jugendlichen wird auf den pädiatrischen Teil des Apheresestandards verwiesen.

Für die Durchführung der TA sind die Anforderungen der Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV) zu beachten. Medizinprodukte dürfen gemäß MPBetreibV § 4 (2) nur von Personen betrieben oder angewendet werden, die die dafür erforderliche Ausbildung oder Kenntnis und Erfahrung besitzen. Demnach ist mit der Durchführung der extrakorporalen Aphereseverfahren ausschließlich examiniertes Pflegepersonal zu betrauen, das Erfahrung im Umgang mit einem extrakorporalen Kreislauf und dessen Komplikationsmöglichkeiten hat. In der Regel verfügt Dialyse-Fachpersonal über diese Befähigung (Dialysestandard der DGfN 2016, Fassung 2022-02-17). Auf das Kapitel Pflegestandard-Apherese des vorliegenden Apheresestandards wird gleichfalls verwiesen. Darüber hinaus ist eine Einweisung in die ordnungsgemäße Handhabung des jeweiligen Aphereseverfahrens erforderlich (MPBetreibV § 4 (3), § 10) und nachzuweisen.

Technische Voraussetzungen

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

Grundsätzlich müssen alle Geräte über eine Zulassung gemäß Medizinprodukterichtline 93/42/EWG (MDD), EU-Medizinprodukte-Verordnung 2017/745 (MDR) oder der vormaligen Medizingeräteverordnung (MedGV) verfügen. Für Medizinprodukte, die nach den Vorschriften der MedGV in Verkehr gebracht wurden, gelten hinsichtlich des weiteren Betreibens die Sondervorschriften gemäß § 19 der MPBetreibV. Die Behandlungsgeräte unterliegen regelmäßigen Instandhaltungsmaßnahmen, wie Inspektion und Wartung, um den sicheren und ordnungsgemäßen Betrieb fortwährend zu gewährleisten. Die Instandhaltungsmaßnahmen sind unter Berücksichtigung der Angaben des Herstellers durchzuführen (MPBetreibV § 7).

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.

Qualitätssicherungsregister

Randomisiert kontrollierte Studien, die die Indikationen und Verfahren der therapeutischen Apherese untersuchten, sind nicht zahlreich und ihre Durchführung wesentlich aufwendiger als vergleichbare Studien im Arzneimittelbereich [Connelly-Smith et al. 2023]. Register bieten sich daher als erfolgreiche Strategie der wissenschaftlichen Untersuchung von Sicherheit und Effektivität an. Die Dokumentation der einzelnen Behandlungen und krankheitsspezifische Manifestationen oder Symptome im Verlauf der Behandlungen sollte sorgfältig hinsichtlich der eingesetzten Verfahren, der Nebenwirkungen und der Zielparameter hinsichtlich Labor und Klinik erfolgen.

Zur Qualitätssicherung der therapeutischen Lipoprotein-Aphereseverfahren existiert seit 2011 das Deutsche Lipoproteinapherese-Register [DLAR; Schettler et al. 2022]. Die Autoren fordern dazu auf, dass alle in Deutschland durchgeführten Lipoproteinapheresen in diesem Register erfasst werden (https://apherese-register.org). Aus dem deutschen pädiatrischen Apherese-Register wurden 2022 erste Daten publiziert [Taylan et al. 2022].

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 Therapeutischen Apherese gesammelt [Stegmayr et al. 2021].

Literatur

Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, 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 Ninth Special Issue. J Clin Apheresis 2023;38:77-278.

Dialysestandard 2016 der DGfN, aktualisierte Fassung vom 17.02.2022 Absatz A.4.1.1–A.4.1.4. [https://www.dgfn.eu/dialyse-standard.html].

Nadler SB, Hidalgo JU, Block T: Prediction of blood volume in normal human adults. Surgery 1962;5:224-232.

Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, et al. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. Br J Haematol 1995;89:748-56.

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 20. Oktober 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 13.01.2023 B3) in Kraft getreten am 14. Januar 2023.

Schettler VJJ, Peter C, Zimmermann T, et al. The German Lipoprotein Apheresis Registry – Summary of the ninth annual report. Ther Apher Dial 2022;26(Suppl.1):81-88.

Sprenger KB, Huber K, Kratz W, et al. Nomograms fort he prediction of patient's plasma volume in plasma exchange therapy from height, weight, and hematocrit. J Clin Apher 1987;3:185-190.

Stegmayr B, Newman E, Witt V, et al. Using the World Apheresis Association registry helps to improve the treatment quality of therapeutic apheresis. Transfus Med Hemother 2021;48:234-239.

Taylan C, Schaaf A, Dorn C, et al. Safety of therapeutic apheresis in children and adolescents. Front Pediatr 2022;10:850819.

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. Die Zahl der DRGs stieg kontinuierlich, seit 2004 kamen Zusatzentgelte als Vergütungskomponente zusätzlich zur Fallpauschale hinzu. Zusatzentgelte werden für klar abgrenzbare Leistungen definiert, die sporadisch auftreten, relevante Kosten verursachen und in mehreren DRGs auftreten. 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 [InEK 2025]. Mit dem Gesetz zur Stärkung des Pflegepersonals wurde in § 17b Abs. 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes (KHG) verankert, dass die Pflegepersonalkosten für die unmittelbare Patientenversorgung auf bettenführenden Stationen ab 2020 aus dem G-DRG-System ausgegliedert werden. Das gilt auch für Zusatzentgelte. Die Pflegepersonalkosten werden nun über ein krankenhausindividuelles Pflegebudget nach dem Selbstkostendeckungsprinzip finanziert. Bis zu der erstmaligen Vereinbarung eines krankenhausindividuellen Pflegebudgets gilt ein gesetzlich festgelegter, vorläufiger Pflegeentgeltwert. Der vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) herausgegebene Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) ist die amtliche Klassifikation zum Verschlüsseln von Operationen, Prozeduren und allgemein medizinischen Maßnahmen. Er wird jährlich überarbeitet. Der Fallpauschalenkatalog listet die DRGs insgesamt auf [InEK 2025]. In den Anlagen des Fallpauschalenkatalogs sind die den OPS zugeordneten Zusatzentgelte aufgeführt, hierunter die Verfahren der Therapeutischen Apherese (Tabelle 4).

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). Für die Kalkulation der Zusatzentgelte spielen Kalkulationskrankenhäuser eine wesentliche Rolle, um die Kostendeckung zu gewährleisten. Für das Jahr 2021 übermittelten 240 Kalkulationskrankenhäuser die Kostendaten an das InEK. Die Vergütung von unbepreisten Zusatzentgelten wird in den jährlichen Budgetverhandlungen im Krankenhaus krankenhaus-individuell festgelegt.

Die vom BfArM veröffentlichte OPS Version 2024 enthielt umfangreiche Änderungen und Umstrukturierungen

für die Verfahren der therapeutischen Apherese hinsichtlich der Systematik und der Kode-Ziffern.

Im übergeordneten Kodebereich Adsorption und verwandte Verfahren (8-821) wird nun in Übereinstimmung mit den Definitionen der Tab. 3 des Apherese-Standards zwischen spezifischer und selektiver Adsorption unterschieden. Die Immunadsorption wird ab 2024 als Adsorption zur Entfernung von Immunglobulinen und/oder Immunkomplexen (8-821.4ff.) bezeichnet, um die eindeutige Zuordnung zur Zielsubstanz der Adsorption zu betonen. Im Apherese Standard wird im Folgenden weiterhin für die Adsorption zur Entfernung von Immunglobulinen und/oder Immunkomplexen der Begriff Immunadsorption verwendet. Die Unterscheidung zwischen nicht regenerierbaren und regenerierbaren Adsorbern bleibt bestehen, neu hinzu kommt ein Kode für nicht wiederverwendbare, während einer Behandlung regenerierbare Adsorber.

In der OPS Version 2025 wurde neu der OPS-Kode 8-821.45 aufgenommen für die spezifische Adsorption von Immunglobulinen und Immunkomplexen, der insbesondere für die spezifische Elimination von Blutgruppen-Immunglobulinen (synonyme Begriffe sind Blutgruppen-Antikörper, AB0-Antikörper oder Isohämagglutinine) und ausschließlich zur Vorbereitung des Empfängers bei AB0 inkompatibler Transplantation genutzt wird. Wenn in einer Klinik sowohl selektive als auch spezifische Verfahren der Adsorption von Immunglobulinen mit nicht regenerierbaren Adsorbern eingesetzt werden, ist es für den wirtschaftlichen Einsatz empfehlenswert für die OPS-Kodes 8-821.44 und 8-821.45 zwei verschiedene Beträge für das insgesamt individuell zu verhandelnde Zusatzentgelt (ZE2025-13) festzulegen, die dann auch krankenhausintern durch die beiden OPS-Kodes klar voneinander unterschieden werden.

Die Zusatzentgelte für die verschiedenen Verfahren der selektiven und der spezifischen Adsorption – bisher Immunadsorption (ZE2025-13) müssen jährlich krankenhausindividuell verhandelt werden. Nach der Musterrechnung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie ist die Durchführung einer selektiven Immunadsorptionsbehandlung mit Kosten von 2.232,62 € anzusetzen [Kribben et al. 2004]. Wenn während einer Behandlung zwei Einmaladsorber sequentiell im extrakorporalen Kreislauf eingesetzt werden, kann der OPS-Kode 8-821.44 für die Immunadsorption mit nicht wiederverwendbarem und nicht regenerierbarem Adsorber zweimal kodiert werden.

Der bisherige Kode für die Hämoperfusion/Vollblut-Adsorption (8-856) wurde bereits ab 2024 in den Kodebereich Adsorption und verwandte Verfahren (8-821ff.) verschoben, und ebenfalls unterteilt nach „spezifisch“ und „selektiv“. Die Adsorption zur Entfernung niedrig- und/oder mittelmolekularer hydrophober Substanzen inklusive Zytokinadsorption, bisher 8-821.2, wird ab 2024 mit dem Kode 8-821.30 für eine selektive Vollblut-Adsorption versehen. Die Vergütung erfolgt weiterhin über das unbepreiste ZE2025-09. Diese Umstrukturierung verbessert die Systematik der OPS-Kodes, da die Hämoperfusion und der zum Teil synonym verwendete Begriff Hämoadsorption einer Adsorption aus Vollblut gleichzusetzen sind.

Für 2024 neu eingeführt wurden Kodes für die CRP-Apherese (8-821.5ff.). Im Fallpauschalenkatalog 2025 (Stand 14.10.2024) wurden diesen Kodes vom InEK noch keine ZE Ziffer zugewiesen.

Unter dem OPS-Kode für die Lipoproteinapherese (8-822) mit weiterhin einem bepreistem Zusatzentgelt werden jetzt die verschiedenen Methoden als Inklusiva aufgelistet.

Für die Apherese der löslichen FMS-ähnlichen Tyrosinkinase 1 (sFlt-1-Apherese) hatte sich mangels eines hierfür selektiven oder spezifischen Verfahrens kein ZE gebildet. Daher wurde der separate OPS-Kode gestrichen. Der OPS-Kode 8-821.x könnte genutzt werden.

Bei der extrakorporalen Leberersatztherapie (Leberdialyse) (8-858ff.) wird zukünftig zwischen Verfahren mit/ohne individualisierter pH-Steuerung zum Azidoseausgleich unterschieden.

Hat ein Krankenhaus (noch) kein individuelles Zusatzentgelt verhandelt, kann gemäß § 5 Fallpauschalenvereinbarung eine pauschale Vergütung von 600 € pro Behandlung im laufenden Jahr abgerechnet werden. Nach erfolgreicher unterjähriger Verhandlung des individuellen Zusatzentgeltes wird der Differenzbetrag zur pauschalen Vergütung am Ende des Jahres ausgeglichen.

Dokumentation für mehr Abrechnungssicherheit

Die im Krankenhaus eingesetzten Methoden der therapeutischen Apherese sollten durch Richtlinien, Leitlinien oder medizinisches Fachwissen begründet sein. Die Krankenkassen lassen in Einzelfällen die von dem Krankenhaus übermittelten Leistungs- und Abrechnungsdaten durch den Medizinischen Dienst (MD) prüfen. Wichtige Prüfgründe sind neben der Krankenhausverweildauer die Indikationsstellung für die extrakorporale Therapie und das Wirtschaftlichkeitsgebot. Die Wirtschaftlichkeit einer Behandlung lässt sich dabei grundsätzlich nur im Vergleich zweier Alternativen bewerten. Bei vergleichbarer klinischer Wirksamkeit ist das Nutzen-Risiko-Profil zweier Alternativmethoden zu vergleichen. Eine wichtige Maßnahme für mehr Abrechnungssicherheit von Zusatzentgelten seitens des

Krankenhauses ist die möglichst ausführliche Dokumentation in der Patientenakte hinsichtlich:

a) Hauptdiagnose und Begleiterkrankungen

b) Notwendigkeit des stationären Aufenthalts

c) Indikation zur Durchführung der jeweiligen Methode der TA

d) Etwaige Behandlungsalternativen geprüft und ausgeschlossen

e) Argumente für den Einsatz der jeweiligen Methode der TA unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Situation (im Aufklärungsbogen dokumentieren)

f) Anzahl der durchgeführten Behandlungen (Therapieprotokolle)

g) Medikamentöse Maßnahmen (z. B. Steroidpuls; IVIG)

h) Erfolg verordneter Maßnahmen/Behandlungen.

Tabelle 4: Verfahren der Therapeutischen Apherese im OPS Version 2025 des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Fallpauschalenkatalog 2025 des Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK)

Bezeichnung des Verfahrens (OPS-Text)	**OPS-Kode 2025** (generell ist jede durchgeführte Apherese separat zu kodieren)	**Zusatzentgelte (ZE) mit Differenzierungen nach aG-DRG 2025 Fallpauschalenkatalog**	**Betrag nach aG-DRG 2025 Fallpauschalenkatalog** (Anlagen 2, 4, 5, 6)
Therapeutische Plasmapherese, PE Inkl.: PE mit gleichzeitiger Zellapherese, Plasmaaustausch Exkl.: PE zur Apherese von Lipoproteinen (8-822)	**8-820**	**ZE36**	**1.129,30 €** bis **58.723,60 €** Hinweis: Die Gabe von Albumin oder Plasma ist im Kode enthalten.
Mit normalem Plasma Inkl.: PE mit Albumin	**8-820.0** nach Anzahl: **8-820.00 = 1 PE** bis **8-820.0w ≥ 50 PE**	nach Anzahl differenziert in: **ZE36.01 = 1 PE** bis **ZE36.27 ≥ 50 PE**	
Mit kryodepletiertem Plasma	**8-820.1** nach Anzahl: **8-820.10 = 1 PE** bis **8-820.1w ≥ 50 PE**		
Mit gefrorenem, pathogeninaktiviertem Plasma Inkl.: Mit pathogenreduziertem und zellfreiem Apheresefrischplasma vom Einzelspender; mit pathogenreduziertem und zellfreiem Poolplasma	**8-820.2** nach Anzahl: **8-820.20 = 1 PE** bis **8-820.2t ≥ 50 PE**		
Adsorption und verwandte Verfahren Exkl.: Adsorption zur Apherese von Lipoproteinen (8-822) Hinweis: Es ist jede durchgeführte (Immun-) Adsorption zu kodieren. Bei der **spezifischen Adsorption** werden ausschließlich exakt definierte Komponenten des Blutes oder Plasmas eliminiert, die dem Therapieziel entsprechen. Bei der **selektiven Adsorption** wird ein Spektrum von Substanzen aus dem Blut oder Plasma eliminiert, das auch Substanzen enthält, die nicht dem Therapieziel entsprechen.	**8-821**		
Hämoperfusion (Vollblut-Adsorption)	**8-821.3**		krankenhausindividuelle Verhandlung
Selektiv, zur Entfernung hydrophober Substanzen (niedrig- und /oder mittelmolekular) Inkl.: Zytokin-Adsorption	**8-821.30**	**ZE2025-09** (1)	
Selektiv, zur Entfernung sonstiger Substanzen	**8-821.31**	**ZE2025-09** (1)	
Spezifisch	**8-821.32**	**ZE2025-09** (1)	

Fortsetzung Tabelle 4

Bezeichnung des Verfahrens (OPS-Text)	**OPS-Kode 2025** (generell ist jede durchgeführte Apherese separat zu kodieren)	**Zusatzentgelte (ZE) mit Differenzierungen nach aG-DRG 2025 Fallpauschalenkatalog**	**Betrag nach aG-DRG 2025 Fallpauschalenkatalog** (Anlagen 2, 4, 5, 6)
Adsorption zur Entfernung von Immunglobulinen und/oder Immunkomplexen Inkl.: **Spezifische Adsorption** zur Entfernung von Immunglobulinen und/oder Immunkomplexen	**8-821.4**		
Mit nicht wiederverwendbarem und regenerierbarem Adsorber	**8-821.41**		
Mit wiederverwendbarem und regenerierbarem Adsorber, Erstanwendung Hinweis: dieser Kode ist nur einmal pro therapeutisches Protokoll anzugeben. Jede weitere Anwendung ist gesondert zu kodieren (8-821.43)	**8-821.42**	**ZE2025-13** [1]	krankenhausindividuelle Verhandlung
Mit wiederverwendbarem und regenerierbarem Adsorber, weitere Anwendung	**8-821.43**	**ZE2025-13** [1]	
Mit nicht wiederverwendbarem und nicht regenerierbarem Adsorber	**8-821.44**	**ZE2025-13** [1]	
Mit nicht wiederverwendbarem und nicht regenerierbarem Adsorber, spezifische Adsorption Inkl.: spezifische Adsorption zur Entfernung von Blutgruppenantikörpern (Isohämagglutinine)	**8-821.45**	**ZE2025-13** [1]	
C-reaktives-Protein-Apherese (CRP-Apherese)	**8-821.5**		
Mit wiederverwendbarem und regenerierbarem Adsorber, Erstanwendung Hinweis: dieser Kode ist nur einmal pro therapeutisches Protokoll anzugeben. Jede weitere Anwendung ist gesondert zu kodieren (8-821.51)	**8-821.50**	kein zugeordnetes ZE	
Mit wiederverwendbarem und regenerierbarem Adsorber, weitere Anwendung	**8-821.51**	kein zugeordnetes ZE	
Sonstige	**8-821.x**	kein zugeordnetes ZE	
Lipoproteinapherese Inkl.: LDL-Apherese Apherese von Lipoproteinen Lipoproteinpräzipitation zur Apherese von Lipoproteinen Therapeutische Plasmapherese zur Apherese von Lipoproteinen Doppelfiltrationsplasmapherese zur Apherese von Lipoproteinen ApoB100-Adsorption zur Apherese von Lipoproteinen Polyacrylatadsorption zur Apherese von Lipoproteinen Dextran-Sulfat-Cellulose Adsorption zur Apherese von Lipoproteinen	**8-822**	**ZE61**	**1.064,17 €**

Fortsetzung Tabelle 4

Bezeichnung des Verfahrens (OPS-Text)	**OPS-Kode 2025** (generell ist jede durchgeführte Apherese separat zu kodieren)	**Zusatzentgelte (ZE) mit Differenzierungen nach aG-DRG 2025 Fallpauschalenkatalog**	**Betrag nach aG-DRG 2025 Fallpauschalenkatalog** (Anlagen 2, 4, 5, 6)
Zellapherese Exkl.: Zellapherese zur Gewinnung von Granulozyten-konzentraten oder Stammzellen; Zellapherese mit gleichzeitiger Plasmapherese (8-820ff.) Spezielle Zellaphereseverfahren (8-825ff.) Hinweis: Mit diesem Kode ist nur die Zellapherese zu therapeutischen Zwecken zu kodieren. Es ist jede durchgeführte Zellapherese zu kodieren.	**8-823**	**ZE2025-15** [1]	krankenhausindividuelle Verhandlung
Photopherese Hinweis: Es ist jede durchgeführte Photopherese zu kodieren.	**8-824**	**ZE37**	**1.321,89 €**
Spezielle Zellaphereseverfahren	**8-825.***	**ZE2025-15** [1]	krankenhausindividuelle Verhandlung
Doppelfiltrations-plasmapherese (DFPP) Exkl: DFPP zur Apherese von Lipoproteinen (8-822)	**8-826**		
Ohne Kryofiltration	**8-826.0** nach Anzahl: **8-826.00 = 1 DFPP** bis **8-820.0t ≥ 50 DFPP**	nach Anzahl differenziert in: **ZE36.01 = 1 DFPP** bis **ZE36.27 = ≥ 50 DFPP**	**1.129,30 €** bis **58.723,60 €**
Mit Kryofiltration	**8-820.1** nach Anzahl: **8-820.10 = 1 DFPP** bis **8-820.1t ≥ 50 DFPP**		
Extrakorporale Leberersatz-therapie (Leberdialyse)	**8-858**		
Bei Indikation zur Leberersatz-therapie	**8-858.0**	**ZE2025-10** [1]	krankenhausindividuelle Verhandlung
Bei Indikation zur Leberersatz-therapie und zum Azidoseausgleich. Hinw.: Dieser Kode ist anzugeben, wenn der Azidoseausgleich durch gezielte pH-Steuerung erfolgt.	**8-858.1**	**ZE2025-10** [1]	
Bei Indikation zum Azidoseausgleich Hinw.: Dieser Kode ist anzugeben, wenn der Azidoseausgleich durch gezielte pH-Steuerung erfolgt.	**8-858.2**	**ZE2025-10** [1]	

[1] Nach Paragraf 5 Abs. 2 Satz 3 FPV 2025 ist für diese Zusatzentgelte das bisher krankenhausindividuell vereinbarte Entgelt der Höhe nach bis zum Beginn des Wirksamwerdens der neuen Budgetvereinbarung weiter zu erheben. Dies gilt auch, sofern eine Anpassung der entsprechenden OPS-Kodes erfolgt sein sollte. *Gilt für alle entsprechenden 5-Steller oder 6-Steller des angegebenen OPS-Kodes. Inkl.: Inklusivum; Exkl.: Exklusivum.

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 krankenhausindividuellen 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. 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 20.10.2022 [G-BA 2023]. Die Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung muss von der Kommission der regionalen Kassenärztlichen Vereinigung unter Mitwirkung von Vertretern des MD genehmigt werden. Die fachliche Befähigung setzt in der Regel die Qualifikation als Nephrologe voraus, kann aber auch alternativ nachgewiesen werden. Über das Beratungsergebnis unterrichtet die Beratungskommission 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 (s. a. S. 26) und die Immunadsorption 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 auf den individuellen Patienten bezogene 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 medizinischem 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 Sinnesorgans 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 Grundlage einer positiven 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-Beschluss. Eine anfänglich versichertenfreundliche Tendenz ist einer zurückhaltenden, doch durchaus sorgfältigen Interpretation gewichen [RUB Nikolaus-Projekt 2018].

Literatur

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 20.10.2022; bzgl. ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren. BAnz AT 13.01.2023 B3; in Kraft getreten am 14. Januar 2023

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/OPS-ICHI/OPS/_node.htm (zugegriffen am 27.01.2025)

InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus 2025: www.g-drg.de. (zugegriffen am 27.01.2025)

Kribben A et. al Kostenkalkulation für die Dialyse und andere Therapieverfahren in der Nephrologie. Das Krankenhaus 2004; 5: 356-363.

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.

Ruhr-Universität Bochum – Nikolaus-Projekt – Institut für Sozial- und Gesundheitsrecht – Übersicht Entscheidungen; letzte Aktualisierung 17.05.2023 www.nikolaus-beschluss.de (zugegriffen am 27.01.2025)

Angiologie

Aphereseindikation bei angiologischen Krankheitsbildern

Bei arteriellen Gefäßerkrankungen, die typischerweise von Angiologen gesehen werden, sind aufgrund ihrer klinischen Relevanz drei Entitäten zu nennen, bei denen in ausgewählten Fällen eine therapeutische Apheresebehandlung in Betracht gezogen werden sollte:

(1) extrakardiale Manifestationen atherosklerotischer Gefäßerkrankungen, wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit der Extremitäten-versorgenden, der renoviszeralen und hirnversorgenden extrakraniellen Arterien sowie degenerative aneurysmatische Erkrankungen der aortoiliakalen, extremitätenversorgenden und renoviszeraler Arterien,

(2) Wundheilung und Extremitätenerhalt bei diabetischem Fußsyndrom mit chronischer Extremitätenbedrohender Ischämie und

(3) gegenüber konventioneller Therapie refraktäre Fälle der Thrombangiitis obliterans.

Extrakardiale atherosklerotische Gefäßerkrankungen

Rationale

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit der Extremitäten-versorgenden und renoviszeralen Arterien, Obstruktionen der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien und degenerative Aneurysmata der aortoiliakalen, Extremitäten-versorgenden und renoviszeralen Arterien 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] und sogar höher als bei isolierter koronarer Herzerkrankung [Bonaca et al., 2016, Bonaca et al., 2018; Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators, 2015; O'Donoghue ML et al., 2022; Powell JT et al., 2007; Sabatine MS et al. 2017]. Hypercholesterinämie und Erhöhung von Lipoprotein(a) (Lp(a)) sind etablierte Risikofaktoren für diese Erkrankungen [Kronenberg F et al., 2022; Weiss N & Julius U 2019]. Zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse und zur Progressionshemmung der Erkrankung gelten bzgl. der lipidmodifizierenden Therapien die gleichen Empfehlungen wie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung [Visseren et al., 2021; Kronenberg F et al., 2022, Anonymus, 2024] – siehe auch Kapitel Lipidologie.

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, bei denen trotz intensiver medikamentöser Therapie Rezidiv-Eingriffe zur Revaskularisation erforderlich waren, ist ebenfalls gezeigt, dass unter Lipoproteinapherese die klinisch indizierte Rezidiv-Eingriffsrate gesenkt werden konnte [Franchini M et al. 2015; Leebmann et al. 2013; Poller et al. 2017; Berent et al., 2019; Bhatia et al., 2025]. Für Patienten mit abdominellem Aortenaneurysma kann über den Analogieschluss die Empfehlung zur Lipoproteinapherese gegeben werden, Daten hierzu fehlen.

Wundheilung und Extremitätenerhalt bei diabetischem Fußsyndrom und/oder chronischer Extremitätenbedrohender Ischämie

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]. Zudem ist eine diabetische Stoffwechsellage ein Risikofaktor für Wundheilungsstörungen.

Bei Vorliegen einer chronischen Extremitäten-bedrohenden Ischämie (CLTI) aufgrund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ist die Prognose sowohl bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern sehr ungünstig [Conte et al., 2019]. Unabhängig vom Diabetes mellitus stellt hier das Vorliegen einer schweren chronischen Niereninsuffizienz, insbesondere im Stadium der Dialysepflichtigkeit, einen besonderen Risikofaktor für Amputationen dar. Bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium der CLTI (ischämischer Ruheschmerz und/oder ischämische Läsionen, Fontaine Stadien III und IV, Rutherford Kategorie IV bis VI) mit und ohne Diabetes mellitus und mit und ohne Nierenkrankheit besteht ein hohes Risiko der Amputation, wenn es nicht gelingt, die Durchblutung der betroffenen Extremität durch Revaskularisation zu verbessern [Conte et al. 2019]. Die Revaskularisation ist derzeit die einzige Evidenzbasierte Therapie, welche das Amputationsrisiko senken kann. Diese ist jedoch bei einem Teil der Patienten aufgrund fehlender distaler Anschlussgefäße oder kardiopulmonaler Komorbiditäten, welche komplexe revaskularisierende Interventionen oder Operationen verbieten, nicht möglich. Bei diesen „no- or poor-option"-Patienten stehen außer lokaler wundversorgender Maßnahmen, antiinfektiöse und schmerztherapeutische Therapien, sowie der konservativen Therapie des hohen globalen kardiovaskulären Risikos keine Therapien zur Verfügung, welche das Amputationsrisiko verringern können. Wenige ausgewählte Patienten können in hoch spezialisierten Zentren mittels Katheter-gestützter transvenöser Arterialisierung vor Amputationen bewahrt werden (Shishehbor et al, 2023). Andere Therapieoptionen, wie die hyperbare Sauerstofftherapie, die CT-gestützte Sympathikolyse, oder Ansätze zur Angiogenese-Stimulation durch Gentherapie oder autologe Zelltherapie waren bisher nicht erfolgreich. Die allogene Transplantation aus der Plazenta isolierter mesenchymaler Progenitorzellen in die ischämische Extremität verbesserte das amputationsfreie Überleben bei nicht-diabetischen oder gut kontrollierten diabetischen Patienten, wie in einer kürzlich publizierten Phase-III Studie gezeigt wurde [Norgren et al., 2024], ist aber noch keine zugelassene Therapieform.

In der Pathophysiologie der Ulkusentstehung bei diabetischem Fußsyndrom und bei CLTI spielen eine Reduktion des Perfusionsdruckes in distalen Gefäßen, Störungen der Mikrozirkulation, eine gestörte endotheliale Funktion sowie Änderungen der Blutviskosität eine Rolle [Weiss N 2009; Weiss 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; Solignac et al., 2022; Solignac et al., 2023] und zu einer Besserung der rheologischen Parameter, woraus eine bessere Perfusion kapillärer Gefäße resultiert [Schuff-Werner P et al. 1989].

Mehrere Pilotstudien haben die Anwendung unterschiedlicher Aphereseverfahren (H.E.L.P.-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 CLTI beschrieben worden. Hier sind Fallserien mit etwas mehr als 500 Patienten und eine prospektive klinische Studie mit 61 Patienten publiziert worden [Weiss N 2009; Weiss N 2012; Solignac et al., 2022; Kobayashi et al., 2023; Kojima et al., 2023; Altobelli et al., 2024; Ueda et al., 2024; Soga et al., 2025]. Diese Serien und die prospektive klinische Studie geben Hinweise auf einen positiven Effekt bezüglich des klinischen Endpunktes amputationsfreies Überleben, insbesondere bei dialysepflichtigen Patienten, bei denen einmal wöchentlich eine Rheopherese-Behandlung parallel zur Dialyse-Behandlung durchgeführt wurde. In dieser prospektiven klinischen Studie [Solignac et al.,

2022] war das 1-Jahres amputationsfreie Überleben als harter klinischer Endpunkt mit 54 % im Vergleich zu historischen Daten aus dem Critisch-Register (Meyer et al., 2018) deutlich besser trotz niedrigerer Rate an Revaskularisationen. Es fehlen jedoch kontrollierte Studien zur Apherese versus die beste medizinische Behandlung mit standardisiertem hämodynamischen Wundassessment, objektiven Endpunkten und mittelfristigem Follow-up. Derartige Studien werden derzeit durchgeführt (z. B. RHEO-PAD, NCT03975946). Die aktuellen US-amerikanischen Praxisleitlinien zur therapeutischen Apherese sehen eine Kategorie II, Grade 1B Indikation zur therapeutischen Apherese bei Patienten, die keine Optionen für Revaskularisationen haben [Connelly-Smith et al., 2023].

Diagnostische Grundlagen

Zu fordern ist der Nachweis eines angiopathischen oder angioneuropathischen Fußsyndroms und/oder einer chronischen extremitätenbedrohenden Ischämie mit objektivem hämodynamischem und bildgebendem Nachweis einer kritischen Extremitätenischämie. Zudem ist eine gemeinsame Evaluation durch Angiologen, Diabetologen, Gefäßchirurgen und InterventionistenInterventionalisten mit Blick auf alle Möglichkeiten zur Revaskularisierung und stadiengerechten Wundbehandlung versus Amputation erforderlich.

Voraussetzungen vor extrakorporaler Therapie

Aufgrund der derzeitigen Datenlage ist die Ausschöpfung aller revaskularisierenden und konservativen Maßnahmen zu fordern. 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.

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.

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)

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 [Kaiser et al., 2021]. 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 von HLA-Subtypen und aufgrund unterschiedlicher 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. Hypothetisiert 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 wirken [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 immunmediierte 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 tcPO2, verbunden mit einem Abfall des pCO2, eine verbesserte Ulkusheilung 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].

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.

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 Symptomfreiheit 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 Heilversuch, die Einholung einer Kostenübernahme ist dringend zu empfehlen.

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].

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 LichtplethysmosgrafieLichtplethysmografie, tcPO2-Messung), und Laborparameter (Entzündungszeichen, Serumkonzentrationen von Immunglobulinen) sollte während des Behandlungszyklus und in der Nachsorge erfasst werden.

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)

Rheopherese zur Wundheilung und Extremitätenerhalt bei diabetischem Fußsyndrom und/oder chronischer Extremitäten-bedrohender Ischämie

Kategorie der Indikation:	II
Empfehlungsgrad:	1B

Immunadsorption bei Therapie-refraktärer Thrombangiitis obliterans

Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	2B

Literatur

Altobelli C, Fabiani FC, Anastasio P, et al. Effects of rheopheresis in dialysis patients with peripheral artery disease and diabetic foot ulcers: A multicentric Italian study. J Clin Apher 2024; 39: e22132.

Anonymus. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. AWMF-Register Nr. 065/03 2024. https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-003.

Bhatia HS, Dalal S, Ross E. Peripheral arterial disease associated with elevated lipoprotein(a): a review of the evidence and treatment approaches. Curr Opin Lipidol 2025 May 26. doi: 10.1097/MOL.0000000000000999.

Baumann G, Stangl V, Klein-Weigel P, et al. Successful treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) with immunoadsorption: results of a pilot study. Clin Res Cardiol 2011; 100: 683–690.

Berent T, Derfler K, Berent R, Sinzinger H. Lipoprotein apheresis in Austria – reduction of cardiovascular events by regular lipoprotein apheresis treatment. Atherosclerosis Suppl 2019; 40: 8-11.

Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: Insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Circulation 2018; 137:338-350.

Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015; 372: 1791-1800.

Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, 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 ninth special issue. J Clin Apher 2023; 38: 77-278.

Conte MS, Bradbury AW, Kohl P, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. J Vasc Surg 2019; 69: 3S-125S.

Fazeli B, Rafatpanah H, Ravari H, et al. Sera of pa tients with thromboangiitis obliterans activated cultured human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) and changed their adhesive properties. Int J Rheum Dis 2014; 17: 106–112.

Franchini M, Capuzzo E, Liumbruno GM. Lipoprotein apheresis for the treatment of elevated circulating levels of lipoprotein(a): a critical literature review. Blood Transfus 2015, DOI: 1–6.

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.

Kaiser D, Leonhardt GK, Weiss N, et al. Pearls & Oysters: Primary cerebral Buerger disease: A rare differential diagnosis of stroke in young adults. Neurology 2021; 14: 551-554.

Ketha SS, Cooper LT. The role of autoimmunity in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). Ann N Y Acad Sci 2013; 1285: 15–25.

Klein-Weigel PF, Koning C, Hartwig A, et al. Immuno-adsorption in thrombangiitis obliterans: a promising therapeutic option: results of a consecutive patient cohort treated in clinical routine care. Zentralbl Chir 2012; 137: 460–465.

Klein-Weigel PF, Bimmler M, Hempel P, et al. G-protein coupled receptor auto-antibodies in thrombo-angiitis obliterans (Buerger's disease) and their removal by immunoadsorption. Vasa 2014; 43: 347–352.

Klein-Weigel P, Volz TS, Richter J. Thromboangiitis obliterans (Morbus Winiwarter-Buerger): Update 2015. Dtsch Med Wochenschr 2015; 140: 1486–1489.

Kobayashi S, Furukawa M, Ichioka S, et al. A novel low-density lipoprotein/fibrinogen apheresis method for chronic limb-threatening ischemia in patients with poor options for revascularization: A multicenter, single-arm clinical trial. Ther Apher Dial 2023; 27: 361-369.

Kojima S, Nakama T, Suzuki T, et al. Clinical impact of a novel lipoprotein apheresis treatment on no-option chronic limb-threatening ischemia: Result from the REDUCTION VISCOSITY study. Ther Apher Dial 2023; 27: 960-967.

Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J 2022; 43: 3925-3946.

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.

Leebmann J, Roeseler E, Julius U, et al., Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. Circulation 2013; 128: 2567-2576.

Meyer A, Fiessler C., Stavroulakis K, et al. CRITISCH collaborators. Outcome of dialysis patients with critical limb ischemia after revascularization compared with patients with normal renal function. J Vasc Surg 2018; 68: 822-829.

Mills JL, Sr. Buerger's disease in the 21st century: diagnosis, clinical features, and therapy. Semin Vasc Surg 2003; 16: 179–189.

Norgren L, Weiss N, Nikol S, et al. PACE: randomized, controlled, multicentre, multinational, phase III study of PLX-PAD for critical limb ischaemia in patients unsuitable for revascularization: randomized clinical trial. Br J Surg. 2024; 31; 111(2):znad437. doi: 10.1093/bjs/znad437.

O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. Circulation 2022; 146:1109-1119.

Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). N Engl J Med 2000; 343: 864–869.

Olin JW, Shih A. Thromboangiitis obliterans (Buer ger's disease). Curr Opin Rheumatol 2006; 18: 18–24.

Poller WC, Berger A, Dreger H, et al. Lipoprotein apheresis in patients with peripheral artery disease and lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia: 2-year follow-up of a prospective single center study. Atheroscler Suppl 2017; 30: 174-179.

Powell JT, Brown LC, Forbes JF, et al., Final 12-year follow-up of surgery versus surveillance in the UK Small Aneurysm Trial. Br J Surg 2007; 94: 702-708.

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.

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376: 1713-1722.

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.

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 extracorporal LDL precipitation (HELP). Eur J Clin Invest 1989; 19: 30–37.

Shishebor ME, Powell RJ, Monteroe-Baker MF, et al. Transcatheter arterialization of deep veins in chronic limb threatening ischemia. N Engl J Med 2023; 388: 1171-1180.

Soga Y, Takahara M, Yamauchi Y, et al. TURNIP Investigators. Efficacy of Rheocarna, a novel apheresis device, in patients with no- or poor-option chronic limb-threatening ischemia. Circ J 2025; 89: 557-565.

Solignac J, Bataille S, Touzot M, et al. Rheopheresis for severe peripheral arterial disease in hemodialysis patients: A clinical series. J Clin Apher 2022; 37: 91-99.

Solignac J, Lacroix R, Arnaud L, et al. Rheopheresis performed in hemodialysis patients targets endothelium and has an acute anti-Inflammatory effect. J Clin Med 2023; 12: 105. doi: 10.3390/jcm12010105.

Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. Circulation 1996; 95: 76–82.

Ueda E, Ishiga K, Wakui H, et al. Lipoprotein apheresis alleviates treatment-resistant peripheral artery disease despite the normal range of atherogenic lipoproteins: The LETS-PAD study. J Atheroscler Thromb 2024; 31: 1370-1385.

Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021; 42: 3227-3337.

Weiss N. Lipid apheresis and rheopheresis for treatment of peripheral arterial disease. Atheroscler Suppl 2009; 10: 62–69.

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.

Weiss N, Julius U. Lipoprotein(a) apheresis in patients with peripheral arterial disease: rationale and clinical results. Clin Res Cardiol Suppl 2019; 14(Suppl 1): 39-44.

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 und Cholesterin werden als Lipoproteine transportiert, insbesondere very low density lipoproteins (VLDL), VLDL remnants, low density lipoproteins (LDL), high density lipoproteins (HDL), Chylomikronen, Chylomikronen remnants und Lipoprotein(a) (Lp(a)). Fettstoffwechselstörungen sind häufig und stellen neben der arteriellen Hypertonie, dem Diabetes mellitus, der chronischen Nierenkrankheit und dem Nikotinabusus einen wesentlichen Risikofaktor für das Auftreten von Atherosklerose bedingten kardiovaskulären Krankheiten (ASCVD, insbesondere zerebrovaskuläre Erkrankung, koronare Herzerkrankung, Atherosklerose der Aorta und der Mesenterialarterien und periphere arterielle Verschlußkrankheit) dar. Eine positive Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Ereignisse (erstgradig Verwandte: Männer vor dem 55. Lebensjahr, Frauen vor dem 60 Lebensjahr), männliches Geschlecht und zunehmendes Alter, stellen gleichfalls atherogene Risikofaktoren dar.

Bei sehr hohen Triglyzeriden (TG), insbesondere beim Familiären Chylomikronämie-Syndrom (FCS) kann sich eine akute und bei einem Teil der Patienten chronisch rezidivierende Pankreatitis entwickeln.

HDL-Cholesterin (HDL-C) ist bei hohen TG niedrig und kann als Marker für den Lebensstil hilfreich sein. Hohe Werte gelten nicht mehr als protektiv. Vielmehr ist die Funktionalität wichtig. Extrem hohe HDL-C-Konzentrationen gelten als proatherogen.

Auch im Hinblick auf die Indikationen für die TA lassen sich die Fettstoffwechselstörungen einfach einteilen in:

Hypercholesterinämie: Familiär (heterozygot oder homozygot) auf der Basis autosomal dominanter Mutationen im LDL-Rezeptorgen, im Proproteinkonvertase 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 Polymorphismus 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. 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, das durch eine genetische Untersuchung gesichert werden kann, bezeichnet.

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

Lp(a)-Hyperlipoproteinämie (Lp(a)-HLP): Über 90 % der Lp(a)-Konzentration sind auf die genetische Variabilität des LPA-Lokus zurückzuführen. Etwa 30–70 % der Variabilität werden durch den Kringle IV-Polymorphismus erklärt (Kronenberg et al. 2022).

Therapie

Die medikamentöse Therapie zur Senkung von LDL-Cholesterin (Mach et al. 2020, Parhofer et al. 2023, Mach et al. 2025) erfolgt klassischerweise nach dem Stufenschema beginnend mit einem Statin (bevorzugt einem hochpotenten Statin, also Atorvastatin oder Rosuvastatin). Die Dosis wird bis zur maximal zugelassenen Dosis gesteigert und wenn der Zielwert für LDL-Cholesterin darunter nicht erreicht ist, erfolgt die Kombination mit Ezetimib. Neuere Daten unterstreichen, daß bei bekannter ASCVD die sofortige Kombinationstherapie effektiver ist bezüglich des raschen Erreichens des Zielwertes sowie der Reduktion weiterer kardiovaskulärer Ereignisse (Mahajan et al. 2024). Insbesondere bei bekannter ASCVD kommen dann zusätzlich die neueren Präparate zum Einsatz, um den Zielwert für LDL-C von < 55 mg/dl (1,4 mmol/l) zu erreichen (Mach et al. 2020, Mach et al. 2025). Nach Schlaganfall oder transitorisch ischämischer Attacke empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hamann GF et al. 2022), LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) zu senken, was auf einer Studie basiert (Amarenco et al. 2020). Grundsätzlich soll die Therapie um Bempedoinsäure erweitert werden (G-BA Arzneimittelrichtlinie 2025). Abhängig vom Ansprechen kann die Therapie im nächsten Schritt um einen PCSK9-Inhibitor, wofür die Arzneimittelrichtlinie (G-BA Arzneimittelrichtlinie 2025) zu beachten ist, ergänzt werden. Bei homozygoter FH sind außerdem Lomitapid und Evinacumab zugelassen (siehe dort).

Das Ziel der Lipoproteinapherese (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 (Schettler et al. 2022).

Indikation für die Lipoproteinapherese-Therapie mit geregelter Erstattung in der gesetzlichen Krankenversicherung

Eine 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 ebenfalls 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. Selbstverständlich sollen 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. Eine zurückliegende oder in stabiler Remission befindliche Tumorerkrankung oder anderweitige schwere Erkrankung sind in diesem Kontext nicht als prognosebestimmend zu bewerten. Alle Aspekte müssen mit den Patienten besprochen werden, um gemeinsam die Entscheidung für oder gegen die LA zu treffen.

Jeder Patient, der für eine LA-Therapie vorgesehen ist, sollte umfassend kardiologisch und angiologisch (Halsgefäße, Beingefäße, Aorta; ggf. Mesenterialgefäße und Nierenarterien) und bei einer zerebrovaskulären Manifestation, z. B. nach Apoplex, auch neurologisch untersucht werden, um das Ausmaß der atherosklerotischen Veränderungen zu dokumentieren und um einen Ausgangsbefund für Verlaufsuntersuchungen zu haben. Auch die Abklärung, ob eine Atherosklerose ursächlich für den Schlaganfall war, ist wichtig, um die angepasste Therapie beginnen zu können (Hamann GF et al. 2022).

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, DLAR). Bei Verwendung von Dextransulfat- und Vollblut-Adsorptionssystemen muss wegen einer ausgeprägten Bradykininwirkung darauf geachtet werden, dass die Patienten nicht mit ACE-Hemmern (Kontraindikation) behandelt werden.

In Deutschland gibt es drei, als Regelleistung der gesetzlichen Krankenversicherung, anerkannte

Indikationen 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 Fassung vom 17.01.2006 zuletzt geändert am 20. März 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 03.06.2025 B3) am 3. Juni 2025 in Kraft getreten am 4. Juni 2025).

Zitat: „LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können nur durchgeführt werden bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder 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. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen. LDL-Apheresen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung können nur durchgeführt werden 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-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankungen).“

Die Formulierung mit „grundsätzlich“ ist juristisch als Prinzip zu verstehen. Die Therapie sollte allgemein über 12 Monate erfolgen, was aber keine Bedingung ist. Vielmehr sind Ausnahmen möglich und man hat Spielraum, je nach individuellem Verlauf, die Indikation für die LA-Therapie auch früher zu stellen.

Im ambulanten Bereich ist zur Einleitung einer LA-Therapie zunächst ein Antrag an die zuständige Apheresekommission der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigung (KV) zu stellen. Nach positiver Bewertung durch die Kommission ist zusätzlich die Zustimmung der zuständigen Krankenkasse in Form eines Leistungsbescheides einzuholen. Erst nach Vorliegen beider Genehmigungen darf mit der LA-Behandlung begonnen werden. Die Genehmigung ist meist auf ein Jahr befristet und die Verlängerung muss erneut beantragt werden.

Die Durchführung der LA unter stationären Bedingungen wird über das bundeseinheitliche Zusatzentgelt ZE61 vergütet und über den eigenen OPS-Kode 8-822 kodiert.

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 unter regelmäßiger LA-Therapie fortwährend zu verbessern (Schettler et al. 2022).

Wenn neue Therapeutika zur Senkung von LDL-C oder Lp(a) verfügbar werden, sollte deren Einsatz bei LA-Patienten geprüft werden. Bei ausreichend gutem individuellen Ansprechen, kann dann ggf. die LA-Frequenz reduziert oder die LA beendet werden.

LA bei Familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung

Eine homozygote Familiäre Hypercholesterinämie (hoFH) manifestiert sich bereits bei der Geburt. Sie ist mit einer Prävalenz von etwa 3–4:1.000.000 sehr selten (Cuchel et al. 2023, Nordestgaard et al. 2013, Santos et al. 2017). Die Konzentration des LDL-C im Blut liegt unbehandelt etwa bei 400–1.100 mg/dl (10–28 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 frühen 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 das Auftreten von atherosklerotischen Gefäßveränderungen stark verzögert werden können (Thompson GR 2015). Bei dieser Form der Fettstoffwechselstörung ist die Primärprävention indiziert, d. h. es sollte nach Diagnosestellung im Kindesalter mit der LA begonnen werden, sobald es technisch möglich ist. Grundsätzlich wird die LA mit der maximal möglichen lipidsenkenden Pharmakotherapie kombiniert. Parallel zur Basis-Therapie mit Statin und Ezetimib plus ggf. Bempedoinsäure kann der PCSK9-Inhibitor Evolocumab, der ab 10 Jahren zugelassen ist, eingesetzt werden (initial 420 mg alle 4 Wochen und je nach Ansprechen nach 12 Wochen 420 mg alle 2 Wochen). Evolocumab soll auch den Patienten angeboten werden, bei denen die LA schon durchgeführt wird, um das individuelle Ansprechen zu testen. Die Effektivität aller lipidsenkenden Medikamente hängt von der genetisch bedingten LDL-Rezeptoraktivität ab, weshalb das Ansprechen bei hoFH individuell gering oder gar nicht vorhanden sein kann. Je nach individuellem Effekt soll die Medikation intensiviert oder auch wieder beendet werden.

Durch die zusätzliche Verordnung des MTP-Inhibitors Lomitapid (D´Erasmo L et al. 2017), der LDL-C rezeptorunabhängig hochsignifikant senkt und aktuell für Erwachsene zugelassen ist, wird LDL-C deutlich weiter gesenkt. Evinacumab, ein monoklonaler Antikörper

gegen Angiopoietin-ähnliches Protein 3 (ANGPTL3) senkt LDL-Cholesterin ebenfalls rezeptorunabhängig um etwa 50 % (Raal et al. 2020) und ist ab 6 Monaten zugelassen. Beide Präparate sind in Europa zugelassen, in Deutschland aber nicht auf dem Markt, weshalb die Kostenübernahme und der Import bei der Krankenkasse beantragt werden muss.

Diese beiden Präparate ermöglichen bei einigen Patienten eine geringere LA-Frequenz oder sogar das Beenden oder Nicht-Beginnen der LA.

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation:	I
Empfehlungsgrad:	1A

LA bei schwerer Hypercholesterinämie

Die schwere Hypercholesterinämie ist eine der fundamentalen Ursachen für frühzeitige atherosklerotische Gefäßerkrankungen in verschiedenen Gefäßgebieten (vor allem Carotiden, Koronarien, Aorta, Abdominalgefäße, Beingefäße). Zu der Gruppe der schweren Formen der Hypercholesterinämie gehören einerseits Patienten mit z. B. einer ausgeprägten heterozygoten FH (heFH) oder einer ausgeprägten polygenen Hypercholesterinämie, 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, eine eingeschränkte lipidsenkende Effektivität der eingesetzten Medikamente oder eine eingeschränkte Medikamentenverträglichkeit sein.

Für die Lipidtherapie sollten maßgeblich die Leitlinien der European Society of Cardiology und European Atherosclerosis Society (ESC/EAS Mach et al. 2020, ESC Visseren et al. 2021, ESC/EAS Mach et al., 2025) beachtet werden.

Bei Patienten mit **heFH**, die zu den Hochrisikopatienten zählen, soll in der Primärprävention LDL-C auf < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) und um mindestens 50 % gesenkt werden, wenn kein weiterer Risikofaktor vorliegt. Patienten mit heFH, die einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor haben oder bei denen eine atherosklerotische Folgekrankheit bekannt ist, soll LDL-C auf < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) und mindestens um 50 % gesenkt werden. Tritt innerhalb der nachfolgenden 2 Jahre ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis auf, obwohl die maximal mögliche lipidsenkende Pharmakotherapie erfolgt war, sollte LDL-C auf < 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) gesenkt werden (Mach et al. 2020, Visseren et al. 2022). Die Diagnosestellung der heFH sollte im Kindesalter erfolgen, damit die Therapie frühzeitig begonnen werden kann.

Bei der **familiären Dysbetalipoproteinämie Typ III** (FDB) 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 Basistherapie zur Senkung von LDL-C umfasst ein hochpotentes Statin und Ezetimib. Eine geringe weitere Senkung ist mit einem Anionenaustauscher-Harz zu erreichen. Als nächster Therapieschritt kommt der Einsatz der Bempedoinsäure (Nissen et al. 2023) in Betracht. Wenn eine stärkere weitere Senkung erforderlich ist, kann zusätzlich ein PCSK9-Inhibitor (Alirocumab oder Evolocumab) eingesetzt werden. Alternativ zu diesen Präparaten kann auch Inclisiran (small interfering RNA, siRNA) eingesetzt werden (Ray et al. 2023). Für dieses Präparat lag bei Aktualisierung des Apheresestandards allerdings noch keine Endpunktstudie vor. Die Effektivität der PCSK9-fokussierten medikamentösen Therapie ist von der LDL-Rezeptoraktivität abhängig und muss im Einzelfall dokumentiert werden. Ein PCSK9-Inhibitor soll auch den Patienten angeboten werden, bei denen die LA schon durchgeführt wird. Bei Patienten, bei denen LDL-C durch einen PCSK9-Inhibitor sehr gut abgesenkt wird, sollte das LA-Therapieregime angepasst werden. Oft gelingt auch eine Reduktion der LA-Frequenz. Die Beendigung der LA ist in einigen Fällen realistisch. 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. Zur Bewertung der geforderten „nicht ausreichenden Senkung“ von LDL-C sind für Deutschland die Zielwerte der ESC/EAS zu beachten, wofür der Wert vor der LA zugrunde gelegt wird.

Außerdem wird im G-BA-Beschluss gefordert, dass die diätetische und maximale medikamentöse Therapie über mindestens ein Jahr erfolgt sein soll, bevor die LA beantragt werden kann. Diese Forderung ist medizinisch nicht nachvollziehbar, 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 LA bei Hypercholesterinämie dürfen ausschließlich Verfahren angewandt werden, die eine akute Absenkung des jeweiligen LDL-C-Ausgangswertes um mindestens 60 % je Therapiesitzung bei höchstens 6 Stunden Dauer erreichen. Das bedeutet, dass dies für das eingesetzte Verfahren grundsätzlich nachgewiesen 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 mindestens einmal im Quartal sinnvoll, um die Effektivität zu bestätigen bzw. die Therapie anzupassen 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 ggf. dem anzustrebenden mittleren LDL-C-Zielwert anzupassen.

Auch unter regelmäßiger LA-Behandlung ist vom Patienten eine hohe Adhärenz im Hinblick auf den Lebensstil (Nicht-Rauchen, Ernährung, Sport) und Medikamenteneinnahme zu fordern. Prinzipiell wird die 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 im Verlauf der LA gezeigt (DLAR 2022; Kroon et al. 1996; Mabuchi et al. 1998; Heigl et al. 2015). Allerdings gibt es keine kontrollierte randomisierte prospektive Endpunktstudie, die den Effekt der LA belegt.

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation:	II
Empfehlungsgrad:	1A

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; Tselmin et al. 2015, Tsimikas et al. 2018, Kronenberg et al. 2022). 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. Es gibt keinen Grenzwert, das Risiko steigt linear an: je höher die Lp(a)-Konzentration ist, desto höher ist das Risiko.

Die Konzentration von Lp(a) ist überwiegend genetisch determiniert und kann z. B. in der Postmenopause, bei chronischer Nierenkrankheit (verminderte Clearance) oder durch eine Peritonealdialyse ansteigen. Erhebliche Anstiege können auch bei großen Proteinurien gesehen werden, bedingt durch die Stimulation der hepatischen Lipoproteinsynthese. Lp(a) ist nicht durch den Lebensstil, also Ernährung und Bewegung, beeinflussbar. PCSK9-Inhibitoren (Alirocumab, Evolocumab, Inclisiran) können den Lp(a)-Spiegel bei einem Teil der Patienten um bis zu ca. 30 % absenken. Eine Zulassung zur Senkung von Lp(a) liegt nicht vor. Mit dem neuen Antisense Oligonukleotid Pelacarsen ist erstmals eine spezifische Senkung von Apolipoprotein(a) (apo(a)) möglich. Die Phase 1 und Phase 2 Studien zeigten signifikante Absenkungsraten von Lp(a) bei guter Verträglichkeit (Tsimikas et al. 2020). In der seit 2020 laufenden Phase 3 Studie Lp(a)HORIZON (voraussichtliches Ende 2026) wird untersucht, ob dies auch zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt. Weitere Präparate sind in Entwicklung.

Die LA ist aktuell die einzige verfügbare und offiziell zugelassene Interventionsmöglichkeit bei Patienten mit Lp(a)-HLP und progredienter Gefäßerkrankung. Therapeutisch besteht in Bezug auf die Beeinflussung der Lp(a)-Konzentration eine ultima ratio Situation nach der Optimierung aller anderen kardiovaskulären Risikofaktoren. Der G-BA hat im Jahre 2008 drei 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 unterschiedlich großer Isoformen des Lp(a) nicht möglich (Schettler et al. 2015). Einige Apherese-Kommissionen fordern die Angabe in mg/dl, wie in der Richtlinie formuliert, und benutzen Umrechnungsfaktoren. Diese Umrechnung von nmol/l in mg/dl und umgekehrt ist wissenschaftlich nicht korrekt und damit abzulehnen (Kronenberg et al. 2022).

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. Zur Bewertung sollen bildgebende und klinische Befunde herangezogen werden. Die LA-Therapie bei Erhöhung von Lp(a) ist nach der Richtlinie erst bei einem Progress in der Sekundärprävention zugelassen. Wenn allerdings zum Zeitpunkt der Erstvorstellung des Patienten bereits ein fortgeschrittenes Stadium der atherosklerotischen Erkrankung vorliegt, deren Progress vital gefährdend sein kann, sollte nicht auf die Progredienz gewartet werden und dies bei der Antragstellung dargelegt werden.

3. LDL-C ist im Normbereich

Vom G-BA wurde im Kontext der Indikationsstellung der LA bei Lp(a)-HLP der in der Literatur bisher nicht etablierte Begriff der „isolierten Erhöhung von Lp(a)“ eingeführt und mit der folgenden weiteren Erläuterung versehen (G-BA 2008): „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 Hyperlipoproteinämien ansonsten erfolgreich therapiert wurden.“ Die hinsichtlich des LDL-C verwendeten Formulierungen des G-BA „Normbereich“ und „erfolgreich therapiert“ werden nicht explizit definiert. Der gemessene Wert von LDL-C beinhaltet auch den Cholesterin-Anteil von Lp(a), daher kann hierbei nicht wie bei der schweren Hypercholesterinämie auf den risikoadjustierten Zielwert abgehoben werden. Stattdessen wird hier die Maßgabe von < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) LDL-C zur Festlegung einer isolierten Lp(a)-Erhöhung empfohlen.

Studienlage

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. Bei 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, DLAR 2022).

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 betragen, 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. In Einzelfällen können auch längere oder kürzere Intervalle sinnvoll sein.

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation:	II
Empfehlungsgrad:	1B

Familiäre Hypercholesterinämien im Kindes- und Jugendalter

Siehe Pädiatrie-Kapitel

Schwere Hypertriglyzeridämie, Chylomikronämie-Syndrom

Die Basistherapie zur Senkung der Triglyzeride, TG-reicher Lipoproteine (VLDL oder Chylomikronen) ist die strenge und lebenslange Anpassung des Lebensstils (Essen, Getränke und Sport). Je ausgeprägter die Hypertriglyzeridämie (HTG) ist, desto umfassender muss die Ernährungstherapie mit wiederholten Ernährungsberatungen sein. Lebensmittel, die reich an mittelkettigen Fettsäuren (MCT-Fette; spezielle Öle etc. sind verordnungsfähig) sind, und hochdosierte Omega 3-Fettsäuren senken die Chylomikronen. Fibrate (vor allem Fenofibrat und Bezafibrat) können bei sehr hohen TG-Werten zusätzlich zum Einsatz kommen. Chylomikronen werden darunter allerdings kaum gesenkt. Bei genetisch gesichertem Familiären Chylomikronämiesyndrom (FCS) steht mit Volanesorsen ein spezifischer Wirkstoff zur Verfügung, der unter engmaschigen Kontrollen der Triglyzeride und der Thrombozyten subkutan appliziert wird (Witztum et al. 2019).

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 kann ein möglichst früh durchzuführender Plasmaaustausch diskutiert werden (Ewald und Klör 2012; Kassner et al. 2017). Randomisierte Studien fehlen, weshalb die Indikationsstellung sehr streng erfolgen sollte. Die Behandlung wird stationär durchgeführt und abgerechnet (OPS Codes für therapeutische Plasmapherese (8-820) oder DFPP (8-826)). Obwohl die Patienten in der Regel seit ihrer Kindheit deutlich erhöhte Triglyzerid-Werte aufweisen, entwickeln sie keine frühzeitige Atherosklerose, da diese Lipidpartikel zu groß für eine Permeation in den Subendothelialraum der Arterien sind (Kassner et al. 2017). Dagegen sind die Apolipoprotein B tragenden triglyzeridreichen Lipoproteinpartikel und deren Remnants auch ein bestimmender Faktor des atherogenen Risikos.

Alle LA-Methoden reduzieren akut auch die Triglyzerid-Konzentrationen um bis zu 50 % (Chang et al. 2016, 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 Plasmaaustausch-Behandlung ohne Sekundär-Kreislauf durchzuführen. In extremen Fällen muss, statt der Membran-Plasmaseparation eine zentrifugale Plasmaseparation, eingesetzt werden. Der Einsatz des Plasmaaustausches oder der LA ist in Einzelfällen, vor allem bei kompliziertem Verlauf, eine kurzzeitige Therapie, um die lebensbedrohliche akute Pankreatitis zu therapieren. Der Einsatz sollte dann möglichst frühzeitig erfolgen. Bei den sehr seltenen Patienten mit häufig rezidivierenden Pankreatitiden kann die chronische TA, in Form des PA oder mit LA-Verfahren, evaluiert werden (Grupp et al. 2020). Die Kostenerstattung hierfür muss jeweils individuell geklärt werden.

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)

Schwere HTG und akute Pankreatitis	
Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	1C
Prävention eines Rezidivs einer akuten Pankreatitis bei HTG	
Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	2C

Literatur

Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. N Engl J Med 2020 Vol. 382 Issue 1 Pages 9. doi: 10.1056/NEJMoa1910355

Carrillo IG, Demelo-Rodriguez P, Ferrero M, et al. Double filtration plasmapheresis in the treatment of pancreatitis due to severe hypertriglyceridemia. Journal of Clinical Lipidology 2015. 698-702. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.07.004.

Chang CT, Tsai TY, Liao HY, et al. Double Filtration Plasma Apheresis Shortens Hospital Admission Duration of Patients With Severe Hypertriglyceridemia-Associated Acute Pancreatitis. Pancreas 2016 Vol. 45 Issue 4 Pages 606-12. doi: 10.1097/MPA.0000000000000507.

Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTT). 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 2015. 385: 1397-1405. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4.

Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, 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 ninth Special Issue. J Clin Apher 2023;38:77-278.

Cuchel M, Raal F, Hegele R et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J 2023 Vol. 44 Issue 25 Pages 2277-2291. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197.

D'Erasmo L, Cefalu AB, Noto D, et al. Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. Adv Ther 2017 Vol. 34 Issue 5 Pages 1200-1210. doi: 10.1007/s12325-017-0531-x

Dittrich-Riediger J, Schatz U, Hohenstein B, et al. Adverse events of lipoprotein apheresis and immunoadsorption at the Apheresis Center at the University Hospital Dresden. Atheroscler.Suppl. 2015; 18:45-52. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.007.: 45-52.

DLAR (Deutsches Lipoproteinapherese-Register). Jahresbericht 2021 vorgelegt vom Wissenschaftlichen Beirat des Registers im Dezember 2022.

Ewald N and Kloer HU. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. Clin Res Cardiol Suppl 2012; 7: 31–35. doi: 10.1007/s11789-012-0042-x.

G-BA Fassung vom 22.01.2009 zuletzt geändert am 15. Mai 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2025 B3) in Kraft getreten am 27. Juni 2025. Arzneimittel-Richtlinie – Gemeinsamer Bundesausschuss

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.

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.

Gemeinsamer Bundesausschuß. Startseite/Beschlüsse/Arzneimittel/Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse (Anlage III/ Arzneimittel-Richtlinie/Anlage III. https://www.g-ba.de/beschluesse/2600/ Zugriff 08.08.2023.

Grupp C, Beckermann J, Köster E, et al. Relapsing and progressive complications of severe hypertriglyceridemia: effective lon-term treatment with double-filtration plasmapheresis. Blood Purif 2020;49:457-467. doi: 10.1159/000506506.

Hamann GF, Sander D, Grau A et al. S2k-Leitlinie: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (TIA) – Teil 1 und Teil 2. DGNeurologie 2022; 5, 369–380. https://doi.org/10.1007/s42451-022-00461-8.

Heigl F and Hettich R 2012. Lipidapherese-Standard für Apherese-Kompetenzzentren. Eine aktualisierte Synthese und Ergänzung bereits vorhandener Standards. Eigenverlag B. Braun Avitum AG.

Heigl F, Hettich R, Eder B, et al. Lipoprotein apheresis standard for apheresis competence centers – an updated synthesis and amendment to pre-existing standards. Atheroscler.Suppl 2013 14(1): 57-65. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2012.10.002.

Heigl F., Hettich R., Lotz N., et al. 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. 2015; Suppl. 18:154-62. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.013.: 154-162.

Heigl F, Hettich R, Lotz N, et al. Clinical benefit of long-term lipoprotein apheresis in patients with severe hypercholesterolemia or Lp(a)-hyperlipoproteinemia with progressive cardiovascular disease. Clin Res Cardiol 2015; Suppl 10:8-13. doi: 10.1007/s11789-015-0071-3.

Jaeger B. R., Richter Y., Nagel D., et al. 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. 2009; 6(3): 229-239. doi:10.1038/ncpcardio1456.

Julius U., Fischer S., Schatz U., et al. Lipoprotein apheresis: an update. Clin.Lipidol. 2013; 8(6): 693-705. doi: org/10.2217/clp.13.68.

Kassner U, Dippel M, Steinhagen-Thiessen E. Schwere Hypertriglyzeridämie – Diagnostik und neue Therapieprinzipien. Internist 2017; 58: 866-876. doi: 10.1007/s00108-017-0234-z.

Kassner U., Schlabs T., Rosada A., et al. Lipoprotein(a) – An independent causal risk factor for cardiovascular disease and current therapeutic options. Atheroscler. Suppl. 2015; 18:263-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.039.: 263-267.

Kawashiri MA, Nohara A, Higashikata T, et al 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.

Klingel R, Heibges A, Fassbender C, and Pro(a)LiFe-Study Group. Prevention of cardiovascular complications in patients with Lp(a)-hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular diseaseby long-term lipoprotein apheresis according to German national guidelines. Clin Res Cardiol Suppl 2017; 12: 38–43. doi: 10.1007/s11789-017-0082-3.

Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J 2022;43:3925-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361.

Kroon A. A., Aengevaeren W. R., van der Werf T., et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. Circulation 1996; 93(10): 1826-1835. doi: 10.1161/01.cir.93.10.1826.

Leebmann J., Roeseler E., Julius U., et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. Circulation 2013; 128(24): 2567-2576. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002432.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2025:ehaf190. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190.

Mabuchi H., Koizumi J., Shimizu M., et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. Am. J.Cardiol. 1998; 82(12): 1489-1495. doi:S0002914998006924.

Mahajan K, Nagendra L, Dhall A, Dutta D. Impact of early initiation of ezetimibe in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2024 Feb 8:S0953-6205(24)00049-9. doi: 10.1016/j.ejim.2024.02.004.

Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. Eur Heart J. 2016; doi: 10.1093/eurheartj/ehw388.

Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. New Engl J Med 2023; 388:1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.

Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for cli-

nicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013; 34: 3478-3490. doi: 10.1093/eurheartj/eht273.

Parhofer KG Herausgeber. Dyslipoproteinämien – Strategien zu Diagnostik und Therapie. Uni-MedVerlag AG 2023. ISBN 978-3-8374-1638-1.

Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 383:711-20. doi: 10.1056/NEJMoa2004215.

Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. Eur Heart J 2023; 44:129-138. doi: 10.1093/eurheartj/ehac594.

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. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307983.

Santos RD, Gidding SS, Hegele RA et al. 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 2016; 4: 850-61. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30041-9.

Schettler VJJ, Schettler E, Ther Apher Dial. 2022; 26 Suppl 1:35-40. doi: 10.1111/1744-9987.13857.

Schettler VJJ, Roeseler E, Thode C, et al. Differenzierung der Indikation zur Lipoproteinapherese bei erhöhtem Lp(a) durch unterschiedliche Messmethoden. Cardiovasc 2015; 15: 41-3. doi:10.1007/s15027-015-0637-5.

Schettler VJJ, Peter C, Zimmermann T, et al. The German lipoprotein apheresis registry – summary of the ninth annual report. Ther Apher Dial. 2022; 26(Suppl. 1):81–88. doi: 10.1111/1744-9987.13780.

Sjouke B, Meeike Kusters D, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype–phenotype relationship, and clinical outcome. Eur Heart J 2015; 36: 560-565. doi: 10.1093/eurheartj/ehu058.

Stefanutti, C. and Julius, U. Treatment of primary hypertriglyceridemia states – General approach and the role of extracorporeal methods. Atheroscler.Suppl. 2015; 18:85-94. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.017.: 85-94.

Thompson, G. R. 2015. Managing homozygous familial hypercholesterolaemia from cradle to grave. Atheroscler. Suppl. 2015; 18:16-20. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.002.: 16-20.

Tselmin S., Muller, G., Gelgaft E., et al. An elevated lipoprotein(a) plasma level as a cardiovascular risk factor. Atheroscler.Suppl. 2015; 18:257-62. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.038.: 257-262. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.038.

Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, 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. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.038.

Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. N Engl J Med 2020; 382:244-55. doi: 10.1056/NEJMoa1905239.

Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021; Vol. 42 Issue 34, 3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 2015; 36: 2425-2437. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv157.

Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. N Engl J Med 2019; 381:531-42. Doi: 10.1056/NEJMoa1715944.

Refsum Syndrom (Phytansäure-Speicherkrankheit)

Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Das Refsum Syndrom, erstmals 1946 von dem norwegischen Neurologen Sigvald Refsum beschrieben, ist eine sehr seltene autosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Fettstoffwechsels. In Deutschland gibt es schätzungsweise nur 100 Patienten. Durch einen Mangel des Enzyms Phytanoyl-CoA-Hydrolase kann die ausschließlich mit der Nahrung aufgenommene, gesättigte Fettsäure Phytansäure nicht abgebaut werden. Sie reichert sich im Plasma, in Geweben und Organen an und wirkt dort neurotoxisch. Die Folgen sind fortschreitende, teils schwere Schädigungen der Sinnesorgane, der Nerven und der inneren Organe. Charakteristische Symptome sind Veränderungen der Netzhaut (Retinitis pigmentosa) mit Nachtblindheit und fortschreitenden Gesichtsfeldeinschränkungen, eine sich entwickelnde Taubheit, Geruchs- und Geschmacksstörungen (Anosmie), motorische und sensible Störungen in den Extremitäten (periphere Polyneuropathie) sowie Störungen der Bewegungskoordination (zerebelläre Ataxie). Weitere Symptome sind unter anderem schuppige Hautveränderungen (Ichthyose), Veränderungen des Skeletts der Extremitäten, insbesondere der Finger und Zehen (epiphysäre Dysplasie) (Kumar 2024; Rüther, 2005). Patienten mit kardialer Beteiligung können unter Rhythmus- und Leitungsstörungen leiden, die sich bis zum Herzversagen oder zur Notwendigkeit einer Herztransplantation entwickeln können. Das Refsum Syndrom verläuft prinzipiell chronisch progredient. Die Diagnose wird häufig erst 10–20 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome gestellt, wenn bereits irreversible Schäden vorliegen. Die internationale gemeinnützige Organisation Global DARE Foundation engagiert sich dafür, das Bewusstsein für diese Krankheit zu stärken (GlobalDARE).

Therapieleitlinie und Rationale für den Einsatz der TA

Eine medikamentöse Therapie steht nicht zur Verfügung. Eine phytansäurearme Diät mit einer Begrenzung der Phytansäurezufuhr auf maximal 10 mg täglich ist die wichtigste therapeutische Maßnahme (Kumar 2024). Die Phytansäure ist vor allem in Milchprodukten und Fleisch von Wiederkäuern aber auch in fetthaltigem Fisch und Meeresfrüchten enthalten. Eine diätetische Behandlung allein kann helfen den Phytansäurespiegel zu kontrollieren und zur Rückbildung von Neuropathie und Ichthyose führen. Insbesondere bei einem sehr hohen Phytansäurespiegel reicht die Diät jedoch nicht immer aus, akute Krankheitsschübe zu beherrschen und die Progression der Erkrankung zu verhindern. Daneben stellt die Balance zwischen ausreichender Ernährung und diätetischer Beschränkung häufig ein großes Problem dar. Ein Gewichtsverlust kann Phytansäure aus dem Fettgewebe ins Plasma mobilisieren und zu einer klinischen Verschlechterung führen. Während der Schwangerschaft müssen die Phytansäurespiegel engmaschig überwacht werden, da es im dritten Trimester zu einem Anstieg und damit zu einer Verschlechterung der Symptome kommen kann (Dubot et al. 2019). Die extrakorporale Elimination der Phytansäure mit Plasmaaustausch (PA) und Lipoproteinapherese (LA) kommt für diätrefraktäre Patienten in Betracht, gemäß der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zu Leukodystrophien und hereditären Leukenzephalopathien im Erwachsenenalter (Schöls et al. 2022).

Indikation für die TA

Der normale Phytansäurespiegel im menschlichen Plasma liegt bei < 11 µmol/l(< 5 mg/l). Symptomatische Konzentrationen reichen von 700–8.000 µmol/l (200–2.500 mg/l). Mit Plasmaaustausch kann der Phytansäurespiegel bei akuten Schüben oder Verschlechterung der Erkrankung rasch gesenkt werden. Die klinische Verbesserung (Neuropathie und cerebelläre Ataxie) korreliert mit der Reduktion des Phytansäurespiegels (Gibberd 1993; Harari et al. 1991; Hungerbühler et al. 1985). Da die Phytansäure im Plasma an Lipoproteine – insbesondere die VLDL- und LDL-Fraktionen – gebunden ist, ist eine effektive Entfernung auch mit LA möglich, ohne die Notwendigkeit der Substitution und mit geringerem IgG-Verlust (Wierzbicki et al. 1999). Fallserien berichten über erfolgreiche Therapien insbesondere mit Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP) (Gutsche et al. 1996, Kohlschütter et al. 2011; Straube et al. 2003; Zolotov et al. 2012). In einer Fallserie wurden Patienten über bis zu 13 Jahre mit wöchentlicher bis zweiwöchentlicher LA behandelt, was zu einer Senkung der Phytansäurespiegel, Verbesserung der Nervenleitfähigkeit und Stabilisierung des Sehvermögens führte (Zolotov et al., 2012).

Eingesetzte Verfahren der TA und Therapieschema

Das eingesetzte Therapieschema variiert individuell. Ein typischer Behandlungszyklus besteht aus 1–2 PA oder LA pro Woche über mehrere Wochen oder Monate. Bei chronischer LA werden Behandlungen wöchentlich bis zweiwöchentlich durchgeführt (Connelly-Smith et al. 2023).

Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlung von akuten Krankheitsschüben mit therapeutischer Apherese findet unter stationären Bedingungen statt. Die Vergütung erfolgt dann über das bundeseinheitlich bepreiste Zusatzentgelt ZE36 für PA (OPS-Kode 8-820) und DFPP (OPS-Kode 8-826). Die Kostenerstattung für eine chronische ambulante Therapie mit Apherese ist sehr schweren diätrefraktären Verlaufsformen vorbehalten und muss in Form eines individuellen Antrages bei der Krankenkasse des Patienten beantragt werden.

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation:	II
Empfehlungsgrad:	2C

Literatur

Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, 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 Ninth Special Issue J Clin Apheresis 2023;38:77-278.

Dubot P, Astudillo L, Touati G, et al. Pregnancy outcome in Refsum disease: affected fetuses and children born to an affected mother. JIMD Reports 2019;46:11-15.

Gibberd FB: Plasma exchange for Refsum's disease. Transfus Sci 14: 23-26, 1993.

GlobalDare Foundation: https://www.defeatadultrefsumeverywhere.org/

Gutsche HU, Siegmund JB, Hoppmann I. Lipapheresis: an immunoglobulin-sparing treatment for Refsum's disease. Acta Neurol Scand 1996;94:190-193.

Harari D, Gibberd FB, Dick JP, et al. Plasma exchange in the treatment of Refsum's disease (heredopathia atactica polyneuritiformis). J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54:614-617.

Hungerbuhler JP, Meier C, Rousselle L et al. Refsum's disease: management by diet and plasmapheresis. Eur Neurol 1985;24:153-159.

Kohlschütter A, Santer R, Lukacs Z et al. A child with night blindness: preventing serious symptoms of Refsums Disease. J Chilf Neurol DOI 10.177/0883073811424799, 2011

Krause R, Voigt HW, Bennhold I, Köhler W, Hertel G, Hunneman HD: Kaskadenfiltration bei M. Refsum. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 21: 399, 1992.
Kumar R, De Jesus O. Refsum disease. StatPearls (Internet) Publishing; last update April 20, 2024.
Lou JS, Snyder R, Griggs RC. Refsum's disease: long term treatment preserves sensory nerve action potentials and motor function. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:671-672.
Rüther K. Das adulte Refsum Syndrom. Der Ophthalmologe 8:772-777, 2005
Schöls L. et al., Leukodystrophien und hereditäre Leukenzephalopathien im Erwachsenenalter, S1-Leitlinie, 2022, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 27.05.2025)
Siegmund JB, Meier H, Hoppmann I, et al. Cascade filtration in Refsum's disease. Nephrol Dial Transplant 1995;10:117-119.
Straube R, Gackler D, Thiele A, et al. Membrane differential filtration is safe and effective for the long-term treatment of Refsum syndrome – an update of treatment modalities and pathophysiological cognition. Transfus Apher Sci 2003;29:85-91.
Taylor R, Jankelowitz S, Young A et al. Reversible vestibular neuropathy in adult Refsum disease. Neurology 2018; 90:890-892
Weinstein R. Phytanic acid storage disease (Refsum's disease): clinical characteristics, pathophysiology and the role of therapeutic apheresis in its management. J Clin Apher 1999;14:181-184.
Wierzbicki AS, Sankaralingam A, Lumb PJ, et al. Transport of phytanic acid on lipoproteins in Refsum disease. J Inher Metab Dis 1999;22:29-36.
Zolotov D, Wagner S, Kalb K, et al. Long-term strategies for treatment of Refsum's disease using therapeutic apheresis. J Clin Apher 2012;27:99-105.

Kardiologie

Die Behandlung der Fettstoffwechselstörungen bei kardiovaskulären Krankheiten inklusive koronarer Herzkrankheit (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 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 (AAK) als häufigste Ursache diskutiert. Die idiopathische DCM ist eine Ausschlussdiagnose und trifft nur für wenige Fälle zu [Maron et al. 2006; Mobini, Maschke, and Waagstein 2004]. 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 medikamentö-sen Behandlung der Herzinsuffizienz [McMurray 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 (IVIG) wird allerdings noch nicht einheitlich bewertet und

muss erst in größeren randomisierten Studien unter Beweis gestellt werden [Felix, Beug, and Dorr 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 Herzmuskelschä-den können zu einer Freisetzung von intrazellulären Proteinen führen, die als Antigene fungieren und das Immunsystem zur AAK-Produktion stimulieren [Caforio et al. 2013]. So wurden bei Patienten mit DCM vielfach AAK gegen verschiedene kardiale Epitope wie mitochondriale Proteine, Myosin, ß1-adrenerge Rezeptoren, Muskarinrezeptoren und sarkolemmale Na-K-ATPase nachgewiesen. Da eindeutig positive Korrelationen zwischen der Prävalenz derartiger negativ inotrop wirksamer AAK und dem Ausmaß der kardialen Funktionseinschränkung gezeigt werden konnten, bietet sich die AAK-Elimination mittels Immunadsorption (IA) als therapeutische Option an [Felix, Beug, and Dorr 2015; Felix et al. 2002; Staudt et al. 2004]. Insbesondere der Entfernung von pathomechanistisch wichtigen AAK der IgG-3-Subklasse scheint eine herausragende Bedeutung zuzukommen [Staudt 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 AAK-Produktion erfolgte. Bereits in einer 1997 publizierten Pilotstudie konnte eine signifikante Verbesserung kardialer Funktionsparameter durch IA-Behandlung nachgewiesen werden [Dorffel 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 Auswurffraktion um mehr als 30 % sowie eine signifikante klinische Verbesserung nach mehreren therapeutischen Sitzungen in monatlichen Intervallen nachgewiesen werden [Felix et al. 2000]. Parallel zu den klinischen Erfolgen wurden in Myokardbiopsien und im Patientenblut persistierende Reduktionen von inflammatorischen Markern und negativ inotropen kardialen AAK, insbesondere der IgG-3-Subklasse sowie Veränderungen der zellulären und humoralen Immunantwort nachgewiesen [Felix et al. 2002; Staudt et al. 2004; Staudt et al. 2002; Staudt et al. 2001; Bulut et al. 2010]. Alle aktuell verfügbaren Daten, die mit Hilfe verschiedener IA-Säulen erhoben wurden, signalisieren unabhängig vom Therapieprotokoll signifikante Verbesserungen von kardiologischen 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 et al. 2010; Bulut 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 et al. 2006; Dandel et al. 2012; Hessel et al. 2004; Knebel 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 AAK im Plasma in Kombination mit bestimmten myokardialen Genexpressionsmustern ein hoher prädiktiver Wert zuzukommen [Ameling et al. 2013]. Insgesamt lässt die derzeitige Studienlage den Schluss zu, dass die IA ein erfolgversprechender neuer Therapieansatz bei schwerer DCM mit Nachweis von AAK gegen ß1-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 and Staudt 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 AAK 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 Plasmavolumen (7,5 bis 10 l) 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 von über 80 %. Nach Abschluss der letzten IA erhält der Patient eine Substitution mit humanem polyklonalen IgG (0,5 g/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 regenierierbaren Adsorber (OPS 8-821.44) und Behandlungen mit regenerierbaren Adsorbersystemen unterschieden (OPS 8-821.41, .42, .43), siehe Kapitel Kostenerstattung der Therapeutischen Apherese.

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	1B

Literatur

Ameling SLR, Herda E, Hammer L, et al. Myocardial gene expression profiles and cardiodepressant autoantibodies predict response of patients with dilated cardiomyopathy to immunoadsorption therapy', Eur Heart J 2013, 34: 666-75.

Bulut DM, Scheeler LM, Niedballa T, et al. Effects of immunoadsorption on endothelial function, circulating endothelial progenitor cells and circulating microparticles in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy', Clin Res Cardiol 2011, 100: 603-10.

Bulut DM, Scheeler M, Wichmann T, et al. Effect of protein A immunoadsorption on T cell activation in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy', Clin Res Cardiol 2010, 99: 633-8.

Caforio, ALS, Pankuweit E, Arbustini C, et al. Current state of knowledge on aetiology, 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, 48a-48d.

Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, 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 ninth Special Issue. J Clin Apher 2023;38:77-278.

Dandel M, Wallukat G, Englert A, et al. Long-term benefits of immunoadsorption in beta(1)-adrenoceptor autoantibody-positive transplant candidates with dilated cardiomyopathy', Eur J Heart Fail 2012, 14: 1374-88.

Dorffel WV, Felix SB, Wallukat G, et al. Short-term hemodynamic effects of immunoadsorption in dilated cardiomyopathy', Circulation 1997, 95: 1994-7.

Felix SB, Beug D, Dorr M. Immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy', Expert Rev Cardiovasc Ther 2015, 13: 145-52.

Felix SB, Staudt A, Dorffel WV, et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study', J Am Coll Cardiol 2000, 35: 1590-8.

Felix SB, Staudt A, Landsberger M, et al. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption', J Am Coll Cardiol 2002, 39: 646-52.

Felix SB, Staudt A. Multicentre, randomized, double-blind, prospective investigation on the effects of immunoadsorption on cardiac function in patients with dilated cardiomyo-pathy.', http://clinicaltrials.gov/show/NCT00558584.

Herda LR, Trimpert C, Nauke U, et al. Effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin G substitution on cardiopulmonary exercise capacity in patients with dilated cardiomyopathy', Am Heart J 2010, 159: 809-16.

Hessel FP, Wegner C, Muller J, et al. Economic evaluation and survival analysis of immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy', Eur J Health Econ 2004, 5: 58-63.

Knebel F, Bohm M, Staudt A, et al. Reduction of morbidity by immunoadsorption therapy in patients with dilated cardiomyopathy', Int J Cardiol 2004, 97: 517-20.

Maisch B, Funcker R, Alter I, et al. 2002. ‚[Dilated cardiomyopathy and myocarditis. Current diagnostic requirements and therapeutic possibilities]', Internist (Berl) 2002, 43 Suppl 1: S45-6, S49-65.

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.

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 J Heart Fail 2012, 14: 803-69.

Mobini R, Maschke H, Waagstein F. New insights into the pathogenesis of dilated cardiomyopathy: possible underlying autoimmune mechanisms and therapy', Autoimmun Rev 2004, 3: 277-84.

Staudt A, Bohm 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.
Staudt A, Hummel A, Ruppert J, et al. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy: 6-month results from a randomized study', Am Heart J 2006, 152: 712 e1-6.
Staudt A, Schaper F, Stangl V, et al. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoadsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution', Circulation 2001, 103: 2681-6.
Staudt A, Staudt Y, Dorr 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.

Akuter Myokardinfarkt

Beschreibung des Krankheitsbildes

Der akute Myokardinfarkt (AMI) ist ein lebensbedrohliches Ereignis, bei dem es infolge des verminderten Blutflusses in einer oder mehreren Koronararterien zu Schäden des Myokards aufgrund von Sauerstoffmangel im Gewebe kommt. Die häufigste Ursache dafür sind atherosklerotische Gefäßveränderungen. Atheromatöse Plaques verengen das Gefäßlumen. Oberflächliche Schäden an diesen Plaques können zur akuten Plaqueruptur mit konsekutiver Thrombozytenaktivierung und Thrombenbildung führen, wodurch die Durchblutung im jeweiligen Gefäßabschnitt zum Erliegen gebracht wird.

Über 250.000 Menschen erleiden in Deutschland jährlich einen AMI. Insgesamt 44.529 Menschen verstarben im Jahr 2020 nach dem Ereignis [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/11/PD21_505_23211.html). Der AMI ist eine der häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrieländern. Die Mortalität infolge eines AMI ist in Deutschland seit etwa 25 Jahren rückläufig, in den letzten Jahren wurde jedoch ein Plateau erreicht [Szummer et al. 2017].

Risikofaktoren für die Entstehung des AMI sind u. a. Geschlecht, Alter, Familiengeschichte (nichtmodifizierbare Risikofaktoren), Rauchen, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Fettleibigkeit und Bewegungsmangel (modifizierbare Risikofaktoren). Die Diagnose eines AMI beruht auf den typischen Symptomen (Leitsymptom: Angina pectoris mit akut auftretendem retrosternalem Schmerz, aber auch Dyspnoe, Übelkeit, Schwäche), EKG-Veränderungen (z. B. ST-Hebungen, ST-elevation myocardial infarction, STEMI oder non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI) und der Bestimmung kardialer Troponine wie z. B. Troponin T oder Troponin I im Blut. Spätkomplikationen nach einem Herzinfarkt können u. a. Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Herzwandaneurysma, Thrombenbildung mit Embolie-, Schlaganfallgefahr und Perimyokarditis sein.

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie für den akuten Myokardinfarkt

Die Therapie des STEMI bzw. NSTEMI orientiert sich an den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) [Ibanez et al. 2018, Neumann et al. 2019, Collet et al. 2021]. Die primäre Koronaintervention (PCI) ist die bevorzugte Reperfusionsstrategie für Patienten mit STEMI innerhalb von 12 h nach Symptombeginn. Sie sollte idealerweise innerhalb von 120 min nach STEMI-Diagnose von einem erfahrenen Team durchgeführt werden. Falls eine PCI nicht rechtzeitig erfolgen kann, wird eine fibrinolytische Therapie innerhalb von 12 h nach Symptombeginn bei Patienten ohne Kontraindikationen empfohlen. Bei Patienten mit einem Symptombeginn vor mehr als 12 h ist ebenfalls eine primäre PCI indiziert, wenn die Symptome anhaltend auf eine Ischämie hinweisen, beim Vorliegen hämodynamischer Instabilität oder bei lebensbedrohlichen Arrhythmien. Patienten mit einer primären PCI erhalten vor bzw. während und nach dem Eingriff eine medikamentöse antithrombotische Therapie (Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzien) [Ibanez et al. 20218].

Auch bei Patienten mit NSTEMI ist eine antithrombotische Behandlung essentiell. Art und Dauer der Behandlung richten sich nach dem Blutungsrisiko. Patienten mit sehr hohem Risiko und NSTEMI (z. B. Patienten mit hämodynamischer Instabilität, Schock, anhaltenden Brustschmerzen trotz Medikamenten, lebensbedrohlichen Arrhythmien) sollten idealerweise innerhalb von 2 h nach Krankenhausaufnahme eine PCI erhalten. Eine frühe invasive Strategie (innerhalb von 24 h nach Krankenhausaufnahme) wird bei Hochrisiko-Patienten empfohlen (NSTEMI-Diagnose, ST/T-Segment-Veränderungen, Herzstillstand, Schock) [Collet et al. 2021].

Rationale für den Einsatz der Therapeutischen Apherese

Bei vielen Krankheitsbildern mit Entzündungsreaktionen sind Ischämien und hypoxische Zustände im Gewebe die Ursache. Das gilt auch für den AMI im durch den Infarkt geschädigten Myokard [Buerke et al. 2022]. Im ischämischen Gewebe kommt es nicht zu einer unmittelbaren Gewebsnekrose, sondern zu einer Umstellung des Energiestoffwechsels auf die anaerobe Glykolyse, was zu einem deutlichen Energiemangel der Zellen führt (d. h. 16-fach niedrigere Energiegewinnung pro Glukosemolekül) [Sheriff et al. 2021, Sun et al. 2005, Buerke et al. 2022]. Danach gehen die Zellen in eine Art Winterschlaf („myocardial hibernation" bzw. „stunning") über, bis der Stoffwechsel wieder aerob erfolgt, wodurch der Energiemangel und dann, mit

Zeitverzögerung, die Schäden behoben werden. Es ist bekannt, dass Zellen, die sich in einem apoptotischen, nekrotischen, energiearmen Zustand und/oder in einem hypoxischen Milieu befinden, ihre Membranphospholipid-Asymmetrie verlieren.

Die sekretorische Phospholipase A2 Typ IIa (sPLA2 IIa) ist ein akute-Phase-Protein, welches die Hydrolyse zellulärer Phospholipide katalysiert. Es kommt durch Hydrolyse von Phosphatidylcholin zur Bildung von Lysophosphatidylcholin, dem Liganden von CRP. Durch Bindung des CRPs an das Lysophosphatidylcholin der geschädigten Zellen wird eine Komplementreaktion und der Tod der Zellen ausgelöst.

CRP ist ein Vertreter der genetisch hochkonservierten, phylogenetisch alten und nach ihrem ringförmigen Aufbau aus fünf identischen Untereinheiten benannten Proteinfamilie der Pentraxine und ist damit verwand mit dem Serum Amyloid P [McFayden et al. 2020, Melnikov et al. 2023, Parente et al. 2021, Pepys et al. 2003, Zeller et al. 2022]. CRP ist ein konstitutionell exprimiertes prototypisches Akut-Phase-Protein und Teil des angeborenen Immunsystems mit der Eigenschaft schadhafte und entzündlich veränderte Zellen antigenunabhängig zu erkennen und, wesentlich für seine pathophysiologische Bedeutung, entzündliche Prozesse zu verstärken. Diese Fähigkeit ist strukturell in jedem der Monomere vorgegeben, die eine Bindungsseite und eine Effektorseite aufweisen. Die Effektorseite ist in die Aktivierungprozesse des angborenen Immunsystems eingebunden. Die Synthese in der Leber ist bestimmend für die Plasmakonzentration. CRP wird aber auch extrahepatisch und in Leukozyten gebildet.

Rationale für den Einsatz der CRP-Adsorption beim akuten Myokardinfarkt oder anderen Ischämie- bzw. Hypoxie-bedingten Erkrankungen ist der Schutz energieverarmter Zellen im Stunning-Modus vor dem Komplement-vermittelten Zelltod mittels Reduktion der CRP-Plasmakonzentration [Kitsis und Jialal 2006, Pepys et al. 2006, Krijnen et al. 2006, Sheriff et al. 2021]. Die CRP-Adsorption zielt spezifisch auf das zirkulierende CRP ab, wodurch auch die Anreicherung im Gewebe behindert wird. Sie entfernt innerhalb weniger Stunden erhebliche CRP-Mengen und vermindert so die CRP-vermittelten Gewebeschäden.

Indikationen für die Therapeutische Apherese

Für die Behandlung von Erkrankungen, bei denen es zu Gewebehypoxie/-ischämie und damit zu akuten kurzfristigen Anstiegen der CRP-Konzentration im Blut kommt, kann eine CRP-Adsorption diskutiert werden. Derzeit existiert keine andere pharmakologische oder extrakorporale Therapie, mit der innerhalb von 4–6 Stunden der CRP-Spiegel selektiv um bis zu 84 % abgesenkt werden kann [Torzewski et al. 2022].

Beim AMI bietet die CRP-Adsorption zusätzlich zur leitliniengerechten Therapie eine innovative Behandlungsoption, die dazu beitragen könnte, ischämisches Gewebe in der „Area at Risk“ vor Schädigung zu schützen. Nach gelungener Revaskularisierung erfolgt die Absenkung pathologisch erhöhter CRP-Spiegel durch die spezifische CRP-Adsorption. Damit soll die Ausbreitung des durch Gefäßokklusion ausgelösten Infarktareals gebremst werden [Sheriff et al. 2015, Ries et al. 2019]. Im Jahr 2021 wurden die Ergebnisse einer nicht-randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Pilotstudie „CRP apheresis in Acute Myocardial Infarction Study“ (CAMI1) veröffentlicht [Ries et al. 2021]. Die CAMI1-Studie gibt deutliche Hinweise darauf, dass die CRP-Adsorption nach AMI im Falle hoher Blutspiegel von CRP das Ausmaß von Infarktschäden mindert [Ries et al. 2021, Skarabis et al. 2022]. Eine randomisierte, kontrollierte Studie ist 4/2021 an der Uniklinik Innsbruck initiiert worden (CRP-STEMI, NCT04939805). Dabei sollen bei Patienten mit STEMI und zusätzlich zur Standardtherapie durchgeführter CRP-Adsorption CRP-Verlauf, Infarktgröße, LV-Funktion, MACE und Mortalität erfasst werden. Ebenfalls wird eine Registerstudie im Rahmen des Post-Market Clinical Follow-Up an derzeit sieben Zentren durchgeführt (CAMI-Register, DRKS00017481).

Eingesetzte Verfahren der therapeutischen Apherese und Therapieschemata

Die CRP-Adsorption mit dem zur Verfügung stehenden seit 2014 CE zertifizierten regenerierbaren und wiederverwendbaren CRP-Adsorber ist spezifisch, effizient sowie sicher und einfach verwendbar.

Beim akuten Myokardinfarkt (AMI) werden zwei Behandlungen im Abstand von 24 ± 12 Stunden durchgeführt. Die erste Behandlung soll bei Erreichen von CRP > 18 mg/l innerhalb 48 h nach dem Auftreten der Symptome beginnen. Wenn der CRP-Wert innerhalb von 6 h nach Abschluss der 2. Behandlung auf > 20 mg/l ansteigt, wird eine 3. Behandlung durchgeführt.

Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlung mit dem regenerierbaren CRP-Adsorber findet unter stationären Bedingungen, z. B. auf einer Intensivstation statt. Die Abrechnung erfolgt im DRG-System über den Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS). Für 2024 wurden erstmals eigene OPS Kodes für die CRP-Apherese eingeführt (8-821.5 ff.) (siehe Kapitel Kostenerstattung).Die Therapie sollte im Sinne der Versorgungsforschung unter wissenschaftlicher Begleitung erfolgen, wie z. B. in der oben erwähnten Registerstudie in einem CRP-Apherese-Register.

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	1C

Literatur

Buerke M, Sheriff A,·Garlichs CD. CRP-Apherese bei akutem Myokardinfarkt bzw. COVID-19, Med Klin Intensivmed Notfmed, 2022, 117, 1-8.

Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, Eur Heart J, 2021, 42, 1289-1367.

Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), Eur Heart J, 2018, 39, 119-77.

Kitsis RN, Jialal I. Limiting myocardial damage during acute myocardial infarction by inhibiting C-reactive protein, N Engl J Med, 2006, 355, 513-5.

Krijnen PA, Meischl C, Nijmeijer R, et al. Inhibition of sPLA2-IIA, C-reactive protein or complement: new therapy for patients with acute myocardial infarction?, Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2006, 6, 113-123.

McFayden JD, Zeller J, Potempa LA, et al. C-reactive protein and its structural isoforms: an evolutionary conserved marker and central player in inflammatory diseases and beyond. In Hoeger U, Harris JR (eds.) Vertebrate and invertebrate respiratory proteins, lipoproteins, and other body fluid proteins, Subcellular Biochemistry 94, Springer Nature 2020, pp 499-520.

Melnikov I, Kozlov S, Saburova O, et al. Monomeric C-reactive protein in atherosclerotic cardiovascular disease: advances and perspectives. Int J Mol Sci, 2023, 24, 2079.

Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, Eur Heart J, 2019, 40, 87-165.

Parente R, Possetti V, Erreni M, et al. Complementary roles of short and long pentraxins in the complement-mediated immune response to Aspergillus fumigatus infections. Front Immunol , 2021, 12, 785883.

Pepys MB, Hirschfeld GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest 2003, 111, 1805-1812.

Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease, Nature, 2006, 440, 1217-21.

Ries W, Heigl F, Garlichs C, et al. Selective C-reactive protein-apheresis in patients, Ther Apher Dial, 2019, 23, 570-74.

Ries W, Torzewski J, Heigl F, et al. C-reactive protein apheresis as anti-inflammatory therapy in acute myocardial infarction: results of the CAMI-1 Study, Front Cardiovasc Med, 2021, 8, 591714.

Sheriff A, Kayser S, Brunner P, et al. C-reactive protein triggers cell death in ischemic cells, Frontiers in immunology, 2021, 12, 630430.

Sheriff A, Schindler R, Vogt B, et al. Selective apheresis of C-reactive protein: A new therapeutic option in myocardial infarction?, J Clin Apher, 2015, 30, 15-21.

Skarabis H, Torzewski J, Ries F, et al. Sustainability of C-Reactive Protein Apheresis in Acute Myocardial Infarction-Results from a Supplementary Data Analysis of the Exploratory C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction-1 Study, J Clin Med, 2022, 11, 6446.

Sun H, Koike T, Ichikawa T, et al. C-reactive protein in atherosclerotic lesions: its origin and pathophysiological significance, Am J Pathol, 2005, 167, 1139-48.

Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014, Eur Heart J, 2017, 38, 3056-65.

Torzewski J, Brunner P, Ries W, et al. Targeting C-reactive protein by selective apheresis in humans: pros and cons, J Clin Med, 2022, 11, 1771.

Voll, R. CRP ist ein evolutionär früher, archaischer Antikörper und bildet Immunkomplexe. Wissenschaftliche Stellungnahme der Kommission Fachimmunologie der Deutschen Gesellschaft für Immunologie vom 24. Oktober 2022.

Zeller J, Bogner B, McFayden JD, et al. Transitional changes in the structure of C-reactive protein create highly pro-inflammatory molecules: therapeutic implications for cardiovascular. Pharmacol Ther 2022, 235, 108165.

Nephrologische Krankheitsbilder

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 %). Nierentransplantation (12 %), ANCA-Vaskulitiden mit renaler Beteiligung (7,5 %), Kryoglobulinämie (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

Kurze Beschreibung der Krankheitsbilder

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, bei zugleich negativem Coombs-Test. Eine klare Trennung von thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) vom hämolytisch-urämischen 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 Shigatoxin-bildende Escherichia coli (STEC)-HUS von anderen, im Erwachsenenalter vorwiegend aHUS Fällen zu trennen, stehen in der diagnostischen Aufarbeitung der TMA die initiale Bestimmung von „A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin type 1 motif, member 13“ (ADAMTS13)-Aktivität (und Autoantikörper) sowie der Shigatoxinnachweis im Vordergrund.

Die TTP ist charakterisiert als Reduktion der Enzymaktivität der von Willebrand Faktor Cleavage Protease ADAMTS13 auf < 10 %, wodurch die Symptomtrias Thrombozytopenie, mikroangiopathische hämolytische Anämie mit Nachweis von Fragmentozyten sowie Endorganschaden, häufig in Form von zentralneurologischen Auffälligkeiten oder kardialen Symptomen, als klinische Hinweise auf diese Erkrankung auftreten können [Rogers et al. 2016]. Wichtig ist, dass zwischen verschiedenen TTP-Typen unterschieden wird: erworbene (primär oder sekundär) 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 Nierenfunktionsstörung. Als Hauptursache können dabei Shigatoxin produzierende, enterohämorrhagische Escherichia coli (STEC) Stämme (STEC-HUS) nachgewiesen werden, wobei bei betroffenen Patienten gastrointestinale Symptome dem HUS häufig mehrere Tage vorausgehen.

Eine weitere wichtige Form der TMA ist das aHUS. Der Pathophysiologie des aHUS liegt eine Dysregulation des alternativen Komplementweges zugrunde [Keir et al. 2016, Laurence et al. 2016]. Bezüglich der Pathogenese wird von einer genetischen Veränderung ausgegangen, die im Rahmen eines auslösenden Ereignisses (Infektionen, Medikamente, Schwangerschaft, etc.) zu einer unkontrollierten Komplementaktivierung führt. Des Weiteren können Autoantikörper gegen Komplementfaktoren (am häufigsten Faktor H) vorliegen.

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der TTP gibt es seit 2025 eine S3-Leitlinie der AWMF. Bei Verdacht auf eine TTP soll demnach im nächsten Schritt der sog. PLASMIC Score erhoben werden. Bei 0 bis 4 Punkten ist das Risiko für eine TTP niedrig, bei 5 Punkten intermediär, bei 6 oder mehr Punkten hoch. Parallel dazu sind die ADAMTS13-Aktivität und ADAMTS13 Autoantikörper zu bestimmen. Die Diagnostik sollte schnellstmöglich erfolgen. Die Materialgewinnung muss vor Einleitung spezifischer therapeutischer Maßnahmen erfolgen. Bei einer ADAMTS13-Aktivität < 10 % ist die Diagnose einer TTP gesichert.

Bei einem PLASMIC Score von 5 Punkten und Hinweisen für Organschäden bzw. TTP-typischen Symptomen sind ein therapeutischer Plasmaaustausch und eine Steroidtherapie empfohlen. Bei einem PLASMIC Score von ≥ 6 Punkten ist zusätzlich die Therapie mit Caplacizumab, einem humanisierten anti-von-Willebrand-Faktor-Nanobody empfohlen (Peyvande et al. 2016, Scully et al. 2019, Scully et al. 2022). Zudem ist eine immunsuppressive Therapie mit Rituximab empfohlen. Plasmaaustausch, Caplacizumab und Steroide sollen dann in Abhängigkeit vom therapeutischen Ansprechen fortgeführt werden:

a) Klinische Remission ohne partielle ADAMTS13 Remission: Plasmaaustausch beenden, Steroide reduziert fortführen, Caplacizumab fortführen, Rituximab komplettieren

b) Klinische Remission mit partieller oder kompletter ADAMTS13-Remission: Plasmaaustausch beenden, Steroide ausschleichen, Caplacizumab beenden, Rituximab komplettieren

Klinisches Ansprechen ist dabei definiert als anhaltende Thrombozytenzahl ≥ 150.000/µl (≥ 150 GPt/L) und LDH < 1,5x des oberen Normwertes und keine neuen/fortschreitenden Anzeichen einer ischämischen Organschädigung. Klinische Remission ist definiert als anhaltendes klinisches Ansprechen ohne Plasmaaustausch und ohne Anti-vWF-Therapie für ≥ 30 Tage oder mit partieller oder kompletter ADAMTS13-Remission (je nachdem, welche Situation zuerst eintritt).

Im Zusammenhang mit dem Einsatz der Apherese ist insbesondere zu beachten, dass Caplacizumab durch den Plasmaaustausch eliminiert wird und daher entsprechend der Herstellerangaben verfahren werden sollte.

Für das HUS gibt es aktuell keine Leitlinie in der Erwachsenenmedizin. Eine entsprechende S3-Leitlinie Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindes- und Erwachsenenalter wird derzeit erstellt.

Während beim STEC-HUS in der pädiatrischen Nephrologie regelhaft auf eine Plasmaseperationstherapie verzichtet wird [Loos, Ahlenstiel et al. 2012], erfolgt die Indikationsstellung in der Erwachsenennephrologie häufiger [Colic, Dieperink et al. 2011]. Insbesondere bei akuter Nierenfunktionsverschlechterung 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.

Für das aHUS ist die medikamentöse Therapie mit den monoklonalen anti-Komplementfaktor C5 Antikörpern Eculizumab bzw. Ravulizumab in Studien evaluiert und klinisch etablierte Standardtherapie [Licht et al. 2013, Cataland and Wu 2014, Rondeau et al. 2020, Barbour T et al. 2021].

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 der Therapeutischen Apherese). Die Therapie mit Caplacizumab ist nur in Kombination mit einem Plasmaaustauch zugelassen und die Erstattung im Rahmen einer ,,Neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden" NUB-Vereinbarung mit den Kostenträgern vereinbart.

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation:	I
Empfehlungsgrad:	1A

Literatur

Barbour T, Scully M, Ariceta G, et al. Long-term efficacy and safety of the long-acting complement C5 inhibitor ravulizumab for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in adults. Kidney Int Rep 2021:6:1603-1613.

Cataland SR and Wu HM. Diagnosis and management of complement mediated thrombotic microangiopathies. Blood Rev 2014:28;67-74.

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

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, Stingele R, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. BMJ 2012:345;e4565.

Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, Artoni A, Westwood JP, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichts 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.

Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, Miyakawa Y, Ortiz S, Swenson E, Vallee M, Yoon SS, Kavanagh D, Haller H; 311 Study Group. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. Kidney Int 2020;97:1287-1296. doi: 10.1016/j.kint.2020.01.035.

Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2019; 380:335-346.

Scully M, de la Rubia J, Pavenski K, Metjian A, Knöbl P, Peyvandi F, Cataland S, Coppo P, Kremer Hovinga JA, Minkue Mi Edou J, De Passos Sousa R, Callewaert F, Gunawardena S, Lin J. Long-term follow-up of patients treated with caplacizumab and safety and efficacy of repeat caplacizumab use: Post-HERCULES study. J Thromb Haemost 2022;20:2810-2822. doi: 10.1111/jth.15892.

Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP). Version 1.0/2025. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-007.html.

Nierentransplantation

AB0-inkompatible Transplantation, Transplantation HLA-sensibilisierter Empfänger und antikörpervermittelte Transplantatabstoßung

Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Die AB0-inkompatible Organtransplantation und die Transplantation HLA-sensibilisierter Empfänger erscheinen angesichts der unzureichenden Verfügbarkeit von Spenderorganen als sehr wichtige Option insbesondere für die Durchführung von Nierentransplantationen (NTx) weltweit und in Deutschland. Die besondere Risikokonstellation bei der Lebendspende durch die Einbeziehung eines gesunden Organspenders bedarf einer multimodalen Therapiestrategie zur Empfängerkonditionierung durch Medikamente und den Einsatz von Verfahren der therapeutischen Apherese, die individualisiert zum Einsatz kommt. Obwohl weder national noch international ein einheitlicher Standard für die Transplantation bei AB0-Inkompatibilität oder HLA-Sensibilisierung existiert, beinhalten die vorgeschlagenen Protokolle gemeinsame Prinzipien, die an den deutschen Transplantationszentren in unterschiedlichen Kombinationen zum Einsatz kommen (Becker et al. 2013, Morath et al. 2017). Ergänzend zu verschiedenen pharmakologischen Therapieansätzen kommen dabei derzeit der unselektive Plasmaaustausch, die selektive Immunadsorption (d. h. die Entfernung eines breiten Spektrums von Immunglobulinen) und die isohämagglutinin-spezifische Immunadsorption, z. B. die spezifische Entfernung von Anti-A-Isohämagglutininen, zum Einsatz.

Transplantation bei AB0-Inkompatibilität

Im Jahr 2024 wurden in Deutschland 1391 Nieren transplantiert, 6397 Patient:innen warteten jedoch auf eine Niere. Um diese Bedarfslücke zu füllen, ist die Lebendspende von Nieren eine wichtige Option. Im Jahre 2024 waren dies 632 (DSO Jahresbericht 2024). Ca. 30 % der geplanten Lebendspenden könnten aufgrund von AB0-Inkompatibilität ohne die Apheresevorbehandlung nur realisiert werden, wenn eine Überkreuz-Lebendspende (Crossover-Spende) stattfinden würde, die in Deutschland nur unter hohen organisatorischen Hürden und nicht regelhaft umsetzbar ist. Daher ist die Desensibilisierung der Empfänger:innen durch eine Entfernung der AB0-Antikörper (Isohämagglutinine) der gegenwärtige Standard. Die Isohämagglutinine sind Antikörper überwiegend vom Typ IgM aber auch IgG und machen ca. 1 % der Gesamtimmunglobulinfraktion eines Menschen aus.

Freiburger Daten zeigten, dass die AB0-inkompatible Nierentransplantation (n = 137) in Bezug auf Transplantatfunktion, Abstoßungen, Infektkomplikationen und 15 Jahres-Empfänger:innen-Überleben vergleichbar mit der AB0-kompatiblen Nierentransplantation (n = 346) war (Langhorst, et al. 2021). Eine Meta-Analyse, die 4943 Patient:innen mit AB0-kompatibler Nierentransplantation mit 1346 AB0-inkompatiblen Nierentransplantierten verglich, fand jedoch eine geringere 1-Jahres-Transplantatüberlebensrate, mehr antikörpervermittelte Abstoßungen und mehr Todesfälle durch Infektionen bei den inkompatibel Transplantierten (de Weerd & Betjes 2018). Unter Einbeziehung von 40 internationalen Studien wurde in den drei ersten Jahren nach Transplantation bzgl. Mortalität und Transplantatverlust ein Nachteil der AB0-inkompatiblen Nierentransplantation beschrieben (Scurt et al. 2019). Ab dem Jahr fünf besteht Äquivalenz zu den AB0-kompatibel durchgeführten Transplantationen. Diese Daten zeigen, dass Patienten nach AB0i-NTx besonderer Aufmerksamkeit hinsichtlich der Entwicklung von Infektionen und Abstoßungen bedürfen. Insgesamt ist die AB0i-NTx ein sicheres Verfahren und bietet im Vergleich zum Verbleib an der Dialyse für die Patienten erhebliche Vorteile hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Lebensqualität. Die Weiterentwicklung der Protokolle hinsichtlich der Intensität der Immunsuppression ist weiterhin eine wichtige Aufgabenstellung (Berchtold et al. 2024).

Die in Deutschland etablierten Protokolle zur AB0-inkompatiblen Nierentransplantation beinhalten meist eine initiale pharmakologische B- oder Plasma-Zell Depletion, die in sehr wenigen Fällen bereits ausreicht, den Isohämagglutinin-Titer entsprechend der Vorgaben zu senken. In den Tagen vor der geplanten Transplantation erfolgt dann der Einsatz der therapeutischen Apherese (Plasmaaustausch, selektive Immunadsorption, spezifische Immunadsorption, oder Kombination der Verfahren nach Maßgabe des Transplantationszentrums), so dass eine rasche extrakorporale Elimination von Isohämagglutininen erreicht werden kann. Die Intensität der therapeutischen Apherese richtet sich nach der Höhe des Isohämagglutinin-Titers, mit dem Ziel, diesen beim Empfänger zum Zeitpunkt der Operation unter eine sehr niedrige, empirisch festgelegte Titerschwelle abzusenken (Bennani et al. 2024).

In frühen Protokollen wurde zunächst der Plasmaaustausch eingesetzt und ist in den USA weiterhin der Standard, da Immunadsorptionsverfahren dort nicht zugelassen sind (Lawrence, et al. 2011). Mit den regenerierbaren selektiven Immunadsorbersystemen kann ebenfalls eine wirksame Absenkung der Isoagglutinine erreicht werden (Hickstein, et al. 2014, Morath, et al. 2012). Auf eine ausreichende IgM-Absenkung sollte dabei besonders geachtet werden. Die Entwicklung der für Blutgruppen-Antikörper spezifischen Adsorber führte, zunächst in Schweden und seit 2004 nach ersten Erfahrungen in Freiburg auch in Deutschland, zu deren routinemäßiger Anwendung in der Vorbereitung der AB0i-NTx (Langhorst, et al. 2021). In einer Vergleichsanalyse an der Universitätsklinik Freiburg wurden 81 AB0-inkompatible Nierentransplantationen unter Anwendung der spezifischen AB0-Immunadsorption mit 57 AB0-inkompatiblen Transplantationen verglichen, bei denen eine selektive Immunadsorption zum Einsatz kam. Die retrospektive Auswertung zeitlich getrennter Kohorten ergab einen Vorteil der spezifischen Immunadsorption hinsichtlich der Reduktion postoperativer Infektionskomplikationen (Matuschik et al. 2024). Eine prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich beider Verfahren ist in absehbarer Zeit nicht zu erwarten, sodass abschließend kein Verfahren direkt überlegen erscheint und die Verfahrenswahl stets einer Einzelfallentscheidung unterliegt.

Unverständlicherweise ist die AB0-inkompatible NTx trotz ihres unbestrittenen Wertes für die transplantierten Patienten seitens der Kostenträger in Deutschland in den letzten Jahren einem erheblichen Kostendruck ausgesetzt, der den Einsatz von Biologika (z. B. Rituximab) und insbesondere der Immunadsorption betrifft (Langhorst et al. 2021). Die individuell optimale Auswahl der Aphereseverfahren, insbesondere der spezifischen oder selektiven Immunadsorption, wird hierdurch unter rein ökonomischer Sichtweise eingeschränkt. Vor dem Hintergrund des erheblichen Vorteils einer Transplantation gegenüber einer Dialyse ist eine patientenindividuelle Auswahl oder Kombination der Aphereseverfahren zu empfehlen. Eine entsprechende Sicherheit für die Transplantationszentren hinsichtlich der Erstattung von Seiten der Kostenträger ist wünschenswert.

Die Zieltiter der Isohämagglutinine IgG und IgM werden in Deutschland, wie international, unterschiedlich gehandhabt, was auch durch unterschiedliche Messmethoden bedingt ist (Shim et al. 2020, Zschiedrich et al. 2016). Die Höhe des Baseline-Titers vor Nierentransplantation wird aber als Risikofaktor einer akuten antikörpervermittelten Abstoßung (AMR) nach Nierentransplantation angesehen. Der Ziel-Titer für IgG und IgM richtet sich nach den jeweiligen in den unterschiedlichen Transplantationszentren etablierten Protokollen. Ggf. wird auch nach erfolgreicher AB0-inkompatibler Nierentransplantation bei einem Immunglobulintiteranstieg eine weitere Apheresebehandlung abhängig vom jeweiligen Protokoll notwendig.

Trotz weit verbreiteter klinischer Erfahrungen in der Anwendung der Immunadsorption in der Vorbereitung für eine AB0i-NTx, bei allerdings sehr kleinen Fallzahlen, fehlen vergleichende Untersuchungen mit dem Ziel einer Standardisierung der Protokolle in den deutschen Transplantationszentren.

Anders als bei der Nierentransplantation ist die AB0-inkompatible Transplantation von Herz, Leber und Lunge noch nicht routinemäßig etabliert (Chen-Yoshikawa et al. 2023, Jadaun et al. 2023, Strüber et al. 2008). Auch hier ist die Ausweitung des Spenderpools das Hauptargument für das Vorgehen. Generell gelten für Herz, Leber und Lunge die gleichen Erwägungen wie bei der AB0-inkompatiblen Nierentransplantation. Bei der Spende von Organen durch Hirntote ist eine im Vergleich zur geplanten Lebendspende möglichst rasche Absenkung des Isohämagglutinin-Titers notwendig und somit die therapeutische Apherese umso wichtiger. Positive Erfahrungen mit der spezifischen Immunadsorption bei herztransplantierten Kindern unter 2 Jahren wurden aus Bad Oeynhausen berichtet (Klüß 2023).

Transplantation bei HLA-Sensibilisierung und antikörpervermittelte Transplantatabstoßung

Knapp 20 % der Patient:innen auf der Warteliste zur NTx sind als sensibilisiert zu betrachten (Noble et al. 2021). 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 antikörpervermittelter Abstoßungen assoziiert (Peräsaari et al. 2016, Schwaiger et al. 2016). Der Benefit der Nierentransplantation für das Gesamtüberleben der Patienten kann trotzdem das Vorgehen in Einzelfällen rechtfertigen (Orandi et al. 2016). Die Desensibilisierungsbehandlung ist jedoch stets ein patientenindividuelles Vorgehen und kein deutschlandweiter Standard. Eine monozentrische Studie aus Frankreich zeigte, dass durch die therapeutische Apherese 87 % der initial nicht transplantablen Patient:innen transplantiert werden konnten (Noble et al. 2021). Je größer das behandelte Plasmavolumen war, desto ausgeprägter war der Abfall der Klasse I und II DSA. Daher waren die Immunadsorption mit regenerierbaren Adsorbern und der Plasmaaustausch der Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP) überlegen (Noble et al. 2021).

Akute und chronische antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktionen (Antibody mediated rejections, AMR) 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 AB0i-NTx und bei 25 % nach Desensibilisierung bei Luminex-positiven DSA (Kauke et al. 2016).

Für die Therapie der chronisch-aktiven AMR mit Immunadsorption oder Plasmaaustausch ist die Datenlage aktuell unbefriedigend (Schinstock et al. 2020). 62 % der in einer Umfrage kontaktierten Transplantationszentren in Europa setzen die therapeutische Apherese bei der chronisch-aktiven AMR ein, wobei es sich hierbei meistens um den Plasmaaustausch handelt (Rostaing et al. 2023). In einem Experten-Konsens der Transplantation Society Working Group aus dem Jahre 2019 wird der Einsatz von Plasmaaustausch, IVIG +/– Rituximab bei der chronisch-aktiven AMR im Gegensatz zur aktiven AMR nicht generell empfohlen (Schinstock et al. 2020).

Für die Behandlung der akuten humoralen Abstoßungsreaktion, die mit einer hohen Rate an Transplantatverlusten assoziiert ist, ist weiterhin kein einheitlich standardisiertes und umfassend akzeptiertes Therapieschema etabliert (Schinstock et al. 2020).

Die Immunadsorption zur Therapie der akuten AMR wurde bisher in einer randomisierten Studie an insgesamt 10 nierentransplantierten Patienten untersucht (Böhmig, et al. 2007). Über die exakten Mechanismen und günstigen Effekte der Immunadsorption sind abseits einer temporären und quantitativ limitierten Reduktion der Autoantikörper wie auch bei einem Plasmaaustausch keine weiteren Details bekannt. Dennoch zeigte die additive Immunadsorption in dieser Studie auf den Verlauf der humoralen Rejektion einen deutlich günstigeren Einfluss als die medikamentöse Therapie allein, sodass die Studie vorzeitig beendet wurde (Böhmig, et al. 2007). Therapieansätze unter dem Einsatz von intravenösen Immunglobulinen (IVIG) oder alleinigem Plasmaaustausch führten bei humoraler Abstoßung zu einer hohen Rate an Transplantatverlusten (Lefaucheur, et al. 2009). Die Kombinationstherapie von IVIG plus Plasmaaustausch, wie auch die Triple-Therapie unter Einsatz von IVIG, Plasmaaustausch und Rituximab führten dagegen zu primären Erfolgsraten von 70–100 % (Lefaucheur, et al. 2009). Insgesamt beruhen alle verfügbaren Daten auf kleinen, in aller Regel unkontrollierten Serien von 4–12 Patienten, sodass derzeit der Einsatz sowohl von Plasmaaustausch als auch Immunadsorption rational und günstig erscheint. Die Auswahl des geeigneten Aphereseverfahrens sollte daher nach patientenindividuellen Gesichtspunkten, i. e. Vermeidung von Gerinnungsalterationen und allergischen Reaktionen, erfolgen und sich nach den Protokollen und der Expertise der einzelnen Transplantationszentren richten (Lo et al. 2016).

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Die Nierentransplantation bei AB0-Inkompatibilität sowie die Behandlung von Nierentransplantatabstoßungen erfolgt an den deutschen

Transplantationszentren mit Protokollen, die immer eine über die Standard-Immunsuppression hinausgehende Pharmakotherapie und, wie o. g. in vielen Fällen den Einsatz von Aphereseverfahren beinhalten, sich im Detail aber unterscheiden. Als Konsensuspapier der Arbeitsgemeinschaft der Nierentransplantationszentren Nordrhein-Westfalens sowie Halle (Saale), Hannover, Hann. Münden, Lübeck, Mainz, Marburg und München (Rechts der Isar) wurde ein Transplantations-Manual als Leitfaden erarbeitet, das auch von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie und der Deutschen Transplantationsgesellschaft unterstützt wird (DGfN Manual 2023). Darin wird die Immunadsorption neben dem Plasmaaustausch als gleichwertiges alternatives Verfahren beschrieben. Die Durchführung erfordert jedoch individualisierte Anpassungen. Bei der in Deutschland erfreulicherweise gegebenen Verfügbarkeit der verschiedenen Aphereseverfahren sollte die Verfahrenswahl patientenindividuell, mit Blick auf die geringste Nebenwirkungsrate, i. e. z. B. Verringerung der Blutgerinnungsfunktion oder Vermeidung allergischer (Transfusions-)Reaktionen, verringerte Infektionsgefahr, ohne primär ökonomische Limitierungen erfolgen können.

Erstattungssituation in Deutschland

Der Einsatz der Verfahren der therapeutischen Apherese im Rahmen der Nierentransplantation findet unter stationären Bedingungen, idealerweise auf einer Intensivstation oder einer Dialysestation statt. Die Vergütung des Plasmaaustausches oder der Immunadsorption erfolgt als Zusatzentgelt. Im Kapitel Kostenerstattung der therapeutischen Apherese finden sich die OPS-Kodes der für diesen Abschnitt relevanten Apherese-Methoden (Plasmaaustausch und selektive oder spezifische Immunadsorption). Auf Antrag der DGfN und mit Unterstützung der Deutschen Transplantationsgesellschaft wurde 2025 vom BfArM der neue OPS-Kode 8-821.45 für die spezifische Adsorption von Immunglobulinen und Immunkomplexen eingeführt, der insbesondere für die spezifische Elimination von Blutgruppen-Immunglobulinen (synonyme Begriffe sind Blutgruppen-Antikörper, AB0-Antikörper oder Isohämagglutinine) und ausschließlich zur Vorbereitung des Empfängers bei AB0-inkompatibler Transplantation genutzt wird. Die klare Differenzierung ermöglicht den Kliniken eine sachgerechte Vereinbarung differenzierter, individuell zu verhandelnder Zusatzentgelte für das ZE202x-13 [siehe Tab. 4].

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation:	I
Empfehlungsgrad:	1A

Literatur

Becker LE, Süsal C, Morath C. Kidney transplantation across HLA and AB0 antibody barriers. Curr Opin Organ Transplant 2013, 18:445–454.

Bennani HM, Barry KMB, Noble J, et al. Outcomes of AB0 incompatible kidney transplants with very high isoagglutinin titers: a single centre experience and literature review. Front Immunol 2024;15:1504495.

Berchtold C, Huebel K, Roessler F, et al. The burdon of AB0-incompatibel kidney transplantation: readmission rates and complications, a twenty year analysis. J Clin Med 2024;13:7477.

Böhmig GA, Wahrmann 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.

Chen-Yoshikawa TF. AB0 blood type incompatible lung transplantation. J Thorac Dis 2023;15:3437-3442.

de Weerd AE, Betjes MGH. AB0-Incompatible Kidney Transplant Outcomes: A Meta-Analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2018;13:1234-1243.

Deutsche Stiftung Organtransplantation. (2025). DSO Jahresbericht 2024. Frankfurt am Main: Deutsche Stiftung Organtransplantation. https://www.dso.de (Zugriff am 10.06.2025)

DGfN Homepage: Manual zur Vereinheitlichung der Evaluation vor Nierentransplantation und Lebendnierenspende, der Wartelistenprüfung vor Nierentransplantation und zur Nachsorge nach Nierentransplantation und Lebendnierenspende. 3. Auflage 2023. https://www.dgfn.eu/tx-manual.html?file=files/content/downloads/tx-manual/20231016/DGFN-TX-Manual-2023-20231016.pdf (Zugriff am 24.06.2025)

Hickstein H, Koball S, Lehmann R, et al. AB0 incompatible kidney transplantation using unspecific immunoadsorption. Transfus Apher Sci 2014:50;263-266.

Jadaun SS, Agarwal S, Gupta S, Saigal S. Strategies for AB0 Incompatible Liver Transplantation. J Clin Exp Hepatol 2023;13:698-706.

Kauke T, Klimaschewski S, Schoenermarck U, Fischereder M, Dick A, Guba M, Stangl M, Werner J, Meiser B, Habicht A. Outcome after desensitization in HLA or AB0 incompatble kidney transplantation recipients: a single center experience. PLoS One 2016; 11(1): e0146075.

Klüß C. AB0-inkompatible Herztransplantationen bei Kindern – Perfusion mit einer neuen Form der Immunadsorption. Kardiotechnik 2023;3:86-92.

Langhorst C, Ganner A, Schneider J, et al. Long-term Follow-up of AB0-Incompatible Kidney Transplantation in Freiburg, Germany: A Single-Center Outcome Report. Transplant Proc 2021;53:848-855.

Lawrence C, Galliford JW, Willicombe MK, et al. Antibody removal before AB0-incompatible renal transplantation: how much plasma exchange is therapeutic? Transplantation 2011:92;1129-1133.

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.

Lo P, Sharma A, Craig JC, et al. Preconditioning Therapy in AB0-Incompatible Living Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transplantation 2016:100;933-942.

Matuschik L, Seifert G, Lammich K et al. Non-antigen-specific immunoadsorption is a risk factor for severe postoperative infections in AB0-incompatible kidney transplant recipients. Transpl Int 2024 37:12263.

Morath C, Becker LE, Leo A, et al. AB0-incompatible kidney transplantation enabled by non-antigen-specific immunoadsorption. Transplantation 2012:93;827-834.

Morath C, Zeier M, Döhler B, Opelz G, Süsal C. AB0-incompatible kidney transplantation. Front Immunol 8: 234. doi: 10.3389/fimmu.2017.00234.

Noble J, Metzger A, Naciri Bennani H, et al. Apheresis Efficacy and Tolerance in the Setting of HLA-Incompatible Kidney Transplantation. J Clin Med 2021;10:1316.

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.

Peräsaari JP, Kyllönen LE, Salmela KT, Merenmies JM. Pretransplant 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.

Rostaing LPE, Böhmig GA, Gibbons B, Taqi MM. Post-Transplant Surveillance and Management of Chronic Active Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplant Patients in Europe. Transpl Int 2023;36:11381.

Schinstock CA, Mannon RB, Budde K et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantion Society Working Group. Transplantation 2020;104:911-922.

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.

Scurt FG, Ewert L, Mertens PR, et al. Clinical outcomes after AB0-incompatibel renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2019;393:2059-2072.

Shim H, Hwang JH, Kang SJ, et al. Comparison of AB0 isoagglutinin titres by three different methods: tube haemagglutination, micro-column agglutination and automated immunohematology analyzer based on erythrocyte-magnetized technology. V ox Sang 2020;115:233-240.

Speer C, Kälble F, Pego da Silva, et al. Effectiveness of different immunoadsorption columns for anti-A/B antibody depletion. Atherosclerosis Suppl 2019;40:68-72.

Strüber M, Warnecke G, Hafer C, et al. Intentional AB0-incompatible lung transplantation. Am J Transplant 2008;8:2476-8.

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 AB0-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 pauci-immunen 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 Multiorganerkrankungen, deren unbehandelt ungünstiger klinischer Verlauf durch etablierte, immunsuppressive Therapieansätze heute gut beeinflusst werden kann.

Bei den ANCA (anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper) positiven nekrotisierenden Vaskulitiden kleiner Gefäße mit (GPA, EGPA) und ohne (MPA) granulomatöse Veränderungen kommt es häufig durch nekrotisierende Glomerulonephritis und pulmonale Kapillaritis zur Entstehung eines pulmorenalen Syndroms. Dies gilt besonders für die GPA und MPA, bei denen die direkte pathogenetische Bedeutung der ANCA in zahlreichen experimentellen Ansätzen gezeigt wurde (Jennette et al. 2013 und 2014).

Die Prävalenz der GPA plus MPA beträgt in Deutschland im Beobachtunsgzeitraum zwischen 2013 und 2016 256 /Mio Einwohner (Hellmich et al. 2021),

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/Million (Watts et al. 2015), in der o. g. deutschen Beobachtungstudie wurden 47 inzidente GPA- und MPA-Patienten /Mio Einwohner identifiziert. Die Manifestation einer rasch progressiven Glomerulonephritis (RPGN) wird mit 8–9 Fällen/Mio Einwohner angegeben (Schwartz et al. 2016).

Inzidenz und Prävalenz sind in den letzten 30 Jahren gestiegen. Diese Zunahme ist auf verbesserte

Routine-Diagnostik (ANCA-Testung) und bessere Wahrnehmung bei Ärzten zahlreicher Fachrichtungen zurückzuführen, bessere therapeutische Konzepte führen zu einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit (Watts et al. 2015). Die Inzidenz steigt mit höherem Lebensalter, v. a. bei der MPA (Watts et al. 2015). Die klinischen Manifestationen unterscheiden sich je nach Alter bei Erstdiagnose mit mehr kardiovaskulären und renalen Manifestationen bei über 65-Jährigen. (Monti et al. 2021)

Nach den Definitionen der 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides werden folgende Entitäten von AAV unterschieden. (Jennette et al. 2013)

- Granulomatose mit Polyangiitis (ehemals M. Wegener, GPA; meistens Proteinase-3(PR3)-ANCA pos., granulomatöse Entzündung und nekrotisierende Vaskulitis)
- Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (ehemals Churg-Strauss-Syndrom; ca. 30% Myeloperoxidase(MPO)-ANCA, granulomatöse Entzündung, Blut- und Gewebeeosinophilie und nekrotisierende Vaskulitis)
- Mikroskopische Polyangiitis (MPA; MPO-ANCA (60% der Fälle) oder ANCA negativ, keine Granulome, nur nekrotisierenden Vaskulitis).

Es gibt Antikörper-negative Fälle (Miloslavsky, et al. 2016). Aktuell wurden für die genannten Entitäten gewichtete Klassifikationskriterien mit hoher Sensitivität und Spezifität publiziert, die erstmals die mikroskopische Polyangiitis als eigene AAV Entität als auch das Vorliegen von PR3- bzw. MPO-ANCA als diagnostisches Kriterium berücksichtigen (Grayson et al. 2022; Robson et al. 2022; Suppiah et al. 2022)

Genomweite Untersuchungen haben für die GPA und MPA gezeigt, dass eine genetische Komponente in der Pathogenese der ANCA-assoziierten Vaskulitiden eine Rolle spielt und dass eine signifikant höhere Assoziation der MCH- und nicht-MHC gebundenen genetischen Varianten mit dem ANCA-Antigen (PR3 oder MPO) als mit der phänotypischen Entität (GPA oder MPA) besteht (Lyons et al. 2012).

Ebenso hat sich eine signifikante Assoziation zwischen Rituximab- gegenüber Cyclophosphamid-Induktionstherapie mit PR3-ANCA positiver Erkrankung gezeigt, allerdings nicht mit MPO-ANCA positiver Erkrankung oder einer der beiden phänotypischen Entitäten GPA und MPA (Unizony et al. 2016).

Bei der eGPA lassen sich anhand der Resultate genomweiter Assoziationsuntersuchungen 2 genetisch distinkte Subsets unterscheiden:

Eines mit MPO-ANCA-Positivität und großer klinischer Ähnlichkeit mit der MPA, das andere ANCA-negativ, Interleukin 5 getrieben, mit signifikant häufigerer Lungen- und Herzbeteiligung (Lyons et al. 2019).

Hohe ANCA Titer finden sich meist bei generalisierter Vaskulitis mit hoher Symptomlast, gelten aber im Verlauf nicht als zuverlässige Spiegel der Krankheitsaktivität.

Das 5- und 10-Jahres Überleben beträgt 70–78 % bzw. 50–65 % (Nelveg-Kristensen et al. 2021), Heijl et al. 2017, Westmann et al. 2015, Flossmann et al. 2011). Ungünstige prognostische Parameter sind höheres Lebensalter und Nierenbeteiligung (rasch progressive Glomerulonephritis, 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), va. PR3-ANCA positive Patienten mit guter Nierenfunktion (King et al. 2021). Nachdem eine Remission erreicht wurde, sind eine 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 gehen ein persistierend positiver ANCA zum Zeitpunkt der klinischen Remission sowie eine ANCA-Konversion von negativ nach positiv nach Rituximab-Induktion 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 standardisierter Remissionsinduktions- und -erhaltungstherapien führen (Schönermarck 2014; Yates et al. 2016), 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 $4 \times 375\,mg/m^2$ in aufeinanderfolgenden Wochen i. v.. PR3-ANCA-positive Fälle und Patienten mit einem Vaskulitisrezidiv scheinen besser auf Rituximab anzusprechen. (Unizony et al. 2016 und Holle et al. 2024)

Der orale C5a Rezeptor-Inhibitor Avacopan konnte in einer randomisierten kontrollierten klinischen Phase-3 Studie über 12 Monate gegeben hochdosierte Steroide zur Erzielung der Remission ersetzen (Jayne et al. 2021).

Rituximab (seit 11/2018 dafür auch zugelassen), Azathioprin, Mycophenolat sind etabliert für die langfristige Erhaltungstherapie. Bei terminaler Nierenkrankheit 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.

Daraus resultieren mehrere nationale und internationale Leitlinien von rheumatologischen und/ oder nephrologischen Fachgesellschaften zum Management der AAV. (Schirmer et al. 2017), (KDIGO 2024), (Holle et al. 2024), (Yates et al. 2016; Rovin et al. 2021)

Bei nekrotisierender, halbmond-bildender Glomerulonephritis mit rapid progressivem Verlauf oder hochgradiger Nierenfunktionseinschränkung bei Erstdiagnose und/oder drohender Dialysepflichtigkeit einer AAV hat sich in Analogie zur Behandlung der ebenfalls Auto-Antikörper vermittelten anti-GBM-Erkrankung die additive Plasmapherese in Kombination mit der Remissionsinduktionstherapie etabliert. Hierbei erfolgt ein PA (7x in 14 Tagen, 60 ml/kg) mit FFP bei Blutungsgefahr (z. B. nach Nierenbiopsie).

Auf Basis der Entdeckung der pathogenetisch relevanten ANCA ergibt sich auch eine rationale für den systematischen Einsatz dieser Therapieverfahren bei einer Vaskulitis der kleinsten 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 kleine, randomisierte kontrollierte Studien belegten die Wirksamkeit des PA bei Patienten mit schwerer Nierenbeteiligung, definiert als ein Serumkreatinin über 500 µmol/l bzw. 5,8 mg/dl. (Walsh et al. 2011). Bei Patienten mit diesen Charakteristika liegt die number needed to treat unter der number needed to harm.

Die erste größere randomisierte Studie zur Evaluation des Benefits des PA randomisierte 132 AAV-Patienten mit schwerer renaler Beteiligung zur einer Cyclophosphamidinduktionstherapie plus PA oder plus hochdosierte Methylprednisolonpulse (Kontrollarm) und konnte nach 12 Monaten eine Halbierung des Risikos für das Erreichen einer 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 Vermutung für das Verschwinden des Benefits bestand in der Annahme, dass der PA hier zu spät im Krankheitsgeschehen eingesetzt wurde.

Deshalb erfolgte eine weitere, bislang größte multizentrische randomisierte Vaskulitistherapie-Studie, welche 704 Patienten mit Nierenbeteiligung und eGFR < 50 ml/min und/oder alveolärer Hämorrhagie einschloss und eine mittlere Beobachtungszeit von 2,9 Jahren umfasste. Die Patienten erhielten eine Standard-Induktionstherapie (Cyclophosphamid oder Rituximab) und wurden hinsichtlich zusätzlichen Plasmaaustausches (7 Behandlungen mit je 60 ml/kg Austauschvolumen) randomisiert. In einem faktoriellen Design wurden auch 2 verschiedene Steroidregime randomisiert getestet (Walsh et al. 2020). Der additive PA resultiert nicht in einer geringeren Inzidenz des primären kombinierten Endpunktes bestehend aus Tod oder terminaler Nierenkrankheit. Dieses Ergebnis galt auch für alle Subgruppen inclusive der Patienten mit alveolärer Hämorrhagie. Das niedriger dosierte Steroid-regime (61 % der Standarddosis nach 6 Monaten) erwies sich hinsichtlich desselben Endpunktes als nicht unterlegen.

Der fehlende Benefit des PA war unerwartet und möglicherweise bei einem hohen MPO-ANCA positiven Patientenanteil (59 %) auf schon stattgehabte glomeruläre Sklerose- und interstitielle Fibroseprozesse zurückzuführen, die gerade, oft klinisch inapparent, die MPO-ANCA pos. Glomerulonephritis charakterisiert (Hakroush et al. 2021).

Da keine Eingangsbiopsien gefordert waren, kann die Frage nach der Akuität der entzündlichen Läsionen nicht beantwortet werden. Aufgrund einer fehlenden Interimsanalyse kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass PA einen kurzzeitigen Benefit gezeigt hat, der eventuell später wieder verschwand. Zudem findet sich keine Angabe der Zahl der Patienten, die gescreent, aber nicht randomisiert wurden, so dass auch ein Nicht-Einschluss schwer kranker Patienten aus Furcht vor einer Randomisierung in den vermeintlich weniger effektiven PA-Freien Therapiearm einen Bias darstellen könnte.

Eine rezente Meta-Analyse, die alle randomisierten kontrollierten Studien mit additivem PA vs. keine additive Maßnahme jeweils plus Standardinduktionstherapie analysierte, bestätigte den fehlenden Benefit des PA auf die Endpunkte Mortalität, terminale Nierenkrankheit oder schwere unerwünschte Ereignisse. (Yamada et al. 2021). Das Resultat wird von rezent publizierten real life Daten aus der Mayo Clinic bestätigt (Casal Moura et al. 2020).

Auch in einer retrospektiven französischen Kohortenstudie konnte bei AAV-Patienten mit versus ohne additive PA-Behandlung kein Vorteil hinsichtlich Tod oder Nierenersatztherapie gefunden werden, allerdings wurde ein Vorhersagemodell entwickelt, welches Patienten mit einem signifikanten Benefit einer PA Behandlung markiert (Nezam et al. 2022). Ein solches

Modell müsste in einer prospektiven Studie evaluiert werden.

Die aufgeführten Daten haben dazu geführt, dass die kürzlich erschienenen KDIGO Leitlinien zur Therapie der Glomerulonephritiden den Routineeinsatz von PA bei Patienten mit AAV nicht mehr empfiehlt (Rovin et al. 2021). Post-hoc Analysen zum PA aus PEXIVAS liegen inzwischen für Patienten mit renaler Beteiligung (Odler et al. 2025) sowie pulmonaler Hämorrhagie vor (Fussner et al. 2024).

Dabei scheinen die Patienten vom PA durch eine bessere Restitution der eGFR in den ersten 4 Wochen zu profitieren, was mit einem geringeren Risiko zu ESRD assoziiert war, während sich abseits der geringeren Mortalität bei diffuser alveolärer Hämorrhagie unter PA keine weiteren Differenzierungen ergaben. Auch das Risko des Rezidivs wurde vom PA nicht beeinflusst.

Der Einsatz von PA ist einer individuellen Einzelfallentscheidung des Behandlers bei hoher und histologisch nachgewiesener ausgeprägter akuter renaler Krankheitsaktivität vorbehalten.

Zudem gehört der PA weiterhin zur Standardtherapie der anti-GBM Erkrankung und des overlap Krankheitsbildes aus anti-GBM und AAV, hier wird die PA so lange parallel zur immunsuppressiven Medikation durchgeführt, bis die anti-GBM-Antikörper nicht mehr nachweisbar sind.

Bei Patienten mit alveolärer Hämorrhagie sollte, um die pulmonale Hämorrhagien nicht zu aggravieren, die PA gegen FFP erfolgen und eine Volumenüberladung unbedingt vermieden und ggf. mit lokaler Citratantikoagulation bei der PA gearbeitet werden.

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Anhand der Daten der randomisierten PEXIVAS-Studie und den Resultaten aus Beobachtungsstudien sowie den KDIGO Empfehlungen ist der PA bei AAV kein Bestandteil einer Standardtherapie, sondern einer individuellen ärztlichen Einzelfallentscheidung bei rasch progredienter akuter Krankheitsaktivität in Lunge und /oder Niere vorbehalten. Ob sich diese Daten auf die Vergütungssituation des PA bei AAV auswirkt, kann momentan nicht beantwortet werden.

Patienten mit einem überlappenden Nachweis von ANCA und anti-GBM Antikörpern sollte 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 für GPA und schwere renale Beteiligung	
Kategorie der Indikation:	I
Empfehlungsgrad:	1A

Bei KDIGO gibt es hier keinen Empfehlungsgrad gegen das Einsetzen des PA.			
Vasculitis, ANCA associated			
Microscopic polyangiitis	TPE	III	1B
Granulomatosis with polyangiitis	TPE	III	1B
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	TPE	III	2C

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.

Casal Moura, M., Irazabal, M.V., Eirin, A. et al., Efficacy of Rituximab and Plasma Exchange in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Severe Kidney Disease. J Am Soc Nephrol, 2020; 31(11): 2688-2704.

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.

Fussner LA, Flores-Suárez LF, Cartin-Ceba R, Specks U, Cox PG, Jayne DRW, Merkel PA, Walsh M; PEXIVAS Investigators. Alveolar Hemorrhage in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Results of an International Randomized Controlled Trial (PEXIVAS). Am J Respir Crit Care Med. 2024 May 1;209(9):1141-1151.

Grayson, P. C., Ponte, C., Suppiah, R. et al., 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. Ann Rheum Dis, 2022; 81(3): 309-314.

Hakroush, S., Tampe, D., Strobel, P. et al., Comparative Histological Subtyping of Immune Cell Infiltrates in MPO-ANCA and PR3-ANCA Glomerulonephritis. Front Immunol, 2021; 12: 737708.

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.

Hellmich, B., Lamprecht, P., Spearpoint, P. et al., New insights into the epidemiology of ANCA-associated vasculitides in Germany: results from a claims data study. Rheumatology (Oxford), 2021; 60(10): 4868-4873.

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.

Holle J, Kubacki T, Aries PM et al., (2024) S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie ANCA-assoziierter Vaskulitiden. AWMF Registernummer: 060-012.

Jayne, D. R. W., Merkel, P. A., Schall, T. J. et al., Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med, 2021; 384(7): 599-609.

Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F et al. Randomized trial of plasma exchange or high-doseage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vascultis. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2180-2188.

Jennette, J. C., Falk, R. J., Bacon, P. A. et al., 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum, 2013; 65(1):1-11.

Jennette JC, Falk RJ, Hu P, et al. Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. Annu Rev Pathol 2013:8;139-160.

Jennette JC and Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. Nat Rev Rheumatol 2014:10;463-473.

KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY (ANCA)-ASSOCIATED VASCULITIS. Kidney International (2024) 105 (Suppl 3S), S71-S116.

King, C., Druce, K. L., Nightingale, P. et al., Predicting relapse in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a Systematic review and meta-analysis. Rheumatol Adv Pract, 2021; 5(3): rkab018.

Luqmani RA. Vasculitis: an update. Br J Hosp Med (Lond) 2014:75;432-439.

Lyons, P. A., Peters, J. E., Alberici, F. et al., Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. Nat Commun, 2019; 10(1): 5120.

Lyons, P. A., Rayner, T. F., Trivedi, S. et al., Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med, 2012; 367(3): 214-23.

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.

Monti, S., Craven, A., Klersy, C. et al., Association between age at disease onset of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and clinical presentation and short-term outcomes. Rheumatology (Oxford), 2021; 60(2): 617-628.

Nelveg-Kristensen, K. E., Szpirt, W., Carlson, N. et al., Increasing incidence and improved survival in ANCA-associated vasculitis-a Danish nationwide study. Nephrol Dial Transplant, 2021; 37(1): 63-71.

Nezam, D., Porcher, R., Grolleau, F. et al., Kidney Histopathology Can Predict Kidney Function in ANCA-Associated Vasculitides with Acute Kidney Injury Treated with Plasma Exchanges. J Am Soc Nephrol, 2022; 33(3): 628-637.

Odler B, Riedl R, Geetha D, Szpirt WM, Hawley C, Uchida L, Wallace ZS, Walters G, Muso E, Tesar V, Pusey CD, Little MA, Merkel PA, Walsh M, Jayne DRW, Kronbichler A; PEXIVAS Investigators. The effects of plasma exchange and glucocorticoids on early kidney function among patients with ANCA-associated vasculitis in the PEXIVAS trial. Kidney Int. 2025 Mar;107(3):558-567.

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 determing the risk of renal relapse in ANCA-associated vasculitis. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13: 251-257.

Robson, J. C., Grayson, P. C., Ponte, C. et al., 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. Ann Rheum Dis, 2022; 81(3): 315-320.

Rovin, B. H., Adler, S. G., Barratt, J. et al., Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int, 2021; 100(4): 753-779.

Schirmer, J. H., Aries, P. M., de Groot, K. et al., [S1 guidelines Diagnostics and treatment of ANCA-associated vasculitis]. Z Rheumatol, 2017; 76(Suppl 3): 77-104.

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.

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).

Schönermarck U. Treatment of ANCA-associated vasculitis. Nat Rev Nephrol 2014;10:25-36.

39. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010:363;221-232.

Suppiah, R., Robson, J. C., Grayson, P. C. et al., 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. Ann Rheum Dis, 2022; 81(3): 321-326.

Unizony, S., Villarreal, M., Miloslavsky, E. M. et al., Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. Ann Rheum Dis, 2016; 75(6): 1166-9.

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.

Walsh, M., Catapano, F., Szpirt, W. et al., Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. Am J Kidney Dis, 2011; 57(4): 566-74.

Walsh, M., Merkel, P. A., Peh, C. A. et al., Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med, 2020; 382(7): 622-631.

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.

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.

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.

Wester Trejo MAC, Floßmann O, Westman KW, Höglund P, Hagen EC, Walsh M, Bruijn 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.

Westman K, Flossmann O, Gregorini G. The long-term outcome of systemic vascultis. Nephrol Dial Transplant 2015; 30: i60-i66.

Yamada, Y., Harada, M., Hara, Y. et al., Efficacy of plasma exchange for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Res Ther, 2021; 23(1): 28.

Yates, M., Watts, R. A., Bajema, I. M. et al., EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis, 2016; 75(9):1583-94.

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-Isotypen 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 [Gragnani, et al. 2014]. Während primär die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund steht, besteht bei schweren klinischen Verläufen oder refraktärer, lebensbedrohlichevr Erkrankung, wie im Rahmen einer rapidprogressiven Glomerulonephritis, schwerer Beteiligung

des zentralen Nervensystems oder Ischämie von Organen die Indikation zur Elimination der Kryoglubuline 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 Symptome 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 (siehe Tabelle 1 und 2)	
Einsatz der TA (PA, DFPP, IA)	
Kategorie der Indikation:	II
Empfehlungsgrad:	2B

Literatur

Bacon BR and Khalid O. New therapies for hepatitis C virus infection. Mo Med 2011:108;255-259.

Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, 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 ninth Special Issue. J Clin Apher 2023;38:77-278.

Dammacco F and Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. N Engl J Med 2013:369;1035-1045.

Gragnani L, Fabbrizzi 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.

Nakajima H, Kaneko S, Takano T, et al. Analysis of protein removal properties during cryofiltration apheresis using the Evaflux-5A plasma fractionator in a patient with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis. Ther Apher Dial 2014:18;258-264.

Poordad F. Big changes are coming in hepatitis C. Curr Gastroenterol Rep 2011:13;72-77.

Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, et al. The cryoglobulinaemias. Lancet 2012:379;348-360.

Siami GA and Siami FS. Current topics on cryofiltration technologies. Ther Apher 2001:5;283-286.

Stefanutti C, Di Giacomo S, Mareri M, et al. Immunoadsorption 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 führen.

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 frühzeitigerer 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 [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 eine 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 PA, beim SLE bisher nicht etabliert. Es gibt keinen kontrollierten Vergleich der IA zur Standardtherapie. Da 4 RCT 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 PA 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 frühzeitigerer Diagnosestellung führt zur Abnahme der schweren Fälle.

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Einsatz der TA (PA, DFPP, IA)	
Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	2B

Literatur

Anders HJ, Rovin B. A pathophysiology-based approach to the diagnosis and treatment of lupus nephritis. Kidney Int 2016; 90: 493–501.

Aringer M, Schneider M. Management des systemischen Lupus erythematodes. Internist 2016; 57: 1052-1059.

Braun N, Erley C, Klein R, Kötter I, Saal J, Risler T. Immunoadsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythematosus. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1367-1372.

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.

Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, 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 ninth Special Issue. J Clin Apher 2023;38:77-278.

Hohenstein B, Bornstein SR and Aringer M. Immunoadsorption for connective tissue disease. Atheroscler Suppl 2013:14;185-189.

Hoover PJ, Costenbader KH. Insights into the epidemiology and management of lupus nephritis from US rheumatologist's perspective. Kidney Int 2016; 90: 487-492.

Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock T, Schneider M. Diagnostik und Therapie des systemischen Lupus erythematodes. Dt Ärzteblatt 2015; 112: 423-432.

Stummvoll G, Aringer A, Handisurya A, Derfler K. Immunoadsorption in autpimmune diseases affecting the Kidney. Semin Nephrol 2017; 37: 478-487.

Stummvoll GH, Aringer M, Smolen JS, et al. IgG immunoadsorption reduces systemic lupus erythematosus activity and proteinuria: a long term observational study. Ann Rheum Dis 2005:64;1015-1021.

Stummvoll GH, Schmaldienst S, Smolen JS, et al. Lupus nephritis: prolonged immunoadsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity. Nephrol Dial Transplant 2012:27;618-626.

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 steroid-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 in Deutschland 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. Die Rekurrenzrate 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 seiner 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 Rekurrenz 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, Büssemaker et al. 2001, Fencl 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 (siehe Tabelle 1 und 2)	
Einsatz der TA (PA, DFPP, IA) beim Rezidiv der FSGS nach Nierentransplantation	
Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	2B

Literatur

Beige J, Prez-Canto A, Moosmayer I, Offermann G, Zidek W. Immunoadsorption with tryptophan adsorbers for successful treatment of late steroid-refractory recurrent focal glomerulosclerosis. Am J Transplant 2003; 3: 1459

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.

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.

Büssemaker E, Passauer J, Franz T, Gross P. Tryptophan immunoadsorption strongly reduces proteinuria in recurrent nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1270-1272.

Chen YM and Liapis H. Focal segmental glomerulosclerosis: molecular genetics and targeted therapies. BMC Nephrol 2015:16;101.

Clark WF, Huang SS, Walsh MW, et al. Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. Kidney Int 2016:90;974-984.Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, 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 ninth Special Issue. J Clin Apher 2023;38:77-278.

De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Fervenza FC. Differentiating primary, genetic, and secondary FSGS in adults: a clinicopathologic approach. J Am Soc Nephrol 2018; 29: 759-774.

Fencl 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 immunoadsorption should be associated with better prognosis. Minerva Pediatrica 2016; 68: 348-54.

Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. Nat Rev Nephrol 2015:11;76-87.

Franke D, Zimmering M, Wolfish N, Ehrich JHH, Filler G. Treatment of FSGS with plasma exchange and immunadsorption. Pediatr Nephrol 2000; 14: 965–969.

Haas M, Godfrin Y, Oberbauer R, Yilmaz N, Borchhardt K, Rgele H, Druml W, Derfler K, Mayer G. Plasma immunoadsorption treatment in patients with primary focal segmental glmoerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 2013-2016.

Kandus A, Ponikvar R, Buturovic-Ponikvar J, et al. Plasmapheresis and immunoadsorption for treatment and prophylaxis of recurrent focal segmental glomerulosclerosis in adult recipients of deceased donor renal grafts. Ther Apher Dial 2013:17;438-443.

Lionaki S, Vlachopanos G, Georgalis A, Liapis G, Skalioti C, Zavos G, BoletisJN. Individualized scheme of immunoadsorption for the recurrence of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in the graft: a single center experience. Renal Failure 2016; 37: 777-783.

Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2010:25;25-31.

Pullen N and Fornoni A. Drug discovery in focal and segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 2016:89;1211-1220.

Rudnicki M. FSGS Recurrence in Adults after Renal Transplantation. Biomed Res Int. 2016;2016:3295618.

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 pulmo-renalen 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) in Anlehnung an die Methodik der ASFA [Connelly-Smith et al. 2023]:

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Einsatz der TA (PA, IA)	
Kategorie der Indikation:	I
Empfehlungsgrad:	1B

Literatur

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.

Clark WF, Huang SS, Walsh MW, et al. Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. Kidney Int 2016:90;974-984

Henderson SR, Salama AD. Diagnostic and management challenges in Goodpasture's (anti-glomerular basement membrane) disease. Nephrol Dial Transplant 2018; 33: 196-202.

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.

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.

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 chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems bei jungen Menschen. Es gibt ca. 280.000 Betroffene in Deutschland, zwei Drittel davon sind Frauen [Hemmer 2024]. 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. Ein MS-Schub ist definiert als akute Neumanifestation oder Exazerbation bereits zuvor aufgetretener neurologischer Symptome, die mindestens 24 Stunden anhalten und nicht durch Änderungen der Körpertemperatur oder im Rahmen von Infektionen erklärbar sind. In der Regel präsentiert sich ein Schub als Optikusneuritis, als Hirnstammsyndrom oder eine inkomplette Myelitis. Es kann jedoch auch zu atypischen Präsentationen kommen, wie z. B. neuropsychiatrischen Symptomen, neurokognitiven Symptomen einschließlich einer isolierten Fatigue, epileptischen Anfällen, Kopfschmerzen oder unspezifischen Enzephalopathien [Jakimovski et al. 2024].

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Die Therapie der MS wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in einem Stufenschema zusammengefasst [Hemmer 2024; Hoffmann et al. 2022]. Ergänzend ist das Konsensuspapier zum Einsatz der therapeutischen Apherese anzuführen [Köhler et al. 2019]. Hierin wird die bestverfügbare Evidenz unter Einbezug der aktuellen Studienlage sowie der

Erfahrungen aus der klinischen Anwendung für die wichtigsten neurologischen Indikationen zusammengefasst. Zur Behandlung der MS stehen verlaufsmodifizierende und immunsupprimierende Therapien zur Verfügung. Abhängig von milder bzw. (hoch)-aktiver Verlaufsform kommen verschiedene Wirkstoffe zum Einsatz. Ziele sind eine Verringerung der Schubrate und Beschwerdefreiheit. Standard für die Behandlung des akuten MS-Schubes ist die intravenöse Glukokortikosteroid (GKS)-Pulstherapie (0,5 bis 1 g Methylprednisolon an drei bis fünf Tagen), möglichst unter stationären Bedingungen. Bleiben die Symptome des Schubes nach GKS-Pulstherapie funktionell beeinträchtigend oder schreiten weiter fort, sollte die Eskalation mit Plasmaaustausch (Synonym Plasmapherese) oder Immunadsorption erfolgen, insbesondere wenn der Patient bei einem vorausgegangenen Schub sehr gut auf diese Therapie angesprochen hat. Alternativ kann zunächst ein zweiter GKS-Puls (2 g an drei bis 5 Tagen) in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung soll individuell nach Verfügbarkeit und individuellen Faktoren des Patienten getroffen werden [Hemmer 2024]. Möglicherweise sind Biomarker wie Neurofilament Leichtketten (sNfL) und serum glial fibrillary acidic protein' (sGFAP) hilfreich bei der Therapieentscheidung (Vardakas et al. 2024). Aktuelle Studien sprechen für eine Überlegenheit der Aphereseverfahren gegenüber einer ultrahochdosierten GKS-Pulstherapie [Pfeuffer et al. 2019, 2022] Eine effiziente Schubtherapie kann einen positiven Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf der MS haben [Jakimovski et al. 2024].

Rationale für den Einsatz der Therapeutischen Apherese (TA)

Obwohl die Pathophysiologie der MS noch nicht vollständig geklärt ist, geht man davon aus, dass sie durch humorale und zellvermittelte Autoimmunität sowie durch genetische und umweltbedingte Faktoren (einschließlich EBV-Infektion) vermittelt wird. Die antikörpervermittelte Demyelinisierung, Axonschädigung und Aktivierung von Komplement wird als ein wichtiger Faktor der Immunpathogenese bei MS angesehen [Jakimovski et al. 2024]. Frühe MS-Läsionen können in unterschiedliche immunhistopathologische Muster eingeteilt werden. Läsionen, die mit einer Anreicherung von Komplement, B-Zellen und Immunglobulinen entlang der Myelinscheide einhergehen, scheinen dabei prädiktiv für ein gutes Ansprechen auf die Apherese zu sein [Keegan et al. 2005]. So zeigten Patienten mit steroidrefraktären MS-Schüben und diesem in Biopsien detektierten Muster ein besonders gutes Ansprechen auf Immunadsorption und Plasmaaustausch [Stork et al. 2018]. Die rasche Entfernung der Autoantikörper und Immunkomplexe mittels Immunadsorption oder Plasmaaustausch bei akutem MS-Schub ist daher ein plausibler Therapieansatz. Durch die Plasmatherapie wird die Autoantikörperkonzentration im Intravasalraum unmittelbar reduziert. Es folgt eine gepulste Induktion der Antikörperumverteilung aus dem Extravasalraum mit nachfolgenden immunmodulatorischen Veränderungen, darunter eine Modulation der B-Zellfunktion, die Reduktion von B-Zellsubtypen, die Freisetzung leukozytenaktivierender Zytokine sowie eine Veränderung der Antikörperreaktivität [Boedecker et al. 2022, Hecker et al. 2025, Pfeuffer et al. 2022].

Indikation für die TA

Bei steroidrefraktären Schüben der MS sind der Plasmaaustausch und die Immunadsorption als Eskalationstherapie indiziert [Hemmer 2024, Hoffmann et al. 2022]. Die Effektivität beider Methoden in der Behandlung des steroidrefraktären MS-Schubes konnte in zahlreichen klinischen Studien gezeigt werden [Weinshenker et al. 1999; Heigl et al. 2013; Ehler et al. 2015, Schimrigk et al. 2016; Köhler et al. 2019; Lipphardt et al. 2019]. Die Ansprechraten lagen zwischen 60 und fast 90 Prozent [Köhler et al. 2019]. Die wesentlichen Vorteile der Immunadsorption im Vergleich zum Plasmaaustausch liegen in der Selektivität der Adsorption und der besseren Verträglichkeit, u. a. durch die fehlende Notwendigkeit der Gabe einer Fremdproteinlösung [Köhler et al. 2011, Schneider-Gold et al.]. In einer rezenten retrospektiven Beobachtungsstudie an 153 Patienten mit autoimmun vermittelten neurologischen Erkrankungen, wurden in der mit Immunadsorption behandelten Gruppe 50 % weniger Nebenwirkungen beobachtet als in der Plasmaaustauschgruppe. In der mit Immunadsorption behandelten Gruppe sprachen 91 % der Patienten an im Vergleich zu 74 % in der Plasmaaustauschgruppe [Klingele et al. 2020]. Zum Vergleich der Wirksamkeit von Plasmaaustausch und Immunadsorption bei steroidrefraktärem MS-Schub liegt aktuell eine randomisierte Studie mit 61 Patienten vor. Die Immunadsorption war bezüglich des primären Endpunktes nach vier Wochen („MS functional composite" [MSFC]) der Plasmapherese überlegen ($p = 0{,}034$) mit Antwortraten in der Immunadsorptionsgruppe von 86,7 % vs. 76,7 % in der Plasmapheresegruppe [Dorst et al. 2019].

Eingesetzte Verfahren der TA und Therapieschema

Zur Behandlung des steroidrefraktären MS-Schubes werden in der Regel 5 bis 6 Immunadsorptions- bzw. Plasmaaustausch-Behandlungen innerhalb von 14 Tagen durchgeführt. Über eine Erweiterung auf 7 bis 8 Behandlungen bei Nichtansprechen ist individuell zu entscheiden [Hemmer 2024]. Beim Plasmaaustausch wird das 1–1,5-fache Patientenplasmavolumen behandelt. Bei der Tryptophan-Immunadsorption mit Einmaladsorbern werden pro Therapie in der Regel 2 bis 2,5 Liter Plasma behandelt, mit regenerierbaren

Adsorbern das bis zu 2,5-fache Plasmavolumen [Heigl et al. 2013; Schimrigk et al. 2016; Connelly-Smith et al. 2023].

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 schweren MS-Schubes findet i. d. R. unter stationären Bedingungen statt. Der Plasmaaustausch wird über ein bundeseinheitliches Zusatzentgelt (ZE 36, OPS-Kode 8-820) zusätzlich zur Fallpauschale vergütet. Die Immunadsorption wird über ein krankenhausindividuell zu verhandelndes Zusatzentgelt (ZE202x-13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Adsorber (OPS-Kode 8-821.44) und Behandlungen mit regenerierbaren Adsorbersystemen (OPS 8-821.41, .42, .43) unterschieden [siehe Tab. 4].

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation (PA, IA):	II
Empfehlungsgrad:	1B

Spezialsituation: 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 viele verlaufsmodifizierende 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 [Hemmer 2024]. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft und in der Stillphase wird der Einsatz von GKS weniger kritisch gesehen, steroidrefraktäre Verläufe kommen jedoch vor.

Die Indikation für eine therapeutische Apherese, insbesondere für die Immunadsorption, ist auch in der Schwangerschaft gegeben, insbesondere bei einer Kontraindikation für Steroide im ersten Trimenon, bei steroidrefraktären Schüben oder optional als Erstlinientherapie bei schweren MS-Schüben [Hemmer 2024, Hoffmann et al. 2022]. In einer retrospektiven Fallsammlung hat sich die Tryptophan-Immunadsorption 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. 2018]. In der sensiblen Situation einer Schwangerschaft erscheint der Einsatz eines selektiven Verfahrens wie der Immunadsorption besonders vorteilhaft, da hier im Gegensatz zum Plasmaaustausch wichtige körpereigene Hormone und Gerinnungsfaktoren im Plasma erhalten bleiben.

Spezialsituation: Therapie der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) bei MS

Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

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. Natalizumab und andere krankheitsmodifizierende Therapien wie Fingolimod, Dimethylfumarat, Alemtuzumab und Ocrelizumab zur Behandlung der hochaktiven, schubförmig remittierenden MS gehen, insbesondere bei Anti-JC-Virus-Antikörper positiven Patienten, mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) einher [.

Rationale und Indikation für den Einsatz der TA

Die Rationale für den Einsatz der Immunadsorption bzw. des Plasmaaustauschs liegt in der raschen Entfernung des Wirkstoff-Antikörpers, z. B. Natalizumab aus dem Blutgefäßsystem [Clifford et al. 2010]. Die therapeutische Apherese kann daher als Notfallmaßnahme nach Auftreten einer schweren PML, z. B. unter Natalizumab, eingesetzt werden, um nach Beendigung der Medikamenten-Einnahme den Antikörper rasch aus dem Blutgefäßsystem des Patienten zu eliminieren [Wenning et al. 2009]. Verschiedene retrospektive Analysen fanden jedoch keine Assoziation zwischen einer Behandlung mit Apherese und einem klinischen Benefit hinsichtlich Mortalitätsrate und Outcome [Landi et al. 2017; Sriwastava et al. 2021], wenn auch mit der Einschränkung, dass die in diesen Studien mit Immunadsorption oder Plasmaaustausch behandelten Patienten die am schwersten betroffenen mit der schlechtesten Prognose waren, was vermutlich zu einer negativen Verzerrung führte. Bis kontrollierte Daten vorliegen, ist eine individuelle Nutzen-Risiko Bewertung für den Einsatz der therapeutischen Apherese bei Natalizumab-assoziierter PML unverzichtbar.

Literatur

Boedecker SC, Luessi F, Engel S, et al. Immunoadsorption and plasma exchange – Efficient treatment options for neurological autoimmune diseases. J Clin Apher 2022; 37: 70-81.

Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, 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 Ninth Special Issue J Clin Apheresis 2023;38:77-278.

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.

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.

Dorst J, Fangerau T, Taranu D et al. Safety and efficacy of immunoadsorption versus plasma exchange in steroid-refractory relapse of multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A randomized, parallel-group, controlled trial. EClinicalMedicine 2019; 16:98-106.

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. PLoSOne 2015; DOI: 10.1371/journal.pone.0134583.

Hecker M, Fitzner B, Ludwig-Portugall I, et al. Apheresis for the treatment of relapses in MS and NMOSD: reduced antibody reactivities, gene expression changes and potential clinical response indicators. Front Immunol 2025;16:1531447.

Heigl F; Hettich R; Arendt et al. Immunoadsorption in steroid-refractory multiple sclerosis: Clinical experience in 60 patients. Atheroscler Suppl 2013; 14:167-173.

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.

Hemmer B., Gehring K. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2024, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 04.06.2025)

Hoffmann F, Kraft A, Heigl F et al. Tryptophan immunoadsorption during pregnancy and breatsfeeding in patients with acute relapse of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Ther Adv Neurol Disord 2018; 11:1-12.

Hoffmann F Köhler, W, Kleiter I. Position der therapeutischen Apherese in der Leitlinie zur Diagnose und Therapie der mutiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. DGNeurologie 2022 https://doi.org/10.1007/s42451-022-00414-1

Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, et al. Multiple sclerosis. Lancet 2024;403:183-202.

Keegan M, Konig F, McClelland R et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. Lancet 2005;366 (9485):579-82.

Klingele M et al. Therapeutic apheresis within immune-mediated neurological disorders: dosing and its effectiveness. Scientific reports 2020; 10:7925

Koessler J, Kobsar A, Kuhn S et al. The effect of immunoadsorption with the immusorba TR-350 on coagulation compared to plasma exchange. Vox Sanguins 2015; 108:46-21.

Köhler W, Bucka C & Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. J Clin Apher 2011; 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.

Kurtzke JF Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33:1444-1452.

Landi D, Rossi N, Zagalia S et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. Neurology 2017; 88: 1144-1152.

Lipphardt M, Muehlhausen J, Kitze et al. Immunoadsorption or plasma exchange in steroid-refractory multiple sclerosis and neuromyelitis optica. J Clin Apher 2019; 34:381-391.

Pfeuffer S, Rolfes L, Bormann E et al. Comparing plasma exchange to escalated methyl prednisolone in refractory multiple sclerosis relapses. J Clin Med, 2019. 22;9(1): 35.

Pfeuffer S, Rolfes L, Wirth T, et al. Immunoadsorption versus doubledose methylprednisolone in refractory multiple sclerosis relapses. J Neuroinflammation. 2022;19:220.

Schimrigk S, Faiss J, Köhler W et al. Escalation therapy of steroid refractory multiple sclerosis relapse with tryptophan immunoadsorption – observational multicenter study with 147 patients. Eur Neurol 2016; 75:300-306

Sriwastava S, Kataria S, Srivastava S et al. Disease-modifying therapies and progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. J Neuroimmunol 2021; 360:577721

Stork L, Ellenberger D, Beißbarth T, et al. Differences in the response to apheresis therapy of patients with 3 histopathologically classified immunopathological patterns of multiple sclerosis. JAMA Neurol 2018; 75:428-435.

Vardakas I, Dorst J, Huss A, et al. Serum neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein for predicting response to apheresis in steroid-refractory multiple sclerosis relapses. Eur J Neurol. 2024 Aug;31(8):e16323.

Weinshenker 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.

Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J et al. Treatment of progressive mulitfocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. N Engl J Med 2009; 361;11: 1075-1080.

Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankung (NMOSD)

Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Die Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankung (NMOSD) ist eine meist schubförmig verlaufende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, bei der es zu schweren Entzündungen kommt, die vor allem die Sehnerven, das Rückenmark und den Hirnstamm betreffen. Schübe zeichnen sich bei NMOSD häufig durch eine schlechte bzw. fehlende Rückbildungstendenz aus, die rasch in eine höhergradige Behinderung münden [Kretschmer et al. 2025]. Die NMOSD ist mit einer Prävalenz von 1–4/100.000 in Europa eine seltene Erkrankung, die überwiegend Frauen betrifft. [Jarius et al. 2023; Kümpfel et al. 2024]. Historisch wurde die Neuromyelitis optica lange Zeit als Subtyp der Multiplen Sklerose (MS) klassifiziert. Die Entdeckung spezifischer Autoantikörper, Aquaporin-4-Antikörper (AQP4-IgG), im Serum betroffener Patienten erlaubt eine klare Abgrenzung zur MS. Die Autoantikörper gelten als pathogen. Bei etwa 20 % 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 (MOG-IgG). Diese werden seit dem Jahr 2023 bei den MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen (Synonym MOGAD) eingeordnet, Hemmer, 2024, Jarius et al. 2023] Die Diagnosestellung der NMOSD erfolgt anhand international konsensbasierter Kriterien [Jarius et al. 2023].

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Die Therapie der NMOSD wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zusammengefasst [Hemmer 2024; Hoffmann et al. 2022]. Ergänzend ist das neurologische Konsensuspapier zum Einsatz der therapeutischen Apherese anzuführen [Köhler et al. 2019]. Der akute NMOSD-Schub wird analog zur MS mit intravenöser Steroid-Pulstherapie (1 g Methylprednisolon an fünf aufeinanderfolgenden Tagen) behandelt. Eine frühe Behandlung des Schubes ist entscheidend für das Therapieansprechen. Die Immunadsorption und der Plasmaaustausch sind sowohl als Erstlinientherapie als auch bei steroidrefraktären Verläufen in der Schubtherapie indiziert [Hemmer 2024, Kümpfel et al. 2024]. Schwere Schübe können rasch zu relevanten Behinderungen wie Rollstuhlpflichtigkeit und Erblindung führen. Neben der intensiven Schubtherapie kommt der Langzeittherapie der NMOSD zur Prävention neuer Schubereignisse eine besondere Bedeutung zu. Mit einer Immuntherapie wird daher möglichst rasch nach Diagnosestellung begonnen. Neben oralen Steroiden, Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil und Rituximab (off-label) stehen für die AQP4-IgG positive NMOSD heute verschiedene monoklonale Antikörper, darunter Inebilizumab (monoklonaler Antikörper gegen CD19 von B-Zellen), Eculizumab und Ravulizumab (monoklonale Antikörper gegen die Komplementkomponente C5) und Satralizumab (monoklonaler Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor) zur Verfügung [Hemmer 2024; Häußler et al. 2025].

Rationale für den Einsatz der TA

Bei der NMOSD handelt es sich um eine autoimmunvermittelte Erkrankung. Die Bindung der Autoantikörper an den Wasserkanal AQP4 auf Astrozyten aktiviert die Komplementkaskade gefolgt von Leukozyteninfiltration und Zytokinausschüttung, was zu einer Schädigung zunächst der Astrozyten, dann der Oligodendrozyten, Demyelinisierung, Neuronenverlust und Neurodegeneration führt. Die selektive extrakorporale Elimination der AQP4-Antikörper ist somit ein pathogenetisch basiertes Therapieprinzip zur Behandlung akuter NMOSD-Schübe. Eine effiziente Schubtherapie ist bei NMOSD-Patienten entscheidend für die Langzeitprognose und den Grad der Behinderung [Kümpfel et al. 2024; Kleiter et al. 2016]. Die rasche Entfernung der pathogenen Autoantikörper und Immunkomplexe mittels Plasmaaustausch oder Immunadsorption ist ein plausibler Therapieansatz.

Indikation für die TA

Bei steroidrefraktären Verläufen eines Erkrankungsschubes sollen die Immunadsorption oder der Plasmaaustausch rasch zum Einsatz kommen, und zwar sowohl bei AQP4-IgG-positiver als auch doppel-negativer NMOSD [Kümpfel et al. 2024]. Beide Aphereseverfahren kommen optional auch in Kombination mit der laufenden Steroidgabe oder als alleinige Ersttherapie in Betracht, insbesondere bei anamnestisch gutem Ansprechen auf Apherese, unzureichendem Ansprechen auf Steroide bei früheren Schüben, sowie insbesondere bei schwerer Myelitis. Die Wirksamkeit der Aphereseverfahren bei NMOSD-Schüben wurde in zahlreichen retrospektiven Studien gezeigt [Kümpfel et al. 2024, Xu et al. 2024, Kretschmer et al. 2025]. Patienten mit einer isolierten Myelitis sprachen besser auf Aphereseverfahren als Erstlinientherapie an als auf eine Steroid-Pulstherapie [Kleiter et al. 2016]. Ein früher Beginn der Apheresetherapie ist mit einem besseren Ansprechen assoziiert [Hemmer 2024, Bonnan et al. 2018; Kleiter et al. 2016, 2018]. Die Anzahl der Behandlungen richtet sich nach dem klinischen Bild, ggf. werden mehrere Therapiezyklen benötigt um eine ausreichend stabile Besserung zu erreichen [Hemmer 2024, Hoffmann et al. 2022]. Bei einem Schub während der Schwangerschaft kommen – abhängig vom Schwangerschaftsstadium und der Schwere des Schubs – eine Steroid-Pulstherapie sowie eine Apherese, vorzugsweise in Form der Immunadsorption, als Therapieoptionen in Betracht [Kümpfel et al. 2024].

Retrospektive Analysen zeigten eine Stabilisierung schwerer, therapierefraktärer NMOSD-Verläufe mit regelmäßigem Plasmaaustausch bzw. Immunadsorption als Langzeittherapie [Hemmer 2024; Heigl et al. 2023].

Zur Bewertung eines Therapieeffektes wird analog zum Vorgehen bei MS auch bei NMOSD-Patienten häufig eine Veränderung in der EDS-Skala (Expanded Disabilitiy 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 et al. 2018, Kümpfel et al. 2024]. Zur Behandlung eines schweren NMOSD-Schubes werden in der Regel 5 Plasmaaustausch- bzw. Immunadsorptionsbehandlungen innerhalb von 10 Tagen durchgeführt. Die NMOSD-Schubtherapie sollte erst beendet werden, wenn zumindest eine (Teil-) Remission erreicht ist, ggf. sind mehrere Therapiezyklen notwendig. Im Einzelfall ist eine Dauertherapie zur Stabilisierung des Krankheitsverlaufes mit Plasmaaustausch bzw. Immunadsorption alle zwei bis 12 Wochen notwendig [Visvanathan et al. 2021, Heigl et al. 2023]. Bei der Tryptophan-Immunadsorption mit nicht regenerierbaren Adsorbern werden pro Therapie in der Regel 2 bis 2,5 Liter Plasma behandelt, mit regenerierbaren Adsorbern das bis zu 2,5-fache Patientenplasmavolumen. Beim Plasmaaustausch wird in der Regel das 1 bis 1,5-fache Patientenplasmavolumen pro Therapie ausgetauscht. 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 Plasmaaustausch wird über ein bundeseinheitliches Zusatzentgelt (ZE 36, OPS-Kode 8-820) zusätzlich zur Fallpauschale vergütet. Die Immunadsorption wird über ein krankenhausindividuell zu verhandelndes Zusatzentgelt (ZE202x-13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Adsorber (OPS-Kode 8-821.44) und Behandlungen mit regenerierbaren Adsorbersystemen (OPS 8-821.41, .42, .43) unterschieden [siehe Tab. 4].

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation (PA, IA):	I
Empfehlung als First-line Therapie unter oben genannten Voraussetzungen, sowie klare Akzeptanz als Second-line Therapie	
Empfehlungsgrad:	1C
Langzeittherapie	
Kategorie der Indikation (PA, IA):	III
Empfehlungsgrad:	2C

Literatur

Bonnan, M, Valentino R, Debeugny S et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; 89:346-351

Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, 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 Ninth Special Issue J Clin Apheresis 2023;38:77-278.

Heigl F, Hettich R, Fassbender C et al. Immunoadsorption as maintenance therapy for refractory neuromyelitis optica spectrum disorder. Ther Adv Neurol Disord 2023; 16:1-12

Hemmer B., Gehring K. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2024, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 04.06.2025)

Häußler V, Trebst C, Engels D et al. Real-world multicenter cohort study on choices and effectiveness of immunotherapies in NMOSD and MOGAD. J Neurol Neurosurg Psychatry 2025;96:582-592

Hoffmann F Köhler, W, Kleiter I. Position der therapeutischen Apherese in der Leitlinie zur Diagnose und Therapie der mutiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. DGNeurologie 2022 https://doi.org/10.1007/s42451-022-00414-1

Hoffmann F, Kraft A, Heigl F et al. Tryptophan immunoadsorption during pregnancy and breatsfeeding in patients with acute relapse of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Ther Adv Neurol Disord 2018; 11:1-12.

Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelits optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. J Neurol 2023;270:3341-3368.

Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelits optica: evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. Ann Neurol 2016; 79(2):206-216.
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.
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.
Kretschmer JR, Tkachenko D, Kumpfel T, et al. Worse recovery from acute attacks and faster disability accumulation highlights the unmet need for improved treatment in patients with late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders (COPTER-LO study). Front Immunol. 2025;16:1575613.
Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O et al. Update on the diagnosis an treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. J Neurol 2024; 271:141-176
Kurtzke JF Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33:1444-1452.
Visvanathan S, Schee JP, Omar MA et al. Sequential intermittent therapeutic plasma exchange: a possible induction and maintenance therapy in the management of adult patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. Ther Apher Dial 2021; 256:513-532.
Xu Y, Wang H, Song T, et al. Efficacy and safety of apheresis therapy in AQP4 antibody-positive NMOSD attack: a propensity score-matched cohort study. CNS Neurosci Ther. 2024; 30:e14780.

Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierte Erkrankung (MOGAD)

Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Die Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierte Erkrankung (MOGAD) ist ein seltenes erworbenes demyelinisierendes Syndrom, das sich als Sehnervenentzündung (ON), transverse Myelitis (TM), akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) oder Hirnstammenzephalitis manifestiert. Das Vorliegen von MOG-IgG-Antikörpern gilt dabei als zentrales diagnostisches Kriterium [Banwell et al., 2023; Jarius et al. 2023]. Die MOG-IgG assoziierte Erkrankung zeigt Überlappungen mit dem klinischen und radiologischen Bild der MS und der NMOSD, ist jedoch als eigenständige Krankheitsentität abzugrenzen. Die MOGAD kann sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter auftreten, wobei die Optikusneuritis die häufigste Manifestation bei Erwachsenen und die ADEM die häufigste Manifestation im Kindesalter ist [Trewin et al. 2025]. Während bei Kindern ein monophasischer Verlauf überwiegt, verläuft die Erkrankung bei Erwachsenen meist schubförmig. Die Inzidenz der MOGAD liegt bei 1,6 bis 3,4 pro 1 Mio. Menschen pro Jahr. Die Prävalenz wird auf 20 pro 1 Mio. Menschen geschätzt. [Banwell et al., 2023; Winkelmann et al. 2024; Jarius et al. 2018].

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Die Therapie der MOGAD wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen zusammengefasst [Hemmer 2024; Hoffmann et al. 2022]. Da sich aus akuten Schüben in etwa der Hälfte der Fälle dauerhafte Behinderungen entwickeln, konzentrieren sich die therapeutischen Strategien auf die Verringerung der Häufigkeit und Schwere der Schübe sowie die optimale Schubtherapie [Zhang et al. 2025]. Bei bestätigter Diagnose einer MOGAD gemäß der 2023 publizierten Banwell Kriterien sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad oder bei frühen Schubrezidiven innerhalb des ersten Jahres eine Rezidivprophylaxe mit Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Rituximab, Mycophenolat-Mofetil oder Tocilizumab) oder intravenösen Immunglobulinen erfolgen [Hemmer 2024; Banwell et al. 2023]. Akute Schübe werden bei Erwachsenen analog zur MS und NMOSD mit intravenöser Steroid-Pulstherapie (1 g Methylprednisolon an fünf aufeinanderfolgenden Tagen) behandelt. Bei unzureichendem Effekt sind der Plasmaaustausch oder die Immunadsorption indiziert. Nach akuten Schüben sollte insbesondere bei frühen Schubrezidiven innerhalb des ersten Jahres eine mehrwöchige Therapie mit oralen Glukokortikoiden in langsam ausschleichender Dosierung, auch nach Einleitung einer dauerhaften Immunsuppression, erfolgen [Hemmer et al. 2024].

Rationale für den Einsatz der TA

Die MOG-IgG assoziierte Erkrankung ist gekennzeichnet durch Serum-Autoantikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein, das ausschließlich auf Myelin- und Oligodendrozytenmembranen des zentralen Nervensystems exprimiert wird. Experimentelle Autoimmun-Enzephalomyelitis-Modelle haben gezeigt, wie diese Antikörper komplement-abhängige Zytotoxizität und antikörperabhängige zelluläre Reaktionen auslösen, die zu einer inflammatorischen Demyelinisierung führen [Zhang et al. 2024; Corbali et al. 2023]. Eine während des akuten Schubs auftretende Disruption der Blut-Hirn-Schranke führt zum Eindringen von T-Zellen und Antikörpern in das ZNS. Die intrathekale Synthese von MOG-IgG kann ein weiterer pathogenetischer Faktor sein, der tendenziell zu schwereren klinischen Verläufen führt [Zhang et al. 2024]. Die extrakorporale Elimination der MOG-IgG ist ein pathogenetisch basiertes Therapieprinzip zur Behandlung akuter Schübe und stellt einen plausiblen Therapieansatz dar. Eine

effiziente Schubtherapie ist bei Patienten mit MOGAD entscheidend für die Langzeitprognose und den Grad der Behinderung [Hemmer 2024].

Indikation für die TA

In Fallserien mit erwachsenen Patienten haben MOG-IgG assoziierte Erkrankungsschübe bei nicht ausreichender Besserung auf eine hochdosierte Steroidpulstherapie auf Plasmaaustausch und Immunadsorption angesprochen [Jarius et al. 2016; Ramanathan et al. 2018, Wakabayashi et al. 2024, Schwake et al. 2025, Wang et al. 2025]. Die Daten zum frühzeitigen Einsatz von Plasmaaustausch oder Immunadsorption vor oder parallel zur hochdosierten Steroidpulstherapie, analog zur Behandlung der AQP4-IgG positiven NMOSD, sind bisher begrenzt. In einer Analyse von Patienten (n = 85), die eine Schubtherapie mittels Plasmaaustausch oder Immunadsorption erhalten hatten, war ein frühzeitiger Therapiebeginn mit einer höheren Rate vollständiger Remissionen assoziiert [Schwake et al. 2025]. In einer retrospektiven Analyse von 46 Kindern mit MOGAD wurde eine Optikusneuritis als signifikantes Risiko für einen Schub beschrieben, in 31 Fällen wurde in der akuten Phase neben einer Steroidpulstherapie auch mit Plasmaaustausch behandelt [Dhar et al. 2025].

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

Eingesetzte Verfahren der Therapeutischen Apherese und Therapieschema

Zur Behandlung des steroidrefraktären Schubes bei MOGAD werden in der Regel 5 bis 7 Immunadsorptions- bzw. Plasmaaustausch-Behandlungen innerhalb von 10–14 Tagen durchgeführt [Schwake et al. 2025]. Beim Plasmaaustausch wird das 1–1,5-fache Patientenplasmavolumen behandelt. Bei der Tryptophan-Immunadsorption mit Einmaladsorbern werden pro Therapie in der Regel 2 bis 2,5 Liter Plasma behandelt, mit regenerierbaren Adsorbern das bis zu 2,5-fache Plasmavolumen. Der Gefäßzugang erfolgt bevorzugt über periphere Venen oder alternativ über großlumige zentralvenöse Katheter. Die Antikoagulation kann mit Heparin oder Citrat erfolgen.

Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlung eines akuten Schubes bei MOGAD findet unter stationären Bedingungen statt. Der Plasmaaustausch wird über ein bundeseinheitliches Zusatzentgelt (ZE 36, OPS-Kode 8-820) zusätzlich zur Fallpauschale vergütet. Die Immunadsorption wird über ein krankenhausindividuell zu verhandelndes Zusatzentgelt (ZE202x-13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Adsorber (OPS-Kode 8-821.44) und Behandlungen mit regenerierbaren Adsorbersystemen (OPS 8-821.41, .42, .43) unterschieden [siehe Tab. 4].

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation (PA, IA):	II
Empfehlungsgrad:	1C

Literatur

Banwell B, Bennett JL, Marignier R et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: international MOGAD panel proposed criteria. 2023; Lancet Neurol 22(3):268–282.

Chen J, Flanagan E, Pittock S et al. Visual outcomes following plasma exchange for optic neuritis: An international multicenter retrospective analysis of 395 optic neuritis attacks. Am J Ophthalmol 2023;PMID: 36822570

Corbali O and Chitnis T.Pathophysiology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease. Front Neurol 2023 ; 14 :1137998

Dhar D, Roy S, Kenchaiah R et al. Clinico-investigational profile, relapse predictors and outcomes of pediatric patients with anti-myelin oligodendrocyte associated disorders: An experience from teriary centre. Mult Scler Relat Disord 2025; 97:106402

Hemmer B., Gehring K. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2024, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 09.07.2025)

Häußler V, Trebst C, Engels D et al. Real-world multicenter cohort study on choices and effectiveness of immunotherapies in NMOSD and MOGAD. J Neurol Neurosurg Psychatry 2025;96:582-592

Hoffmann F Köhler, W, Kleiter I. Position der therapeutischen Apherese in der Leitlinie zur Diagnose und Therapie der mutiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. DGNeurologie 2022 https://doi.org/10.1007/s42451-022-00414-1

Jarius S, Paul F, Aktas O et al. 2018 MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. J Neuroinflammation 2018; 15(1):134. doi: 10.1186/s12974-018-1144-2.

Jurynczyk M, Messina S, Woodhall M et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. Brain 2017; 140:3128-3138

Korkmaz G, Dagdas S, Saltoglu T et al. Effektiveness and safety of therapeutic plasma exchange in neurological diseases: An 11-year report from a tertiary care Center. Ther Apher Dial 2025;29:312-320

Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018 ; 89 :127-137

Schwake C, Ladopoulos T, Häußler V et al. Apheresis therapies in MOGAD : a retrospective study of 117 therapeutic interventions in 571 attacks. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2025; 96:639-646.

Trewin BP, Brilot F, Reddel S et al. MOGAD: A comprehensive review of clinicoradiological features, therapy and outcomes in 4699 patients globally. Autoimmun Rev 2025; 24(1):103693

Wakabayashi H, Hattori N, Uzawa A et al. Trptophan-immunoadsorption plasmapheresis regulates polymorphonuclear-myeloid-derived suppressor cells and pro-inflammatory catokines.Ther Apher Dial 2024;1-9

Wang D, Xiong Y, Liu J et al. Immunoabsorption therapy for myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: a retrospective study. Ther Apher Dial 2025;0:1-6. Doi:10.1111/1744-9987.70063

Winkelmann A, Rommer P, Hecker M, Zettl U. Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierte Erkrankungen. DGNeurologie 2024; 7(5):371-375

Zhang Y and Dong L. Translational insights from EAE models: decoding MOGAD pathogenesis and therapeutic innovation. Front Immunol 2025; 16:1530977

Autoimmunenzephalitis

Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Unter dem Begriff Autoimmunenzephalitis wird eine heterogene Gruppe antikörperassoziierter, nicht erregerbedingter, entzündlicher Erkrankungen der grauen Substanz zusammengefasst. Die Entdeckung von Autoantikörpern gegen Nerven- oder Gliazellen hat in den letzten Jahren zu einem Paradigmenwechsel in der Diagnose und Behandlung von zahlreichen neurologischen und psychiatrischen Symptomkomplexen geführt. Häufigkeit, klinisches Bild und Outcome hängen stark von den auslösenden Autoantikörpern ab, die sehr spezifische klinische Symptome wie epileptische Anfälle, Bewusstseinsstörungen, rasch verlaufende Gedächtnisdefizite und vegetative Störungen oder Psychosen umfassen können. Die Ätiologie kann paraneoplastisch (als limbische Enzephalitis), idiopathisch oder para-/postinfektiös bzw. -vakzinal sein. Die kumulative Inzidenz der verschiedenen Autoimmunenzephalitiden wird mit 8–15 pro 1 Million Einwohner angenommen [Brämer et al. 2023]. Therapeutisch bedeutsam ist die Unterscheidung in Autoimmunenzephalitiden mit Antikörpern gegen Oberflächenantigene und Varianten mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene. Die häufigsten Enzephalitiden mit Antikörpern gegen neuronale Oberflächenantigenen sind die anti-NMDAR (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor)-Enzephalitis und die Enzephalitiden mit Antikörpern gegen membranständige integrale Proteineinheiten spannungsgesteuerter Kaliumkanäle (anti-LGI1 [leucine-rich glioma inactivated 1]-Enzephalitis und anti-CASPR2 [contactin-associated protein 2]-Enzephalitis [Heine et al. 2023]. Autoantikörper gegen Zelloberflächenproteine neuronaler Strukturen sind nicht nur diagnostisch bedeutsam, sondern besitzen eine unmittelbare pathogenetische Relevanz. Die Liste der charakterisierten Autoantikörper wächst weiterhin stetig, über 50 wurden bereits beschrieben [Heine et al. 2023; Bierhansl & Kovac 2024]. Viele bislang als nicht behandelbar geltende Patienten oder solche mit der Diagnose „virale Meningitis unklarer Ätiologie“ können heute gezielt diagnostiziert und immuntherapeutisch behandelt werden. Die klassischen paraneoplastischen Enzephalitiden mit Tumornachweis und Autoantikörpern gegen intrazelluläre Proteine sprechen dagegen in der Regel nicht auf eine Immuntherapie an. Die onkoneuralen Autoantikörper haben hier eine diagnostische, aber eher geringe pathogenetische und therapeutische Relevanz.

Die vielgestaltigen, trotzdem charakteristischen klinischen Symptome bei einer Autoimmunenzephalitis treten oft subakut auf. Bis zu 70 % der Patienten werden intensivpflichtig [Brämer et al. 2023]. Autoimmune Enzephalitiden kommen bei Patienten jeden Alters vor, einige Formen treten bevorzugt bei Frauen, Kindern und jungen Erwachsenen auf.

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Therapieempfehlungen für die Autoimmunenzephalitis beruhen auf z. T. kontrollierten Fallserien und Erfahrungen mit Einzelfällen, randomisierte Studien gibt es bislang nicht. Die bestverfügbare Evidenz unter Einbezug der aktuellen Studienlage sowie der Erfahrungen aus der klinischen Anwendung ist in Übersichtsarbeiten zusammengefasst [Köhler et al. 2019; Heine et al. 2023; Brämer et al. 2023; Rössling, Prüß 2020 a,b].

Bei Verdacht auf eine autoimmune Enzephalitis sollte im Liquor und Serum auf spezifische Autoantikörper getestet werden, auch wenn MRT, Liquor und EEG unauffällig sind. Eine Immuntherapie sollte so rasch wie möglich begonnen werden, gegebenenfalls schon vor Eintreffen des Antikörperbefundes. Ein früher Behandlungsbeginn korreliert mit einer besseren Prognose [Rössling, Prüß 2020 a,b]. Die S2K-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) Erster epileptischer Anfall und Epilepsien enthält Empfehlungen zur Therapie der Autoimmunenzephalitis [Holtkamp et al. 2025]. Als multimodale First-Line-Therapie wird mit starkem Konsens eine Kombination aus hochdosierten Steroiden (i. d. R. 1 g Methylprednisolon pro Tag über 5 Tage) mit mindestens einer weiteren Immuntherapie

empfohlen, wozu der Plasmaaustausch und die Immunadsorption (umtägig über 5 bis 10 Behandlungen) und die intravenösen Immunglobuline (2 g/kg Körpergewicht über 3 bis 5 Tage) gehören [Holtkamp et al. 2024, Heine et al. 2022, Rittel et al. 2025]. Bei Nichtansprechen sowie bei protrahiertem Verlauf soll als weitere Immuntherapie Rituximab eingesetzt werden, Cyclophosphamid sollte bei fehlendem Ansprechen auf Rituximab eingesetzt werden. Eine S2k-Leitlinie Autoimmune Enzephalitiden unter Federführung der DGN ist für Juni 2026 angekündigt (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-139).

Rationale für den Einsatz der TA

Antikörper, die sich gegen neuronale Oberflächenstrukturen richten, tragen direkt zur Krankheitsentwicklung einer Autoimmunenzephalitis bei. Dabei spielen pathophysiologisch unterschiedliche Mechanismen eine Rolle, beispielsweise die funktionelle Blockade des Zielantigens, die Rezeptorinternalisierung, eine Komplementaktivierung oder eine Störung der Protein-Interaktionen bei Kaliumkanälen eine Rolle [Rössling, Prüß 2020b]. Die Autoantikörper führen so zu einer Störung der neuronalen Aktivität, ohne dass die Nervenzellen zugrunde gehen. In der frühen Phase der Erkrankung sind die Symptome potenziell reversibel. Die rasche Entfernung der Autoantikörper mittels Plasmaaustausch oder selektiv mit Immunadsorption stellt somit einen pathophysiologisch plausiblen Therapieansatz dar. Durch die Immunadsorption wird die Konzentration von Autoantikörper- und Immunkomplexen im Intravasalraum unmittelbar reduziert. Es folgt eine gepulste Induktion der Antikörperumverteilung aus dem Extravasalraum mit nachfolgenden immunmodulatorischen Veränderungen [vgl. Klingel et al. 2013]. Die Antikörperumverteilung wurde bei Patienten mit Autoimmunenzephalitis eindrücklich bestätigt. Nach der Immunadsorption war die Konzentration der spezifischen Autoantikörper sowohl im Serum, als auch im Liquor signifikant reduziert [Dogan Onugoren et al. 2016; Zhang et al. 2021].

Indikation für die TA

Der Plasmaaustausch und die Immunadsorption sind im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes als First-Line Immuntherapien bei Autoimmunenzephalitis indiziert [Holtkamp et al. 2024; Heine et al. 2022, Köhler et al. 2019, Rössling, Prüß 2020a,b]. Die Effektivität der therapeutischen Apherese bei Enzephalitis wurde in zahlreichen Einzelfallberichten und kontrollierten Fallserien beschrieben [Fassbender et al. 2017; Rössling, Prüss 2020a; Zhang et al. 2021, 2023; Su et al. 2024; Leng et al. 2024; Rittel et al. 2025]. Meist wurde eine kombinierte Immuntherapie mit Steroidpuls durchgeführt. Ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Einsatz der therapeutischen Apherese und dem klinischen Ansprechen, sowie die Verbesserung steroidrefraktärer Verläufe nach wenigen therapeutischen Sitzungen sprechen für die Effektivität der Apherese. In Vergleichsuntersuchungen hatten Patienten mit einer kombinierten First-line Therapie aus Steroidpuls und Plasmaaustausch oder Immunadsorption ein besseres Ergebnis als Patienten, die allein eine Steroidpulstherapie erhielten [DeSena et al. 2015, Rittel et al. 2025].

Ergebnisse aus Fallsammlungen zum erfolgreichen Einsatz der Immunadsorption bei Patienten mit Autoimmunenzephalitis sprechen für eine mindestens gleichwertige Wirksamkeit [Fassbender et al. 2017, Rittel et al. 2025]. Bei 32 Patienten mit Autoimmunenzephalitis, darunter 16 mit NMDAR-Enzephalitis, wurde die Immunadsorption in zwei Fallserien meist nach einem ersten Steroidpuls eingesetzt [Dogan-Onugoren et al., 2016; Köhler et al. 2015]. Nach 5 bis 10 Behandlungen mit Immunadsorption wurde bei den meisten Patienten eine klinische Verbesserung festgestellt. Die Antikörpertiter waren bei der frühen Nachuntersuchung im Serum um 97 % und im Liquor um 64 % reduziert [Dogan-Onugoren et al., 2016]. In einer kleinen, prospektiven Fall-Kontroll-Studie mit 21 Patienten mit antikörperassoziierter Enzephalitis wurde der Plasmaaustausch (5–12 Behandlungen) mit der Immunadsorption (3–7 Behandlungen) verglichen [Heine et al., 2016]. Beide Aphereseverfahren waren gleich wirksam, wobei sich die Situation bei 60 bis 70 Prozent der Patienten verbesserte. Bei der Immunadsorption wurden etwas weniger Nebenwirkungen festgestellt. Die rasche klinische Verbesserung von Patienten mit Antikörpern gegen Oberflächenantigene nach Immunadsorption unterstreicht sowohl die pathogenetische Relevanz dieser Antikörper als auch den Vorteil eines selektiven Aphereseverfahrens [Dogan Onugoren et al. 2016].

Zur Bewertung eines Therapieeffektes bei Patienten mit Autoimmunenzephalitis 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 Autoimmunenzephalitis werden in der Regel 5 bis 10 Immunadsorptionen bzw. Plasmaaustauschbehandlungen innerhalb von 14 Tagen durchgeführt [Köhler et al. 2019, Heine et al. 2023]. Beim Plasmaaustausch wird jeweils das 1 bis 1,5 fache Patientenplasmavolumen ausgetauscht. Bei der Tryptophan-Immunadsorption mit nicht regenerierbaren Adsorbern werden pro Therapie in der Regel 2 bis 2,5 Liter Plasma behandelt, mit regenerierbaren Adsorbern das bis zu 2,5-fache Patientenplasmavolumen. Prinzipiell ist der peripher-venöse Gefäßzugang zu bevorzugen, im Rahmen der Intensivtherapie werden i. d. R. zentralvenöse Katheter

eingesetzt. Die Antikoagulation kann mit Heparin oder Citrat erfolgen.

Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlung einer akuten Autoimmunenzephalitis findet unter stationären, häufig intensivmedizinischen, Bedingungen statt. Der Plasmaaustausch wird über ein bundeseinheitliches Zusatzentgelt (ZE 36, OPS-Kode 8-820) zusätzlich zur Fallpauschale vergütet. Die Immunadsorption wird über ein krankenhausindividuell zu verhandelndes Zusatzentgelt (ZE202x-13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Einmaladsorber (OPS-Kode 8-821.44) und der Erst- sowie der Folgebehandlung mit einem regenerierbaren Adsorber (OPS-Kode 8-821.41, .42., 43) unterschieden [siehe Tab. 4].

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation (PA, IA):	I
Empfehlungsgrad:	1B

Literatur

Bierhansl L, Kovac S. Autoimmune Enzephalitiden – Erkennen und Behandeln. DGNeurologie 2024; 7(4):288-294

Brämer D, Geis C, Günther A. Autoimmunenzephalitis – intensivmedizinische Herausforderung und Management. Der Nervenarzt 2023; 94:113-119.

Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, 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 Ninth Special Issue J Clin Apheresis 2023;38:77-278.

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.

Dogan Onugoren MD, Golombeck K, Bien C et al. Immunoadsorption therapy in autoimmune encephalitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016;3 (2);e207 DOI 10.1212/NXI.0000000000000207.

Fassbender C, Klingel R, Köhler W. Immunoadsorption for autoimmune encephalitis. Ather Suppl 2017; 30:257-263

Heine J, Lam-Thanh Ly, Lieker I et al. Immunoadsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study. J Neurol 2016; 263(12):2395-2402.

Heine J, Duchow A, Rust R et al. Autoimmunenzephalitis – ein Update. Der Nervenarzt 2023; 94:525-537.

Holtkamp M, May T, Berkenfeld R et al. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Kurzfassung S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie. Clin Epileptol 2024; 37:118-139.

Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Neurologic diseases of the central nervous system with pathophysiologically relevant autoantibodies – perspectives for immunoadsorption. Atheroscler Suppl 2013; 14:161-165.

Köhler W, Ehrlich S, Dohmen C et al. Tryptophan immunoadsorption for the treatment of autoimmune encephalitis. Eur J Neurol 2015; 22:203-206.

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

Leng B, Chen X, Wang C et al. A short-term functional recovery comparison of therapeutic plasma exchange and immunoadsorption in severe acute neuroimmune diseases. Int Immunopharmacol 2024; 140:112796

Modifizierte Rankin Skala: http://www.mdcalc.com/modified-rankin-scale-neurologic-disability/ (Zugriff 31.07.2025).

Rittel J, Hudasch D, Doppler K et al. Intravenous immunoglobulin as first-line acute treatment in adults with autoimmune encephalitis caused by antibodies to NMDAR, LGI1 and CASPR2. J Neurol 2025; 272:287

Rössling R, Prüss H. Apheresis in autoimmune encephalitis and autoimmune dementia. J Clin Med. 2020; 9, 2683 (a)

Rössling R, Prüss H. SOP: antibody-associated autoimmune encephaltits. Neurological Research and Practice 2020; https://doi.org/10.1186/s42466-019-0048-7 (b)

Su M, Wu Z, Luo Q et al. Short delay to initiate plasma exchange or immunoadsorption as synergistic therapies for patients in the acute phase of anti-NMDAR encephalitis. Ther Adv Neurol Disord 2024;17:1-15

Zhang, B, Dafan Y, Zhu Q et al. Protein A immunoadsorption for the treatment of refractory anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: A singel-center prospective study. J Neurol Sci: 2021; 428:117568.

Zhang Y, Chen Y, Yang C et al. Therapeutic plasma exchange in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. Ther Apher Dial 2023; 27:197-206.

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. Die autoimmun bedingten myasthenen Syndrome müssen getrennt von den genetisch bedingten, kongenitalen myasthenen Syndromen gesehen werden, die hier nicht weiter betrachtet werden. Bei MG führen unterschiedliche Autoantikörper

zu einem Funktionsverlust postsynaptischer Acetylcholinrezeptoren an der motorischen Endplatte der quergestreiften Muskulatur (Skelettmuskulatur) sowie zu einem komplementvermittelten Membranschaden der Muskelmembran. Mit einer Prävalenz von 10–36/100.000 gehört die MG zu den seltenen Erkrankungen, Frauen sind häufiger betroffen als Männer, rund 10 % sind Kinder unter 16 Jahre. Leitsymptom der MG ist eine belastungsabhängige Muskelschwäche ohne oder mit gering ausgeprägten Muskelschmerzen. Ca. 70 % aller Patienten haben initial eine okuläre Symptomatik. Im gesamten Krankheitsverlauf generalisiert die Erkrankung bei 70–80 % der Patienten, dann können potentiell alle quergestreiften Muskeln betroffen sein, darunter die bulbäre Muskulatur und die Atemmuskulatur. Die myasthene Krise ist eine lebensbedrohliche Exazerbation 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 Calciumkanäle (VGCC vom P/Q-Typ) ausgelöst wird. Die Autoantikörper sind pathognomonisch und in 85 % aller Patienten mit LEMS serologisch nachweisbar. Das LEMS tritt in bis zu 60 % der Fälle paraneoplastisch auf, vor allem beim kleinzelligen Lungenkarzinom. Die verbleibenden Fälle haben eine idiopathische, autoimmune Ätiologie und sind häufig mit anderen Autoimmunerkrankungen vergesellschaftet. Klinisch ist das LEMS gekennzeichnet aus einer Trias mit proximal und beinbetonter, belastungsabhängiger Extremitätenschwäche, Hyporeflexie und ausgeprägten autonomen Störungen (u. a. Mundtrockenheit, verminderte Schweißsekretion, Erektionsstörungen, Obstipation).

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Die Immuntherapie der MG wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in einem Stufenschema zusammengefasst [Wiendl et al. 2024]. Ergänzend ist das neurologische Konsensuspapier zum Einsatz der therapeutischen Apherese anzuführen [Köhler et al. 2019]. Das Therapieziel bei MG soll die bestmögliche Krankheitskontrolle unter bestmöglicher Erhaltung oder Wiederherstellung der Lebensqualität der Patienten sein. In Abhängigkeit von Krankheitsschwere und Verlauf, Begleiterkrankungen und individueller Verträglichkeit soll allen Patienten, neben einer symptomatischen Basistherapie mit Acethylcholinesterase-Hemmstoffen, eine verlaufsmodifizierende Immuntherapie angeboten werden. Bei milder bis moderater Krankheitsaktivität werden dazu in erster Linie orale Glukokortikosteroide und/oder Azathioprin empfohlen. Alternativ können Mycophenolat-Mofetil, Ciclosporin A, Tacrolimus oder Methotrexat verwendet werden. Bei bereits initial hoher Krankheitsaktivität oder Krankheitsschwere bzw. Therapieresistenz kommen zusätzlich oder alternativ als erste Wahl Komplementinhibitoren (Eculizumab, Ravulizumab, Zilucoplan), FcRn-Inhibitoren (Efgartigimod, Rozanolixizumab) oder CD20-Antikörper (z. B. Rituximab) zum Einsatz. Als Therapie der zweiten Wahl sollten bei schwerer MG IVIG, Plasmaaustausch oder Immunadsorption dienen. In Einzelfällen können eine autologe Stammzelltransplantation, Bortezomib oder Cyclosphosphamid erwogen werden [Wiendl et al. 2024]

Jeder MG-Patient soll auf das Vorhandensein eines Thymoms mittels thorakaler Computertomographie (CT)- oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildgebung untersucht werden. Hinsichtlich der Konsequenz chirurgischer Therapiemaßnahmen wird auf die aktuelle neurologische Leitlinie verwiesen [Wiendl et al. 2024]. Die Immunadsorption und der Plasmaaustausch sind als Interventionstherapie insbesondere indiziert bei drohenden und manifesten myasthenen Krisen sowie in besonderen Situationen wie einer instabilen myasthenen Krise während der Schwangerschaft oder Stillzeit, bei juveniler Myasthenie in der Krise sowie in seltenen Fällen als Dauertherapie bei therapierefraktären, schwer beeinträchtigenden und behindernden Symptomen [Wiendl et al. 2024, Schneider-Gold 2023; Dahhan, Behnke 2020; Wagner et al. 2008, Jamal et al. 2025]. Medikamentöse Alternativen für die Behandlung der myasthenen Krise sind intravenöse Immunglobuline (IVIG) und eine Steroid-Pulstherapie.

Die symptomatische Therapie bei LEMS erfolgt einerseits mit Amifampridin-Phosphat, ggf. in Kombination mit Pyridostigmin, sowie andererseits immunsuppressiv mit oralen Glukokortikosteroiden, Azathioprin o. a. [Wiendl et al. 2024]. Der erfolgreiche Einsatz von Plasmaaustausch und Immunadsorption ist vereinzelt beschrieben, aber nicht systematisch untersucht [Connelly-Smith et al., 2023]

Rationale für den Einsatz der TA

Die MG ist eine klassische autoantikörpervermittelte Erkrankung. Bei 90 % der Patienten treten Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor (AChR) (komplementbindende IgG1) auf, in 5 % der Fälle werden Antikörper gegen die muskelspezifische Kinase (MuSK) (nicht komplementbindende IgG4) nachgewiesen. In weiteren Subgruppen treten Autoantikörper gegen LRP4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4) auf [Wiendl et al. 2024; Schneider-Gold 2023]. Auch bei Patienten mit einem myasthenen Syndrom ohne Antikörpernachweis (sog. seronegative Patienten) geht man aufgrund des guten klinischen Ansprechens auf eine immunsuppressive Therapie oder die therapeutische Apherese von einer antikörpervermittelten Pathogenese aus. Die Pathogenität der Antikörper konnte bereits früh am Tiermodell gezeigt werden. Hinsichtlich der Pathogenese und Therapie ist

relevant, dass die verschiedenen Antikörper sowohl in Bezug auf das Zielantigen, als auch aufgrund des Ig-Subtyps unterschiedlich auf die Struktur und Funktion der neuromuskulären Endplatte einwirken [Schneider-Gold 2023].

Die rasche und effiziente Entfernung der pathogenen Autoantikörper und Immunkomplexe mittels Plasmaaustausch oder Immunadsorption bei myasthener Krise kann bereits nach wenigen Stunden zu einem klinischen Benefit führen und ist entsprechend den neurologischen Leitlinien indiziert [Wiendl et al. 2024]. In einer multizentrischen Analyse von 250 Fällen mussten signifikant weniger Patienten invasiv beatmet werden, wenn der Plasmaaustausch oder die Immunadsorption als Erstlinientherapie bei myasthener Krise eingesetzt wurde, im Vergleich zur Behandlung mit IVIG [Neumann et al, 2020]. Wenn bei myasthener Krise beatmet werden musste, war nach Einsatz der therapeutischen Apherese das Weaning tendenziell häufiger erfolgreich und die Verweildauer auf der Intensivstation sowie die insgesamte Krankenhausverweildauer kürzer im Vergleich zum First-line Einsatz von IVIG [Neumann et al. 2024] In einer Metaanalyse und einer unkontrollierten, retrospektiven Analyse wurde bei Patienten mit akuter MG eine höhere Ansprechrate auf Plasmaaustausch und Immunadsorption als auf IVIG beschrieben [Ipe et al. 2021; Yasuda et al. 2021]. Die Reduktion des AChR-Autoantikörpertiters durch Immunadsorption korreliert beim einzelnen Patienten sehr gut mit einer Verbesserung der Klinik gemessen am Myasthenie-Score. Interindividuell können gleiche Autoantikörpertiter jedoch zu völlig unterschiedlichen Schweregraden der MG führen [Grob et al. 1995; Wagner et al. 2008; Konno 2024].

In einer Fallserie von 72 Patienten wurde der Einsatz des Plasmaaustausch, der Immunadsorption und einer Kombination beider Apheresemethoden bei Patienten mit myasthener Krise untersucht. Die Immunadsorption alleine oder in Kombination mit Plasmaaustausch war mit einer schnelleren Besserung der Patienten und einer kürzeren Krankenhausverweildauer assoziiert als Plasmaaustausch alleine [Schneider-Gold et al. 2016].

Die MuSK-AK positive MG hat einen charakteristischen klinischen Phänotyp und unterscheidet sich in der Behandlung von der AChR-AK positiven MG. Für Patienten mit (hoch-)aktivem Verlauf (inklusive Therapierefraktärität) wird Rituximab (off label) als Therapie der ersten Wahl, Plasmaaustausch und Immunadsorption als Therapien der zweiten Wahl empfohlen [Wiendl et al. 2024].

Durch die Immunadsorption wird die Autoantikörper- und Immunkomplexkonzentration im Intravasalraum unmittelbar reduziert. Es folgt eine gepulste Induktion der Antikörperumverteilung weg von der motorischen Endplatte mit nachfolgenden immunmodulatorischen Effekten [Boedecker et al. 2022, Pfeuffer et al. 2022; Wakabayashi et al. 2024; Klingel et al. 2013] als mögliche Erklärung dafür, dass der rasch eintretende Therapieeffekt der Immunadsorption teilweise über Monate anhält [Grob et al. 1995; Köhler et al. 2019].

Indikation für die TA

Die Immunadsorption und der Plasmaaustausch sind bei drohender und manifester myasthener Krise indiziert sowie zur Stabilisierung labiler Situationen vor Operationen (z. B. Thymektomie) oder mit Beginn einer Steroidpulstherapie bei schwerer Myasthenie [Wiendl et al. 2024; Connelly-Smith et al. 2023]. Die Immunadsorption wird heute aufgrund des besseren Risikoprofils vielfach anstelle des klassischen Plasmaaustauschs durchgeführt und bei der Myasthenie als gleich wirksam betrachtet [Köhler et al. 2011, Wiendl et al. 2024]. Während der Schwangerschaft gelten Plasmaaustausch, Immunadsorption und IVIG als sicher und sind die bevorzugte Behandlung bei akuten und subakuten MG-Exazerbationen. Sie sind auch die Behandlungsoptionen bei Frauen mit einem nachgewiesenen Risiko für eine schwere neonatale MG und insbesondere für das fetale AChR-Inaktivierungs-Syndrom (FARIS), Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) und MG-induzierte Fehlgeburten [Wiendl et al. 2024]

Langzeittherapie der therapierefraktären MG

Bei schwer verlaufenden, ansonsten therapierefraktären Fällen können die Immunadsorption oder der Plasmaaustausch als Erhaltungstherapie zur Stabilisierung der neurologischen Rehabilitation bei MG Patienten eingesetzt werden [Wiendl et al. 2024; Connelly-Smith et al. 2023; Schneider-Gold 2023, Jamal et al. 2025]. In einer retrospektiven Untersuchung wurden insgesamt 14 Patienten im Durchschnitt über 6,4 Jahre einmal wöchentlich mit Immunadsorption behandelt. Die Anzahl der myasthenen Krisen pro Jahr sank um 89 %, die Zahl der Krankenhausaufenthalte wurde um 60 % reduziert [Wagner et al. 2008]. Die Langzeit-Immunadsorption wurde erfolgreich im intensivmedizinischen Bereich während der Schwangerschaft eingesetzt, zur Stabilisierung einer therapierefraktären Patientin mit generalisierter MG [Dahhan, Behnke 2020].

Zur Bewertung eines Therapieeffektes werden u. a. der Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMG Test), der Myasthenia Gravis Activities of Daily Life (MG-ADL) und der MGFA-Status (Myasthenia gravis Foundation of America) eingesetzt [Wiendl et al. 2024].

Eingesetzte Verfahren der TA und Therapieschema

In der Regel reichen 3 (bis 8) umtägig durchgeführte Behandlungen aus, um eine deutliche Besserung des

klinischen Befundes zu erreichen. Beim Plasmaaustausch wird jeweils das 1 bis 1,5fache Patientenplasmavolumen ausgetauscht. Die vorübergehende Depletion von Gerinnungsfaktoren begrenzt beim Plasmaaustausch die Behandlungsfrequenz. 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 [Köhler et al. 2019]. Bei der Tryptophan-Immunadsorption mit nicht regenerierbaren Adsorbern werden pro Therapie in der Regel 2 bis 2,5 Liter Plasma behandelt, mit regenerierbaren Adsorbern das bis zu 2,5-fache Patientenplasmavolumen. Im Vergleich zum Plasmaaustausch erwies sich die Immunadsorption als signifikant nebenwirkungsärmer und hat entscheidende Vorteile in der Schwangerschaft und bei kreislaufinstabilen Patienten [Köhler et al. 2011; Schneider-Gold et al. 2016; Wiendl et al. 2024].

Die Behandlung der myasthenen Krise scheint sowohl mit Plasmaaustausch als auch Immunadsorption 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 [Köhler et al. 2011; 2019]. Der Gefäßzugang erfolgt bei beiden Verfahren bevorzugt über periphere Venen oder alternativ über zentralvenöse Katheter. Die Antikoagulation kann mit Heparin oder Citrat erfolgen. In der Langzeittherapie wird wöchentlich bis zweiwöchentlich mit Apherese behandelt, wobei das Schema patientenindividuell angepasst werden sollte [Connelly-Smith et al. 2023].

Erstattungssituation in Deutschland

Eine drohende und eine manifeste myasthene Krise erfordern die rasche stationäre Aufnahme und Behandlung des Patienten auf einer Intensivstation. Der Plasmaaustausch wird über ein bundeseinheitliches Zusatzentgelt (ZE 36, OPS-Kode 8-820) zusätzlich zur Fallpauschale vergütet. Die Immunadsorption wird über ein krankenhausindividuell zu verhandelndes Zusatzentgelt (ZE202x-13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Einmaladsorber (OPS-Kode 8-821.44) und der Erst- sowie der Folgebehandlung mit einem regenerierbaren Adsorber (OPS-Kode 8-821.41, .42.43) unterschieden [siehe Tab. 4]. In seltenen, therapierefraktären Fällen kann eine chronische ambulante Therapie mit Apherese notwendig sein. Die Kostenerstattung muss dann in Form eines individuellen Antrages bei der Krankenkasse des Patienten beantragt werden.

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Myasthene Krise	
Kategorie der Indikation (PA, IA):	I
Empfehlungsgrad:	1B
Hohe Krankheitsaktivität (inkl. therapierefraktär)	
Kategorie der Indikation (PA, IA):	II
Empfehlungsgrad:	2B
Langzeittherapie	
Kategorie der Indikation (PA, IA):	II
Empfehlungsgrad:	2B

Literatur

Boedecker SC, Luessi F, Engel S, et al. Immunoadsorption and plasma exchange – Efficient treatment options for neurological autoimmune diseases. J Clin Apher 2022; 37: 70-81.

Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, 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 Ninth Special Issue J Clin Apheresis 2023;38:77-278.

Dahhan F & Behnke S. Langzeitimmunadsorption nach myasthener Krise in der Schwangerschaft. P23 Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung 1/2020

Grob D, Simpson D, Mitsumoto H et al. Treatment of myasthenia gravis by immunoadsorption of plasma. Neurology 1995; 45:338-344

Ipe T, Davis A, Raval J. Therapeutic plasma exchange in myasthenia gravis: a systematic literature review and meta-analyisis of comparative evidence. Front Neurol 2021; 12:662856; doi: 10.3389/fneur.2021.66285

Iacono S. Schiro G, Salemi G et al. Efficacy and safety of rescue treatment with plasma exchange in patients with acute inflammatory neurological disorders: A single center experience. Neurol Int 2024; 16:761-775

Jamal Y , Yigitbilek F, Yunce M. Therapeutic apheresis for neurological diseases: A five-year retrospective study at a large academic medical center. J Clin Apher 2025; 40:e70035

Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Neurologic diseases of the central nervous system with pathophysiologically relevant autoantibodies – perspectives for immunoadsorption. Atheroscler Suppl 2013; 14:161-165.

Köhler W, Bucka C & Klingel R (2011) A randomized and controlled study comparing immunoadsorption 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

Konno S, Fujioka T. Serum immunoglobulin G level reduction is a predictor of short-term improvement in patients with myasthenia gravis undrgoing plasmapheresis. Ther Apher Dial 2024; 28:131-140

Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: a multicenter analysis of 250 cases. Neurology 2020; 94:e299-e313

Neumann B, Angstwurm K, Dohmen C et al. Weaning and extubation failure in myasthenic crisis: a multicenter analysis. J Neurol 2024; 271:564-574

Pfeuffer S, Rolfes L, Wirth T et al. Immunoadsorption versus doubledose methylprednisolone in refractory multiple sclerosis relapses. J Neuroinflammation. 2022;19:220.

Schneider-Gold C, Krenzer M, Klinker E et al. Immunoadsorption versus plasma exchange versus combination for treatment of myasthenic deterioration. Ther Adv Neurol Disord 2016; 9(4):297-303

Schneider-Gold C. Update Myasthenia gravis. DGNeurologie 2023; 6(1):52-62

Wagner S, Janzen RW, Mohs C et al. Langzeitbehandlung der therapierefraktären Myasthenia gravis mittels Immunadsorption. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133:2377-2382

Wiendl H, Meisel A et al. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2024, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 06.08.2025)

Yasuda M, Uzakawa A, Ozawa Y et al. Immunoadsorption apheresis versus intravenous immunoglobulin therapy for exacerbation of myasthenia gravis. Scand j Immunol 2021; 00e13122; https://doi.org/10.1111/sji.13122

Wakabayashi H, Hattori N, Uzawa A. Tryptophan-immunoadsorption plasmapheresis regulates polymorphonuclear-myeloid-derived suppressor cells and pro-inflammatory cytokines. Thera Aphe 2024:1-9, Nov 7.

Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist ein akut auftretendes autoimmunvermitteltes neurologisches Krankheitsbild und potentiell lebensbedrohlich. Die Symptome können in ihrer Ausprägung und Schwere stark variieren. Charakterischerweise kommt es zu aufsteigenden Lähmungen und Sensibilitätsstörungen sowie Schmerzen aber häufig auch zu einer Mitbeteiligung der Hirnnerven, Ateminsuffizienz und autonomer Dysfunktion. Die Diagnosekriterien für das GBS wurden 2023 aktualisiert [van Doorn et al. 2023, Heuß et al. 2024]. Für die Diagnose eines typischen sensomotorischen oder motorischen GBS sind eine fortschreitende Schwäche der Arme und Beine, fehlende oder abgeschwächte Muskeleigenreflexe an den betroffenen Extremitäten sowie eine fortschreitende Verschlechterung innerhalb von maximal vier Wochen. Nach klinischen, elektrodiagnostischen und morphologischen Merkmalen wird das GBS in unterschiedliche pathogenetische Subtypen klassifiziert: die akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (AIDP), die akute motorische axonale Neuropathie (AMAN) und die akute motorische und sensible axonale Neuropathie (AMSAN) [Heuß et al. 2024]. In der westlichen Welt ist die AIDP die vorherrschende Form. Bei dieser Form tritt primär eine Schädigung der Myelinschicht und möglicherweise sekundär eine Schädigung der Axone auf. Im Gegensatz dazu liegt bei Erwachsenen und insbesondere bei Kindern in (fern-)östlichen Ländern die primär axonale AMAN zugrunde, sowie die seltener auftretende Variante mit zusätzlicher sensibler Schädigung (AMSAN). Das Miller-Fisher-Syndrom ist eine klinische Variante des GBS, die sich durch Störungen der Augenbewegungen und Ataxie auszeichnet. 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. Schwere generalisierte Manifestationen des GBS treten in 20 bis 30 % der Fälle auf. Das GBS ist die häufigste Ursache für akute Lähmungen mit einer Inzidenz von 1–2 pro 100.000 pro Jahr. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen [van Doorn et al. 2023]. Die genaue Ursache für das Entstehen des GBS ist noch unklar. Ein Zusammenhang mit vorausgegangenen bakteriellen und viralen Infektionen, z. B. mit Campylobacter jejuni, Zytomegalie Virus, Ebstein-Barr Virus, Varizella-Zoster Virus, Mycoplasma pneumoniae oder COVID-19-Infektionen sowie Impfungen ist sehr wahrscheinlich [van Doorn et al. 2023]. Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) unterscheidet sich vom GBS vor allem durch ihren subakuten, langsam progredienten oder schubförmigen Verlauf.

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden aus dem Jahr 2018 wird aktuell überarbeitet [Sommer et al. 2018]. Ergänzend zu zwei internationalen Leitlinien ist das neurologische Konsensuspapier zum Einsatz der therapeutischen Apherese anzuführen [van Doorn et al. 2023, Connelly-Smith et al. 2023, Köhler et al. 2019]. Plasmaaustausch und intravenöse Immunglobuline (IVIG) sind Standardtherapien für das GBS. Die Wirksamkeit des Plasmaaustausches bei schwerem GBS wurde in Studien mit hoher Evidenzstärke nachgewiesen [Kieseier et al., 2018, Köhler et al. 2019]. IVIG (0,4 g/kg/Tag über 5 Tage) werden in Bezug auf das Outcome als gleichwertige Alternative zum Plasmaaustausch angesehen [van Doorn et al. 2023]. Glukokortikosteroide

haben beim GBS keinen Effekt auf die Rückbildung der Symptome oder den Langzeitverlauf und werden daher nicht empfohlen. Das GBS kann sich durch eine schnell fortschreitende Schwäche äußern, die innerhalb von Stunden bis Tagen zu einer Ateminsuffizienz führt. Wird eine drohende Ateminsuffizienz nicht erkannt, kann dies zum Tod oder zu einer durch Hypoxie verursachten Behinderung führen. Bei GBS-Patienten sollte die Möglichkeit einer intensivmedizinischen Versorgung gegeben sein [vanDoorn et al. 2023].

Rationale für den Einsatz der TA

Beim GBS geht man von einer humoral und zellulär vermittelten Autoimmunreaktion aus. Spezifische Autoantikörper gegen Ganglioside oder Myelin bzw. gegen die Zellmembranen der Axone konnten identifiziert werden. Der autoantikörpervermittelte Angriff auf Ganglioside der Myelinscheiden bzw. auf die axonalen Membranen wird auf Strukturhomologien zwischen bakteriellen und viralen Komponenten und Nervengewebe 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 [Shastri et al. 2023]. Die Entfernung der Autoantikörper mittels therapeutischer Apherese ist ein pathogenetisch plausibler Therapieansatz. Eine klinische Besserung nach Immunadsorption wurde jedoch auch bei GBS Patienten beschrieben, die in der Routinediagnostik seronegativ für die bisher identifizierten Autoantikörper waren [Davies et al. 2020]. 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 kann die Apherese den IVIG überlegen sein.

Indikation für die TA

Eine Indikation für den Plasmaaustausch, die Immunadsorption 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, Köhler et al. 2019, Connelly-Smith et al. 2023, van Doorn et al. 2023]. Für diese Verlaufsform des GBS ist die Wirksamkeit des Plasmaaustauschs durch randomisierte kontrollierte Multizenterstudien belegt [Kieseier et al., 2018, Köhler et al. 2019]. Nach Plasmaaustausch ging es den Patienten nach vier Wochen besser als mit alleiniger symptomatischer Therapie. Die Plasmaaustauschbehandlung halbierte die Anzahl der Patienten, die beatmungspflichtig wurden und vergrößerte die Anzahl der Patienten, die nach einem Jahr wieder ihre volle Kraft erlangt haben. Für die mildere Verlaufsform des GBS, bei der die Gehfähigkeit noch erhalten ist, hat sich der Plasmaaustausch in einer großen Studie ebenfalls als wirksam erwiesen [Kieseier et al., 2018; Köhler et al. 2019]. Der Plasmaaustausch wird für die mildere Verlaufsform innerhalb von zwei Wochen nach Auftreten der Schwächesymptome empfohlen, sowie für Patienten mit einem hohen Risiko für eine rasche weitere Verschlechterung. Eine vergleichbare Wirkung von Immunadsorption und Plasmaaustausch hinsichtlich einer rascheren Besserung der Symptome und einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes im Vergleich zur rein symptomatischen Therapie wurde in kleineren Studien beschrieben [Köhler et al., 2019]. In einer Vergleichsstudie traten bei gleicher Wirksamkeit von Immunadsorption, Plasmaaustausch und IVIG unter Immunadsorption die geringsten Nebenwirkungen auf [Sommer et al. 2018; Seta et al. 2005]. Die Kombination von Plasmaaustausch oder Immunadsorption mit IVIG bringt keinen zusätzlichen Therapieeffekt [Sommer 2018; Köhler et al. 2019; Kieseier et al. 2018; van Doorn et al. 2023].

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 Intensivpflichtigkeit.

Eingesetzte Verfahren der TA und Therapieschema

Zur Behandlung der mäßig schweren und schweren Verlaufsform des GBS werden 4 bis 6 therapeutische Sitzungen mit Plasmaaustausch bzw. Immunadsorption innerhalb von 1 bis 2 Wochen durchgeführt. Beim Plasmaaustausch wird das 1 bis 1,5-fache Plasmavolumen ausgetauscht und durch eine 5%ige Albuminlösung oder Frischplasma substituiert, wobei in vergleichenden Studien mehr Nebenwirkungen bei der Gabe von Frischplasma auftraten [Sommer 2018; van Doorn et al. 2023]. Bei der Immunadsorption mit Einmaladsorbern werden 2 bis 2,5 l Plasma behandelt. Bei der Immunadsorption mit regenerierbaren Adsorbern wird das 2,5 bis 3-fache Plasmavolumen behandelt. 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. Bei leichtem GBS (Gehfähigkeit erhalten) können zwei Behandlungen mit Plasmaaustausch erwogen werden [Sommer 2018, van Doorn et al. 2023]. Der Gefäßzugang kann über periphere Venen realisiert

werden. Im intensivmedizinischen Bereich wird häufig ein großlumiger 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. Im DRG System wird der Plasmaaustausch über ein bundeseinheitliches Zusatzentgelt (ZE 36, OPS-Kode 8-820) zusätzlich zur Fallpauschale vergütet. Die Immunadsorption wird über ein krankenhausindividuell zu verhandelndes Zusatzentgelt (ZE202x-13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Einmaladsorber (OPS-Kode 8-821.44) sowie der Erst- und der Folgebehandlung mit einem regenerierbaren Adsorber (OPS-Kode 8-821.41, .42, .43) unterschieden, siehe Tab. 4. Für den Fall, dass während einer Behandlung zwei nicht regenerierbare Immunadsorber eingesetzt werden, kann der OPS-8-821.44 zweimal angegeben werden [MD 2025].

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation (PA, IA):	I
Empfehlungsgrad für Plasmaaustausch:	1A
Empfehlungsgrad für für Immunadsorption:	1B

Literatur

Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, 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 Ninth Special Issue. J Clin Apher 2023; 38:77-278.

Davies A, Fehmi J, Senel M et al. Immunoadsorption and plasma exchange in seropositive and seronegative immune-mediated neuropathies. J Clin Med. 2020; 9:2025

Heuß D. et al., Diagnostik bei Polyneuropathien, S1-Leitlinie, 2024; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 12.08.2025)

Heuß D et al. Diagnostik bei Polyneuropathien, S1-Leitlinie; 2024; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 14.08.2025)

Kieseier B, Mathey E, Sommer C, Hartung HP. Immune mediated neuropathies. Nature Rev Dis Primers 2018; 4(1): 31

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.

MD – Medizinischer Dienst, sozialmedizinische Expertengruppe 4 (SEG4, Vergütung und Abrechnung), SEG 4-Kodierempfehlungen, Kodierempfehlung Nr. 336, Immunadsorption. https://www.medizinischer-dienst.de/fileadmin/MD-zentraler-Ordner/Downloads/15_Expertengruppen/SEG4_Kodierempfehlungen_2025_001-621_250304.pdf (Zugriff am 13.08.2025

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.

Shastri A, Aiyan A, Kishore U, Farrugia M. Immune-mediated neuropathies: pathophysiology and management. Int J Mol Sci 2023; 24:7288

Sommer C et al (2018) Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden, S2e-Leitlinie. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (www.dgn.org/leitlinien abgerufen am 12.08.2025). In Überarbeitung.

van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré-syndrome. J Periph Nerv Syst 2023;28:535-563 and Eur J Neurol 2023;30:3646-3674.

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Immunvermittelte Neuropathien machen ca. 10 % aller Polyneuropathien aus. Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist mit einer Prävalenz von 1–10/100.000 absolut gesehen selten, stellt jedoch die häufigste immunvermittelte Neuropathie dar. Bei der CIDP handelt es sich um eine schubförmig remittierende oder progrediente entzündliche Neuropathie mit einem vielschichtigen Erscheinungsbild. Neben der typischen CIDP mit ihren Varianten (distale, multifokale, fokale, sensorische und motorische CIDP), die sich zwar klinisch unterscheiden aber das Ansprechen auf eine Immuntherapie gemeinsam haben, gibt es eine Vielzahl anderer chronisch entzündlicher immunvermittelter Neuropathien, die sich in Bezug auf ihre klinischen, laborchemischen und elektrophysiologischen Eigenschaften teilweise überschneiden. Zu diesem Spektrum gehören paraproteinämische Neuropathien, die multifokale motorische Neuropathie, Paranodopathien, Vaskulitiden und Kollagenosen [Fisse et al. 2020; 2023, Heuß et al. 2024]. Die Diagnosekriterien für die CIDP wurden 2021 in der EAN/PNS-Leitlinie aktualisiert und erlauben eine bessere Charakterisierung der CIDP Varianten [Van den Bergh et al. 2021, De Lorenzo et al. 2024]. Bei der CIDP kommt es zu einer autoimmunvermittelten Demyelinisierung der peripheren Nerven und Nervenwurzeln. Typischerweise entwickeln die Patienten eine symmetrische,

motorisch betonte Polyradikuloneuropathie mit distaler und/oder proximaler Muskelschwäche sowie Parästhesien und sensiblen Defiziten. Unbehandelt kann die CIDP zu schweren Behinderungen bis hin zu Lähmungen der Arme und Beine und zum Verlust der Selbständigkeit führen. In den vergangenen Jahrzehnten wurden mehrere diagnostische Kriterien für die Diagnose der CIDP aufgestellt, die klinische Merkmale mit dem elektrophysiologischen Nachweis einer Demyelinisierung kombinieren [Kieseier et al. 2018; Van den Bergh et al. 2021, Heuß et al. 2024]. Aufgrund der Heterogenität der klinischen Bilder bleiben die Diagnosestellung und Versorgung dieser Patienten jedoch weiterhin anspruchsvoll. Die CIDP wird in der Praxis manchmal als chronisches Guillain-Barré-Syndrom (GBS) bezeichnet, unterscheidet sich vom GBS aber durch den subakuten, langsam progredienten oder schubförmigen und nicht selbstlimitierenden Verlauf. Die hier zusammengefassten Empfehlungen beziehen sich auf die klassische CIDP mit ihren Varianten.

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden, sowie in der EAN/PNS Leitlinie werden Kortikosteroide, IVIG oder Plasmaaustausch als Initialtherapie empfohlen und als vergleichbar wirksam angesehen. Im Fall eines inadäquaten Therapieansprechens oder bei Nebenwirkungen sollte auf Ebene der Initialtherapie (IVIG, Kortikosteroide oder Plasmaaustausch) auf eine andere Behandlung gewechselt werden, bevor eine duale Therapie angestrebt wird [Sommer et al. 2018 (aktuell in Überarbeitung), Van den Bergh et al. 2021]. Für die Immunadsorption wird eine ähnliche Wirksamkeit angenommen, bei wahrscheinlich weniger Komplikationen [Köhler et al. 2019; Lieker et al. 2017; Fisse et al. 2020, Mahlberg et al. 2025]. Mit der Behandlung sollte rasch begonnen werden, um die entzündliche Demyelinisierung zu stoppen und eine sekundäre axonale Degeneration sowie der damit potentiell verbundenen dauerhaften Behinderung entgegenzuwirken. Bis zu 40 % der Patienten sprechen nicht auf die zuerst eingesetzte Standardtherapie (Glukokortikosteriode, IVIG, Plasmaaustausch oder Immunadsorption) an, dann erhöht ein Therapiewechsel wesentlich den Anteil der Patienten, die von der Behandlung profitieren. Etwa 25 % der Patienten sprechen auf keine der Erstlinientherapien an. Für diese Patienten kommen Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab in Betracht [Sommer et al., 2018; Van den Bergh et al. 2021, Fisse et al., 2023]. Für die Wirksamkeit von Immunsuppressiva bei CIDP gibt es allerdings keine ausreichenden Hinweise aus kontrollierten Studien. Aufgrund der potenziell gefährlichen Nebenwirkungen dieser Medikamente sollen sie nur von damit erfahrenen Ärzten oder in Kooperation mit solchen angewendet werden [Sommer et al. 2018].

Eine Vielzahl weiterer chronischer Varianten ist bekannt, darunter die paraproteinämischen Neuropathien, die multifokale motorische Neuropathien und Paranodopathien, die teilweise nur distale Paresen oder isolierte Sensibilitätsstörungen zeigen, asymmetrische Paresen aufweisen oder mit einem Paraprotein einhergehen. Eine individualisierte immunmodulatorische Behandlung gibt es nicht, da wesentliche Aspekte der zugrunde liegenden Pathophysiologie nicht bekannt sind. Die Weiterentwicklung spezifischer Empfehlungen zur Therapie von CIDP-Patienten wird in Deutschland aktuell angestrebt, um die Versorgungssituation der Patienten zu verbessern [Fisse et al. 2020; 2023].

Rationale für den Einsatz der TA

Eine nicht behandelte CIDP schreitet mit hoher Wahrscheinlichkeit voran, häufig mit der Konsequenz einer schweren Behinderung. Bei akut schwerem Krankheitsverlauf ist daher eine schnelle, effektive therapeutische Intervention notwendig [Quint et al. 2024]. 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. Für eine immunvermittelte Ätiologie spricht der Nachweis von autoreaktiven Antikörpern und T-Zellen [Kieseier et al. 2018]. Für viele Varianten konnten krankheitsspezifische Autoantikörper identifiziert werden (Dziadkowiak et al. 2023; Shastri et al. 2023]. Die klinische Heterogenität der CIDP deutet darauf hin, dass den verschiedenen Subtypen der CIDP unterschiedliche immunpathologische Muster zugrunde liegen. Bei etwa 10 % der Patienten wurden Autoantikörper gegen nodale und paranodale Proteine (wie Neurofascin 155, Neurofascin 140, Neurofascin 186 und Contactin 1) identifiziert. Diese autoimmunen Nodopathien werden von der typischen CIDP abgegrenzt [Gupta et al. 2023; Kieseier et al. 2018]. IVIG haben sich als weniger wirksam gezeigt bei Nodopathien vom IgG4-Typ (mit Antikörpern gegen Contactin 1) [Kieseier et al. 2018]. Möglicherweise sprechen Patienten dieser Subgruppe besser auf Plasmaaustausch, Immunadsorption und Anti-B-Zelltherapien an, die Zahl der Patienten ist jedoch zu gering, um eindeutige Aussagen treffen zu können [Gupta et al. 2023, Heuß et al. 2024].

Die Effektivität des Plasmaaustausches bei CIDP wurde in zwei randomisierten, plazebo-kontrollierten doppelblinden Studien nachgewiesen [Köhler et al. 2019]. In der Akuttherapie ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Steroiden, Plasmaaustausch und IVIG hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit bei CIDP [Sommer et al. 2018]. Der Plasmaaustausch wird insbesondere bei akuter oder rascher Verschlechterung der Symptome empfohlen [Sommer et al. 2018, Van den Bergh et al. 2021]. Die Immunadsorption war in einer Pilotstudie wirksam und sogar überlegen im Vergleich zu IVIG bei Patienten mit CIDP [Zinman et al.

2005]. Bei 10 von 10 CIDP-Patienten, die zuvor nicht auf IVIG, Steroide bzw. Plasmaaustausch angesprochen hatten, kam es nach einer Serie von Immunadsorptionsbehandlungen zu einer Verbesserung im krankheitsspezifischen INCAT-Score ((inflammatory neuropathy cause and treatment disability score) [Galldiks et al. 2011]. In einer prospektiven randomisierten Studie mit 20 CIDP-Patienten wurde eine vergleichbare Wirksamkeit von Immunadsorption und Plasmaaustausch beobachtet [Lieker et al. 2017]. Die klinische Besserung nach Immunadsorption wurde auch bei CIDP-Patienten beschrieben, die in der Routinediagnostik seronegativ für die bisher identifizierten Autoantikörper waren [Davies et al. 2020]. In einer Analyse aus dem Kompetenznetz Peripherer Nerv (KKPNS) von 44 CIDP Patienten wurde eine vergleichbare Wirksamkeit von Plasmaaustausch und Immunadsorption beschrieben, wobei die mit Immunadsorption behandelten Patienten eine signifikant kürzere Verweildauer hatten und weniger Behandlungen erhielten. Eine klinische Besserung, erfasst mittels Hughes- und INCAT-Score, wurde nach Apheresebehandlung auch bei Patienten mit langjähriger Krankheitsanamnese und vorangegangener Therapie, beispielsweise mit Kortikosteroiden oder IVIG, beobachtet. In einzelnen Fällen erfolgte die Indikationsstellung zur Immunadsorption aufgrund einer patientenindividuellen Unverträglichkeit gegenüber Fremdeiweißpräparationen (z. B. IVIG) [Mahlberg et al. 2025].

Die Wirkung der therapeutischen Apherese erfolgt direkt und rasch nicht nur über die gezielte Reduktion der (Auto)-Antikörper, sondern auch über die gepulste Induktion der Antikörperumverteilung und eine nachfolgende Immunmodulation. Nach einer Serie von Immunadsorptionen wurde eine Modulation der B-Zellfunktion, die Reduktion von B-Zellsubtypen sowie Verschiebungen im Zytokinnetzwerk detektiert [Klingel et al. 2013, Boedecker et al. 2022, Pfeuffer et al. 2022].

Indikation für die TA

Entsprechend den neurologischen Leitlinien hängt die Reihenfolge in der die Erstlinien-Standardtherapien (Glukokortikosteroide, IVIG, Plasmaaustausch oder Immunadsorption) bei CIDP eingesetzt werden eher von praktischen Überlegungen ab, wie Verfügbarkeit der Therapie, Gesamtsituation des Patienten und zu erwartenden Nebenwirkungen. Es wird empfohlen, die Wahl der Erstlinientherapie bei jedem Patienten individuell zu treffen, je nach Ausprägung der Symptomatik, Progredienz und Begleiterkrankungen [Sommer, 2018]. Eine Indikation für den Plasmaaustausch oder die Immunadsorption besteht bei einer akuten, rasch progredienten CIDP sowie bei einer CIDP, die nicht oder nicht ausreichend auf Steroide und/oder IVIG anspricht [Köhler et al., 2019; Connelly-Smith et al. 2023]. Falls die Initialtherapie wirkt, sollte diese kontinuierlich weitergeführt werden, bis das Maximum an klinischem Benefit erreicht ist. Danach können entweder die Dosis reduziert oder das Therapieintervall gestreckt werden [Van den Bergh et al. 2021]. In seltenen, therapierefraktären Fällen kann eine chronische Langzeittherapie mit Immunadsorption oder Plasmaaustausch zur Stabilisierung des Patienten notwendig werden [Galldiks et al. 2011; Dorst et al., 2018; Isose et al. 2010; Mahlberg et al. 2025]. Die Ziele der Behandlung sind eine Verminderung der Symptome, eine Verbesserung des funktionalen Status und idealerweise eine Langzeitremission oder möglichst effektive Verlangsamung der Progredienz. Zur Bewertung eines Therapieeffektes wird in Studien meist der INCAT 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 Plasmaaustausch-Behandlungen innerhalb von 2 Wochen empfohlen, danach sollte das Behandlungsintervall individuell angepasst werden [Van den Bergh et al. 2021]. Beim Plasmaaustausch wird das 1 bis 1,5 fache Plasmavolumen ausgetauscht und in der Regel durch eine 5%ige Albuminlösung substituiert. Bei der Immunadsorption werden 3 bis 5 Behandlungen innerhalb von 2 Wochen durchgeführt. In einer Studie mit CIDP-Patienten, die therapierefraktär auf Steroide, IVIG und z. T. Plasmaaustausch waren, wurden 5 von 10 Patienten mit mehr als einer Immunadsorptionsserie im stationären Bereich therapiert. Diese Patienten erhielten 2 bis 8 Zyklen aus je 3 bis 5 Einzelbehandlungen mit Tryptophan-Einmalsäulen innerhalb von 1 bis 5 Jahren. Dabei wurden jeweils 2 Adsorber pro therapeutischer Sitzung sequentiell geschaltet und je 4 l Plasma behandelt [Galldiks et al. 2011]. Bei der Immunadsorption mit regenerierbaren Säulen (z. B. Protein A-Immunadsorption) wurden in einer Studie 3 Behandlungen in einer Woche durchgeführt und jeweils 3 Plasmavolumina behandelt [Zinman et al. 2005]. In der chronischen Langzeittherapie im ambulanten Bereich variierten die Therapieintervalle individuell abhängig vom klinischen Bild von einmal pro Woche bis hin zu einmal alle 12 Wochen [Galldiks et al. 2011; Dorst et al., 2018; Mahlberg et al. 2025]. Der Gefäßzugang kann über periphere Venen realisiert werden. Im intensivmedizinischen Bereich wird häufig ein großlumiger 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 Plasmaaustausch über ein bundeseinheitliches Zusatzentgelt (ZE 36, OPS-Kode 8-820) zusätzlich zur Fallpauschale vergütet. Die Immunadsorption wird über

ein krankenhausindividuell zu verhandelndes Zusatzentgelt (ZE202x-13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Einmaladsorber (OPS-Kode 8-821.44) sowie der Erst- und der Folgebehandlung mit einem regenerierbaren Adsorber (OPS-Kode 8-821.41, .42, .43) unterschieden, siehe Tab. 4. Für den Fall, dass während einer stationären Behandlung an einem Tag zwei Einmaladsorber sequentiell im extrakorporalen Kreislauf eingesetzt werden, kann der OPS-8-821.44 zweimal angegeben werden [MD 2015]. In seltenen, therapierefraktären Fällen kann eine chronische ambulante Therapie mit Immunadsorption notwendig werden. Die Kostenerstattung muss dann in Form eines individuellen Antrages bei der Krankenkasse des Patienten beantragt werden.

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation (PA, IA):	I
Empfehlungsgrad:	1B

Literatur

Boedecker SC, Luessi F, Engel S, et al. Immunoadsorption and plasma exchange – Efficient treatment options for neurological autoimmune diseases. J Clin Apher 2022; 37: 70-81.

Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, 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 Ninth Special Issue. J Clin Apher 2023; 38:77-278.

Davies A, Fehmi J, Senel M et al. Immunoadsorption and plasma exchange in seropositive and seronegative immune-mediated neuropathies. J Clin Med. 2020; 9:2025.

Dorst J, Ludolph A, Senel M, Tumani H. Short-term and long-term effects of immunoadsorption in refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathie: a prospective study in 17 patients. J Neurol 2018; 265: 2906-2915.

Dziadkowiak E, Nowakowska-Kotas M, Ralowska-Gmoch et al. Molecular, electrophysiological, and ultrasonographic differences in selected immune mediated neuropathies with therapeutic implications. Int Mol Sci 2023; 24:9180

De Lorenzo A, Liberatore G, Doneddu P et al. Impact of 2021 European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society diagnostic criteria on diagnosis and therapy of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy variants. Eur J Neurol 2024;31:e16190

Fisse AL, Motte J, Grüther T et al. Versorgungssituation von CIDP-Patienten in neun deutschen Zentren des Neuritis Netzes. Der Nervenarzt 2023; 94:320-326.

Fisse AL, Motte J, Grüter T et al. Comprehensive approaches for diagnosis, monitoring and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurol Res Pract 2020; 2:42.

Galldiks N, Burghaus L, Dohmen C et al. Immunoadsorption in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with unsatisfactory response to first-line treatment. Eur Neurol 2011; 66:183-189.

Gupta P, Marman I, Shahar S, Divyanshu Dibey. Growing spectrum of autoimmune nodopathies. Curr Neurol Neurosci Rep. 2023; 5:201-212

Hughes R. Advances in the use of IVIG in neurological disorders. J Neurol 2008; 255:1-2.

Heuß D et al. Diagnostik bei Polyneuropathien, S1-Leitlinie; 2024; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 14.08.2025)

Isose 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; 15:147-149.

Kieseier B, Mathey E, Sommer C, Hartung HP. Immune mediated neuropathies. Nature Rev Dis Primers 2018; 4: 31.

Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Neurologic diseases of the central nervous system with pathophysiologically relevant autoantibodies – perspectives for immunoadsorption. Atheroscler Suppl 2013; 14:161-165.

Köhler W, Bien CG, Ehrlich S et al. Konsensuspapier zum Einsatz der therapeutischen Apherese in der Neurologie. DGNeurologie 2019; 2: 15-33.

Lieker I, Slowinski T, Harms L et al. A prospective study comparing tryptophan immunoadsorption with therapeutic plasma exchange for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Clin Apher 2017; 32 : 486-493.

Mahlberg M, Dorst J, Elmas Z. et al. Extracorporeal therapy procedures (plasma exchange and immunoadsorption) in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies (CIDP) – a database analysis. BMC Neurology 2025; 25:293

MD – Medizinischer Dienst , sozialmedizinische Expertengruppe 4 (SEG4, Vergütung und Abrechnung), SEG 4-Kodierempfehlungen, Kodierempfehlung Nr. 336, Immunadsorption. https://www.medizinischer-dienst.de/fileadmin/MD-zentraler Ordner/Downloads/15_Expertengruppen/SEG4_Kodierempfehlungen_2025_001-621_250304.pdf (Zugriff am 13.08.2025

Pfeuffer S, Rolfes L, Wirth T et al. Immunoadsorption versus double-dose methylprednisolone in refractory multiple sclerosis relapses. J Neuroinflammation. 2022;19:220.

Quint P, Schroeter C, Kohle F et al. Preventing long-term disability in CIDP: the role of timely diagnosis and treatment monitoring in a multicenter CIDP cohort. J Neurol 2024;271(9):593043

Shastri A, Aiyan A, Kishore U, Farrugia M. Immune-mediated neuropathies: pathophysiology and management. Int J Mol Sci 2023; 24:7288

Sommer C. et al., Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden, S2e-Leitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 12.08.2025). In Überarbeitung.

Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM et al. European Academy of Neurology/ Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint Task Force – Second revision. Eur J Neurol 2021; 28:3556–3583.

Zinman L, Sutton D, Ng E et al. A pilot study to compare the use of the Excorim staphylococcal protein immunoadsorption system and IVIG in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Transfus Apher Sci 2005; 33:317-324.

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 Bruchschen 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 ist sie die häufigste Ursache für den Bezug von Blindengeld, mehr als 7 Millionen Menschen sind von einer Frühform der AMD betroffen [Apte 2021, DOG/BVA Leitlinie AMD 2023, Stahl 2020].

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 Bruchschen Membran oder im Spätstadium durch atrophische Prozesse gekennzeichnet. Gefäßneubildungen in der Netzhaut charakterisieren die feuchte Form der AMD.

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

In der im Dezember 2023 aktualisierten 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 die intravitreale Gabe von VEGF-Inhibitoren empfohlen. Zur Behandlung der trockenen AMD ist unverändert keine gezielte Standardtherapie verfügbar und augenärztlich empfohlen.

Zwei Inhibitoren der Komplementkaskade (Pegcetacoplan, ein PeptidC3-Inhibitor, und Avacincaptad Pegol, ein pegyliertes Anti-C5-RNA-Aptamer) wurden 2023 von der FDA zur intravitrealen Injektion für die Therapie der trockenen AMD mit geografischer Atrophie (GA) zugelassen, um das Wachstum der GA zu reduzieren [Boopathiraj, 2024]. Keines der beiden Medikamente verhinderte jedoch eine Verschlechterung der Sehkraft im Vergleich zur Placebogruppe über einen Zeitraum von zwei Jahren. Unter Ophthalmologen wird der Stellenwert kritisch diskutiert. Beide Medikamente sind in Europa nicht zugelassen.

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, 2-Makroglobulin und multimerem Vitronektin pulsartig verringert. Die DFPP/Rheopherese entfernt dadurch 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, Pulido et al. 2002, 2005 und 2006, Koss et al. 2009]. 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 inklusive des RheoNet-Registers [Klingel, Fassbender et al. 2010] leitet sich die folgende Empfehlung für den

Einsatz im Einzelfall ab: 1. das zu behandelnde, in der Regel bessere Auge des Patienten hat den Befund einer trockenen AMD mit weichen Drusen, Pigmentverschiebungen oder gering ausgeprägter Atrophie; 2. subjektiv oder objektiv besteht ein fortschreitender Visusverlust mit Leidensdruck; 3. 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]. Der Therapieansatz wird in dieser Aktualisierung des Apheresestandards weiterhin erwähnt. Behandlungen in der Praxis beschränken sich auf wenige Einzelfälle im Sinne einer Ultima ratio.

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 mit 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 Notwendigkeit 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 (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	2B

Literatur

Apte RS. Age-related macular degeneration 2021;385:539-47.

Connelly-Smith I, Alquist CR, Aqui NA 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 Ninth Special Issue. J Clin Apheresis 2023;38:77-2781.

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG) und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA), Leitlinie Nr. 21, Altersabhängige Makuladegeneration AMD. Stand: 11. Dezember 2023

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.

Boopathiraj N, Wagner IV, Dorairaj SK, et al. Recent updates on the diagnosis and management of age-related macular degeneration. Mayo Clin Proc Inn Qual Out 2024;8:364-374.

Klingel R, Fassbender C, Heibges A et al. RheoNet registry analysis of rheopheresis for microcirculatory disorders with a focus on age-related macular degeneration. Ther Apher Dial 2010, 14: 276-286.

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.

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.

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.

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.

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.

Stahl A. Diagnostik und Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration. Dtsch Ärztebl 2020;117:513-20.

Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde

Hörsturz (akuter idiopathischer sensorineuraler Hörverlust, engl. SSHL)

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, Michel 2022].

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Der Hörsturz verursacht eine wesentliche Beeinträchtigung der Lebensqualität mit hohem Leidensdruck und einer Behandlungserwartung bei Betroffenen [Michel 2022; Mösges et al. 2008]. Dies rechtfertigt grundsätzlich einen Therapieversuch [Arnold et al. 2014]. Derzeit fehlt eine Therapieleitlinie, die Leitlinie des Deutschen Berufsverbandes der Hals-Nasen-Ohrenärzte ist aktuell in Bearbeitung [AWMF Registernummer 017–010]. Bisher wird formuliert, dass bei geringfügigen Hörverlusten ohne Beeinträchtigung des sozialen Gehörs, zunächst wenige Tage lang im Einvernehmen mit dem Patienten eine Spontanremission abgewartet werden kann [Arnold et al. 2014, Michel 2022]. Bei ausgeprägtem Hörverlust, vorgeschädigten Ohren sowie bei zusätzlichen vestibulären Beschwerden wird eine unmittelbare Behandlung empfohlen. Die einstige Fülle der Behandlungsmethoden hat sich auf die Steroidtherapie reduziert, die in erster Linie systemisch appliziert wird [Chandrasekhar et al. 2019, Michel 2022]. Die Ergebnisse der HODOKORT-Studie legen nahe, dass die bisherige Praxis der Hochdosis-Kortisontherapie kritisch überprüft werden sollte [Plontke 2023]. Schemata der Infusionstherapie mit zusätzlicher Gabe von Vasodilatatoren und/oder Antiphlogistika gelten als verlassen. 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. Die Apherese, ebenso der Begriff der Fibrinogen-senkenden Therapie werden seitens der HNO-Heilkunde nicht mehr erwähnt.

In mehreren deutschen Zentren laufen derzeit Phase-II-Studien mit Medikamenten, die gezielt auf die Regeneration der Sinneshaarzellen und des Hörnervs abzielen. Ein Beispiel ist der Wirkstoff AC102, der direkt ins Mittelohr injiziert wird und in präklinischen Studien eine Überlegenheit gegenüber Kortikosteroiden gezeigt hat.

Eine multizentrische, randomisierte, verblindete Phase-2-Studie (AC102–201) vergleicht die Wirksamkeit einer einmaligen intratympanalen Injektion von AC102 mit einer Standardtherapie (orales Prednisolon) bei Patienten mit akutem Hörsturz (NCT05776459). Der Wirkstoff soll die Regeneration der Sinneshaarzellen und des Hörnervs fördern. Die Studie läuft in über 40 europäischen Zentren und schließt voraussichtlich bis Ende 2025 Patienten ein.

Rationale für den Einsatz der Therapeutischen Apherese

Die Blut- und Plasmaviskosität sowie die Aggregation von Erythrozyten und Thrombozyten werden durch Elimination hochmolekularer Substanzen wie Fibrinogen, α2-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]. Auf ähnlicher Grundlage ist in diesem Kontext die hyperbare Sauerstofftherapie zu nennen [Joshua et al. 2022].

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. der damals noch praktisch relevanten rheologischen Infusionstherapie dar. Daher wäre es unverändert gerechtfertigt, diese Therapie dem Patienten als 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 und somit das Risiko bleibender Schäden reduzieren kann [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. 2010 (Ansprechrate von 75 %). Der Therapieansatz wird in dieser Aktualisierung des Apheresestandards weiterhin erwähnt. Behandlungen in der Praxis beschränken sich auf wenige Einzelfälle im Sinne einer Ultima ratio.

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 (H.E.L.P.-Apherese) 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 wenig Aussicht auf Erfolg, private Krankenversicherungen erstatten die Behandlungskosten häufiger. 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 Behandlung mit Steroiden werden im Übrigen auch die Kosten für diese langjährig geübte Praxis im ambulanten Bereich nicht mehr durch die GKV übernommen. Die stationäre Hörsturzbehandlung spielt in der Praxis keine Rolle mehr, gleiches gilt daher für die mögliche Abrechnung einer DFPP über das bundeseinheitlich bepreiste Zusatzentgelt mit dem OPS-Code 8-826.

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	2B

Literatur

S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie des akuten, idiopathischen sensorineuralen Hörverlustes (Hörsturz). Aktueller Stand: Überarbeitung; Anmeldung 21.10.2024, geplante Fertigstellung: 30.09.2025; AWMF-Leitlinien-Register Nr. 017/10.

Bianchin G, Russi G, Romano N, Fioravanti P. Treatment with HELP-apheresis in patients suffering from sudden sen-sorineural hearing loss: a prospective, randomized, controlled study. Laryngoscope. 2010;120:800-807.

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.

Canis M, Heigl F, Hettich R et al. H.E.L.P.-Apherese bei der Behandlung des Hörsturzes – Eine Anwendungsbeob-ach-tung an 152 Patienten. HNO 2008;9:961-966.

Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR et al. Clinical practice guideline: suddon hearing loss (Update) executive summary. Otolaryngol Head Neck Surg 2019;16:195-210.

Connelly-Smith I, Alquist CR, Aqui NA 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 Ninth Special Issue. J Clin Apheresis 2023;38:77-278.

Heigl F, Hettich R, Suckfüll M et al. Fibrinogen/LDL apheresis as successful second-line treatment of sudden hearing loss: a retrospective study on 217 patients. Atheroscler Suppl 2009;10:95-101.

Joshua TG, Ayub A, Wijesinghe P et al. Hyperbaric oxygen therapie fpr patients with sudden seonsorineural hearing loss – a systematic review and meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2022;148:5-11.

Michel O. Akuter idiopathischer seonsorinaler Hörverlust – Trendwende der Hörsturztherapie in Sicht? HNO-Nachrichten 2022;52:48-51.

Mösges R, Köberlein J, Heibges A et al. Rheopheresis for idiopathic sudden hearing loss: results from a large prospective, multicenter, randomized, controlled clinical trial. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009;266:943–953.

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.

Plontke, S, Girndt M, Meisner C et al. High-Dose Glucocorticoids for the Treatment of Sudden Hearing Loss. NEJM Evid 2023;3(1) DOI: 10.1056/EVIDoa2300172

Suckfüll M. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. Lancet 2002;360:1811–1817.

Uygun-Kiehne S, Straube R, Heibges A et al. Rheopherese bei rezidivierendem Hörsturz – Therapieoption nach erfolgloser Infusionstherapie. HNO 2010;58:445-451.

Dermatologie

Idiopathische Inflammatorische Myopathie (früher auch Dermatomyositis/Polymyositis)

Beschreibung des Krankheitsbildes

Die Krankheitsentität Idiopathische Inflammatorische Myopathie (IIM) 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. Die Dermatomyositis ist eine komplexe Autoimmunerkrankung, deren Verständnis sich erheblich weiterentwickelt hat. Heute gilt sie als eine immunvermittelte systemische Mikroangiopathie, deren Pathogenese vor allem durch den Typ-I-Interferonweg dominiert wird. Das Erkennen ihrer heterogenen klinischen Manifestationen, die von klassischen Hautläsionen bis hin zu Beteiligungen der Lunge und des Herzens reichen, ist grundlegend für die Diagnose. Die moderne Behandlung der Dermatomyositis ist geprägt vom zentralen Stellenwert spezifischer Autoantikörper, die sich von reinen Diagnostikmarkern

zu unverzichtbaren Instrumenten für die Risikoabschätzung entwickelt haben. Die Identifikation von Hochrisikoprofilen, wie die Assoziation von Anti-TIF1γ mit Malignomen oder Anti-MDA5 mit rasch fortschreitender Lungenerkrankung, ermöglicht eine individualisierte Medizin. Daher hängen Prognose und Lebensqualität der Patientinnen und Patienten entscheidend von einer frühzeitigen Diagnose und einem proaktiven, interdisziplinären Ansatz ab, bei dem die Überwachung auf Komplikationen durch das klinische und serologische Profil des Einzelnen geleitet wird (Cristofori et al., 2025). Die wichtigsten klinischen Manifestationen sind fortschreitende Muskelschwäche und Muskelschmerzen in den proximalen Extremitäten. Je nach den klinischen Manifestationen und den pathologischen Merkmalen der Patienten kann die IIM in 5 Subtypen unterteilt werden und tritt geschätzt mit einer Prävalenz von 1:100.000 (Gesamtschätzung für alle Untergruppen/Phänotypen) auf (Connelly-Smith et al., 2023): Dermatomyositis (DM), Polymyositis (PM), immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM), Einschlusskörpermyositis (IBM) und Überlappungsmyositis (OM) (Xu et al., 2023).

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. Interessanterweise konnte vor kurzem gezeigt werden, dass mehrere Autoantikörper wie z. B. Anti-Mi-2, Anti-TIF1γ, Anti-NXP2, Anti-MDA5, Anti-SAE und Antisintetasas (z. B. Anti-Jo1) eine Rolle in diesem Krankheitsprozess zu spielen scheinen (Cristofori et al., 2025). Dennoch sind die pathologischen Zusammenhänge nur z. T. verstanden und werden, so dass weiterhin das bisherige immunmodulatorische/ immunsupprimierende Therapiekonzept uneinheitlich bleibt (Patil et al., 2023).

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 gib es nicht. Nach der AWMF S2k-Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN), Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN), Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG), Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM), Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) werden mögliche Symptome ohne Anspruch auf Vollständigkeit diskutiert (Wiendl & Schmidt, 2022):

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, Immunglobulingaben, Rituximab oder Steroide.

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Angesichts der noch 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 nun vorliegenden Daten wird eine inflammatorische Komponente mit einer Vielzahl von Autoantikörpern beider Erkrankungen diskutiert. Da der inflammatorische Faktor/ die inflammatorischen Faktoren nicht bekannt ist/ sind, wurden bei einer kleinen Anzahl von Patienten Apheresebehandlungen durchgeführt, die dennoch keine Verbesserung der Klinik der behandelten Patienten erbrachte, ggf. wäre hier eine spezifische Selektion der Patienten für eine Apheresetherapie anhand der bisher bekannten Autoantiköper hilfreicher. Eine gerade veröffentlichte Studie könnte hier zu einer Änderung des Aphereseseinsatzen führen (Tangborwornweerakul et al., 2024). 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. Nachvollziehbar erscheint nun, dass in der S2-Leitlinie bei Therapieresistenz unter Immunsuppression eine Kombination mit Plasmapherese im Einzelfall empfohlen wird.

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 (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	2B

Pemphigus vulgaris/foliaceus und bullöses Pemphigoid

Beschreibung des Krankheitsbildes

Pemphigus- und Pemphigoid-Erkrankungen gehören alle zur vielfältigen Gruppe der autoimmunen vesikulobullösen/Blasenerkrankungen (AIBDs) (Sri Koulini et al., 2025). Sie 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, die eine nicht lebensbedrohliche, chronische Autoimmunerkrankung darstellt (Kridin, 2018).

In Deutschland liegt die Inzidenz von Pemphiguserkrankungen bei 1–2 Fällen pro 1.000.000/ Jahr 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 Autoantiköperreaktion 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 zur subkornealen Spaltbildung. 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 & Stanley, 2012; Kneisel & Hertl, 2011; Schmidt & Zillikens, 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 serösen 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 & Zillikens, 2013; Zillikens et al., 1997).

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Allgemein wird zur Behandlung des Pemphigus vulgaris/foliaceus 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 (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-071).

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 Immunglobulin-therapie, 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 (Worm, 2022).

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 Immunadsorption zum Einsatz kommen soll (Worm, 2022).

Eingesetzte Verfahren der TA und Therapieschemata

Mit verschiedenen Immunadsorptionssystemen liegen Erfahrungen bei der Behandlung von Pemphiguserkrankungen sowohl in der Akutsituation als auch als Bestandteil der langfristigen Therapie vor. Wichtig ist, dass möglich Autoantiköper wie z. B. gegen Desmoglein 1 oder 3 nachgewiesen werden können (PMID: 32742728).

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 Immunadsorption 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 (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	2B

Atopische Dermatitis (Neurodermitis)

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 schuppende, 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 %, weltweit bis zu 20 % 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 & Kabashima, 2015). Neben der zellulären Komponente scheinen die proinflammatorischen Zytokine TNF-a und IL-1a 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 Staphylokokken in die Blutbahn gerechnet werden muss, die dann in eine Sepsis übergehen können (Braun et al., 2024).

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Eine Therapieleitlinie für die Behandlung der atopischen Dermatitis liegt als S3-Leitlinie der AWMF vor (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-027). Die Therapie der atopischen Dermatitis beruht 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 und 4 beruhen dann zunehmend auf dem systemischen Einsatz von immunmodulierenden Medikamenten (u. a. Ciclosporin A). Anzumerken ist, dass folgende Aussagen gerade in der aktualisierten S3-Leitlinie der AWMF (15.06.2023; S.82) zum Einsatz von Immunadsorptionen gemacht wurden: …Die Immunadsorption (IA) mit dem Ziel der Reduktion des IgE wurde erfolgreich bei Patient:innen mit AD und erhöhten Gesamt-IgE-Werten eingesetzt [422–424]. Die Immunadsorption wurde in früheren AD-Leitlinien erwähnt, dürfte aber in Zukunft kaum noch eingesetzt werden, da zahlreiche neuere, gesichert wirksame und zudem weniger aufwendige und sichere Therapien zur Verfügung stehen …

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

Eingesetzte Verfahren der TA und Therapieschemata

Die Immunadsorption in Form von Breitband-Immunadsorbern sowie speziell entwickelte IgE-Adsorbern kamen u. a. zum Einsatz. Allerdings 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). Neuere Studien zeigen, dass mit der extrakorporalen Photopherese klinisch gut verlaufende Ergebnisse ebenfalls erzielt werden konnten (Castillo-Aleman, 2025).

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 (siehe Tabelle 1 und 2):	
Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	2B

Literatur

Amagai, M., & Stanley, J. R. (2012). Desmoglein as a target in skin disease and beyond. J Invest Dermatol, 132(3 Pt 2), 776–784. https://doi.org/10.1038/jid.2011.390

Bertram, F., Brocker, E. B., Zillikens, D., & Schmidt, E. (2009). Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. J Dtsch Dermatol Ges, 7(5), 434–440. https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2008.06976.x

Braun, C., Badiou, C., Guironnet-Paquet, A., Iwata, M., Lenief, V., Mosnier, A., Beauclair, C., Renucci, E., Bouschon, P., Cuzin, R., Briend, Y., Patra, V., Patot, S., Scharschmidt, T. C., van Wamel, W., Lemmens, N., Nakajima, S., Vandenesh, F., Nicolas, J. F., …Vocanson, M. (2024). Staphylococcus aureus-specific skin resident memory T cells protect against bacteria colonization but exacerbate atopic dermatitis-like flares in mice. J Allergy Clin Immunol, 154(2), 355–374. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.03.032

Castillo-Aleman, Y. M. (2025). Extracorporeal photopheresis for treating atopic dermatitis: Are we there yet? Ann Allergy Asthma Immunol, 134(2), 239. https://doi.org/10.1016/j.anai.2024.10.028

Connelly-Smith, L., Alquist, C. R., Aqui, N. A., Hofmann, J. C., Klingel, R., Onwuemene, O. A., Patriquin, C. J., Pham, H. P., Sanchez, A. P., Schneiderman, J., Witt, V., Zantek, N. D., & Dunbar, N. M. (2023). Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. J Clin Apher, 38(2), 77–278. https://doi.org/10.1002/jca.22043

Cortes, B., Khelifa, E., Clivaz, L., Cazzaniga, S., Saurat, J. H., Naldi, L., & Borradori, L. (2012). Mortality rate in bullous pemphigoid: a retrospective monocentric cohort study. Dermatology, 225(4), 320–325. https://doi.org/10.1159/000345625

Cristofori, M., Gonzalez-Rodriguez, J. C., Cortes-Marin, E. E., Sallon, A., & Sandoval, J. (2025). Dermatomyositis: A Narrative Review of Skin as a Window to Muscle and Malignancy. Cureus, 17(7), e88601. https://doi.org/10.7759/cureus.88601

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., …Zillikens, D. (2013). Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris/foliaceus und des bullösen Pemphigoids – S2k-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und dem Berufsverband der Deutschen Dermatologen. Aktueller Stand 01/2013; AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013-071.

Hahn-Ristic, K., Rzany, B., Amagai, M., Brocker, E. B., & Zillikens, D. (2002). Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans. J Eur Acad Dermatol Venereol, 16(1), 68–71.

Jung, M., Kippes, W., Messer, G., Zillikens, D., & Rzany, B. (1999). Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. J Am Acad Dermatol, 41(2 Pt 1), 266–268.

Kasperkiewicz, M., Sufke, S., Schmidt, E., & Zillikens, D. (2014). IgE-specific immunoadsorption for treatment of recalcitrant atopic dermatitis. JAMA Dermatol, 150(12), 1350–1351. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.2082

Kneisel, A., & Hertl, M. (2011). Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. J Dtsch Dermatol Ges, 9(10), 844–856; quiz 857. https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2011.07793.x

Kridin, K. (2018). Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. Immunol Res, 66(2), 255–270. https://doi.org/10.1007/s12026-018-8986-7

Otsuka, A., & Kabashima, K. (2015). Mast cells and basophils in cutaneous immune responses. Allergy, 70(2), 131–140. https://doi.org/10.1111/all.12526

Patil, A., Lu, J., Kassir, M., Babaei, M., & Goldust, M. (2023). Adult and juvenile dermatomyositis treatment. J Cosmet Dermatol, 22(2), 395–401. https://doi.org/10.1111/jocd.15363

Reich, K., Deinzer, J., Fiege, A. K., von Gruben, V., Sack, A. L., Thraen, A., Weisenseel, P., Breuer, K., Jackle, S., & Meier, M. (2016). Panimmunoglobulin and IgE-selective extracorporeal immunoadsorption in patients with severe atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol, 137(6), 1882–1884 e1886. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.016

Schmidt, E., Obe, K., Brocker, E. B., & Zillikens, D. (2000). Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. Arch Dermatol, 136(2), 174–178.

Schmidt, E., & Zillikens, D. (2011). The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. Dtsch Arztebl Int, 108(23), 399–405, I–III. https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0405

Schmidt, E., & Zillikens, D. (2013). Pemphigoid diseases. Lancet, 381(9863), 320–332. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61140-4

Sri Koulini, V., Chintada, D., Vudayana, K., & Bathina, A. (2025). A Clinico-Epidemiological Study of Various Autoimmune Vesiculobullous Disorders in a Tertiary Care Center. Cureus, 17(6), e86571. https://doi.org/10.7759/cureus.86571

Tangborwornweerakul, B., Phutthinart, N., Disayabutr, S., & Katchamart, W. (2024). One-year survival benefit of plasma exchange in idiopathic inflammatory myositis patients with progressive interstitial lung disease-a systemic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum, 69, 152564. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2024.152564

Wegner, J., Weinmann-Menke, J., & von Stebut, E. (2017). Immunoadsorption for treatment of severe atopic dermatitis. Atheroscler Suppl, 30, 264–270. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.043

Wiendl, H., & Schmidt, J. (2022). Myositissyndrome. AWMF online(S2K), 1–94.

Worm, M. (2022). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie zu „Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris/ foliaceus und bullösen Pemphigoid". www.awmf.org, AWMF-Register-Nr.: 013-071, 2019, 1–99.

Xu, S., Hu, X., Wang, J., Xu, Q., Han, Z., Zhou, H., & Gao, M. (2023). Polymyositis and dermatomyositis biomarkers. Clin Chim Acta, 547, 117443. https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117443

Zillikens, D., Rose, P. A., Balding, S. D., Liu, Z., Olague-Marchan, M., Diaz, L. A., & Giudice, G. J. (1997). Tight clustering of extracellular BP180 epitopes recognized by bullous pemphigoid autoantibodies. J Invest Dermatol, 109(4), 573–579.

Zink, A., Gensbaur, A., Zirbs, M., Seifert, F., Suarez, I. L., Mourantchanian, V., Weidinger, S., Mempel, M., Ring, J., & Ollert, M. (2016). Targeting IgE in Severe Atopic Dermatitis with a Combination of Immunoadsorption and Omalizumab. Acta Derm Venereol, 96(1), 72–76. https://doi.org/10.2340/00015555-2165

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 verlängert 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. Bethesta 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 das Ziel-Epitop 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 Kombination 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^2 Rituximab pro Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen behandelt. Auch Rezidive wurden nach diesem Muster therapiert. Dennoch fehlt für 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 erworbene polyklonale bzw. oligoklonale Faktor-VIII-Autoantikörper beruht und diese zu der Immunglobulinklasse G1 oder G4 gehören, können diese Antikörper durch selektiven Immunsäulen gebunden und entfernt werden.

Indikationen für die TA

Bevor selektive Verfahren wie Immunadsorption zum Einsatz kamen, wurden zunächst das unselektive 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 Behandlungsvolumina sind bei Plasmapherese 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 Immunadsorptionsverfahren zur Verfügung, die eine deutlich bessere und schnellere Absenkung der gebildeten Auto-Antikörper induzieren können.

Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlung der erworbenen Hemmkörperhämophilie mit Immunadsorption 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 Immunadsorption wird diese von Kassen nicht regelhaft genehmigt.

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)	
Kategorie der Indikation:	I
Empfehlungsgrad:	1A

Literatur

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

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.

Collins et al., Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation.

Collins et al., Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. Br J Haemaology 2013;162:758-773.

Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, 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 Ninth Special Issue. J Clin Apher 2023; 38:77-278.

Delgado et al., Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. Br J Haematol. 2003;121:21-35.

Franchini et al., Acquired factor VIII inhibitors in oncohematology: a systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2008;66:194-9.

Franchini et al., The efficacy of rituximab in the treatment of inhibitor-associated hemostatic disorders. Thromb Haemost 2006;96:119-25.

Garvey. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. Br J Haematol 2008;141:149-69.

Knoebl 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.
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.
Konsens zur immunsuppressiven Therapie der erworbenen Hämophilie (2010). Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH).
Sborov & Rodgers. How I manage patients with acquired haemophilia A. Br J Haematol 2013;161:157-65.

Extrakorporale Leberunterstützung

Einleitung

Der Einsatz von extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren hat den Zweck hepatotoxische Substanzen zu entfernen, ggf. weiteren Leberschaden zu begrenzen und eine Regeneration der Leber zu ermöglichen. Diese Verfahren eignen sich somit als ,,bridge to transplant„ oder bei Patienten, die nicht transplantabel sind als ,,bridge to recovery“ (Nguyen et al. 2022, Tandon et al. 2021).

Allgemein können zwei Arten von extrakorporalen Leberunterstützungssystemen unterschieden werden: artifizielle und bio-artifizielle Systeme. In bio-artifiziellen Systemen werden vitale Zellen, z. B. porcine oder humane Hepatozyten zur Toxinentfernung genutzt (Nguyen et al. 2022, Tandon et al. 2021). Derzeit gibt es dazu noch nicht genügend Evidenz hinsichtlich der konkreten Anwendung und möglicher Nutzen-Risiko-Profile. Daher werden bio-artifizielle Systeme im Rahmen dieses Kapitels nicht näher erläutert. Bei artifiziellen Systemen basiert die Detoxifikation von Blut bzw. Plasma auf physiko-chemischen Gradienten und Adsorptionsmechanismen. In diesem Kapitel werden die aktuell wesentlichen artifiziellen Leberunterstützungsverfahren erläutert. Diesen ist gemeinsam, dass Bilirubin, Gallensäuren, Ammoniak und andere wasserlösliche Toxine, wie z. B. Harnstoff entfernt werden.

Indikationen sind das mittels konservativer Maßnahmen therapierefraktäre hepatorenale Syndrom, die hepatische Enzephalopathie, das akute Leberversagen (acute liver failure ALF), die akute Dekompensation einer chronischen Lebererkrankung (acute on chronic hepatic failure AoCHF), das akut-auf-chronische Leberversagen (acute on chronic liver failure ACLF), sowie sekundäre Leberdysfunktionen im Rahmen von Multiorganversagen, Leberversagen post Hepatektomie (small-for-size), akutes oder chronisches Leberversagen nach Lebertransplantation und therapieresistenter Pruritus bei Cholestase-Syndromen (Saliba et al. 2022).

Obwohl der Einsatz der artifizieller extrakorporaler Leberunterstützungsverfahren zu einer signifikanten Verbesserung der biochemischen Surrogatparameter der Leberdysfunktion führte, liegt bisher wenig Evidenz vor, dass diese Verfahren signifikant das Überleben von Patienten mit Leberdysfunktionen verbessern können (Nguyen et al. 2022, Shi et al. 2025, Brown et al. 2025, Liu et al. 2025). Ein wesentlicher Grund dafür liegt in der Heterogenität der untersuchten Studienkollektive mit unterschiedlichen Leberfunktionsstörungen, verschiedenen Krankheitsschweregraden und der Verwendung von uneinheitlichen Behandlungsprotokollen, auch für die Standardtherapie (Nguyen et al. 2022, Tandon et al. 2021, Saliba et al. 2022, Shi et al. 2025, Brown et al. 2025, Liu et al. 2025). Beispielhaft sind hier zwei Metaanalysen zu nennen: Alshamsi et al. (2020) untersuchten 25 randomisierte, kontrollierte Studien und zeigten, dass der generelle Einsatz von verschiedenen extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren bei Patienten mit ALF oder ACLF zu einer signifikanten Mortalitätsreduktion im Vergleich zur Standardtherapie geführt hat. Kanjo et al. (2021) stellten in ihrer Auswertung von elf RCTs fest, dass nur die therapeutische Plasmaseparation mit einer signifikanten Reduktion der 3-Monats-Mortalität bei Patienten mit akuter Leberdysfunktion einherging. Insgesamt gibt es für artifizielle extrakorporale Leberunterstützungsverfahren derzeit eine Evidenz der Kategorie II, Grad 2B, für neue Verfahren 2C.

Die Behandlung mit artifiziellen extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren bringt im Allgemeinen folgende potenzielle Komplikationen mit sich: Anämie, Thrombozytopenie, Koagulopathien/Blutungen, hämodynamische Instabilität, erhöhte Infektionsgefahr und akute Nierenfunktionseinschränkung (Nguyen et al. 2022, Tandon et al. 2021, Bangera et al. 2025). Zudem werden, wie bei anderen extrakorporalen Therapieverfahren auch, antiinfektive Wirkstoffe im Rahmen der Behandlung ggf. vermehrt entfernt. Das Ausmaß der Entfernung variiert zwischen den antiinfektiven Wirkstoffen und dem jeweiligen Extrakorporalverfahren. Für die Anwendung des CytoSorb® Adsorbers gibt Daten aus mehreren Publikationen, die die Elimination gängiger Antiinfektiva beschreiben (Klinkmann et al. 2023, Köhler et al. 2022, König et al. 2019). Für das ADVOS-Verfahren gibt es ebenfalls Empfehlungen für die Dosierung von verschiedenen Antibiotika, Virustatika und Antimykotika (König et al. 2024, König et al. 2021, Totschnig et al. 2025).

Therapeutischer Plasmaaustausch

Kurze technische Beschreibung

Der therapeutische Plasmaaustausch beinhaltet den hochvolumigen Austausch vom 2–2.5-fachen Plasmavolumen gegen fresh frozen plasma (FFP) an den drei

aufeinanderfolgenden Tagen und ermöglicht so den Ersatz von Gerinnungsfaktoren und die Entfernung von Ammoniak, proinflammatorischen Zytokinen und damage associated molecular patterns (DAMPs), wodurch auch eine immunmodulatorische Wirkung entsteht (Nguyen et al. 2024, Saliba et al. 2022, Bangera et al. 2025, Larsen et al. 2025).

Die verstärkte Bildung von Ammoniak sowie die Freisetzung von DAMPs aus nekrotischen Hepatozyten sind zentrale Aspekte der Pathogenese des ALF, die eine Hyperinflammation mit Überproduktion von proinflammatorischen Zytokinen und Aktivierung von Makrophagen verursachen, was das klinische Bild eines Schocks mit Multiorganversagen ergibt (Larsen et al. 2025). Daher besteht eine pathogenetisch begründete Rationale für den Einsatz von therapeutischer hochvolumiger Plasmaseparation beim ALF (Larsen et al. 2025).

Aktuelle Studienlage

Larsen et al. stellten in einer wegweisenden RCT mit 128 Teilnehmern dar, dass die hochvolumige Plasmaseperation im Vergleich zur Standardtherapie das Krankenhausüberlebens bei ALF-Patienten signifikant verbessert (59 % vs. 48 %; HR 0.56 (CI 0.36–0.66), p = 0.008) (Larsen et al. 2016). Allerdings profitierten von der Plasmaseparation nur die ALF-Patienten, die nicht für eine Lebertransplantation geeignet waren; eine vor der Lebertransplantation durchgeführte Plasmaseparationsbehandlung trug nicht zur Verbesserung des Überlebens bei. Damit wurde der Einsatz von therapeutischer hochvolumiger Plasmaseparation als eine Empfehlung mit hohem Evidenzgrad in die EASL (European Association for the Study of the Liver) Leitlinie von 2016 für die Behandlung von ALF aufgenommen.

In Bezug auf das ACLF mehren sich die Hinweise darauf, dass der Einsatz von hochvolumiger therapeutischer Plasmaseparation positive Effekte auf das Überleben hat. In der propensity-score gematchten, retrospektiven Analyse von 1151 Patienten mit ACLF war die 30-Tage-Mortalität mit 21 % in dem Plasmaseparationsarm signifikant niedriger als im Kontrollarm mit Standardtherapie von 50 % (Swaroop et al. 2023). In der prospektiven, randomisierten kontrollierte Studie von Qin et al., in die 234 Patienten mit einem Hepatitis-B-assoziierten ACLF, bei denen eine Lebertransplantation nicht in Frage kam, eingeschlossen wurden, wurde ein signifikant höheres 90-Tage-Überleben (60 % versus 47 %) bei den Patienten festgestellt, die zusätzlich zur Standardtherapie mit hochvolumiger Plasmaseparation behandelt wurden (Qin et al. 2014). In der Metaanalysis von insgesamt 23 Studien von Kumar et al. wurde ebenfalls ein signifikanter Vorteil für das 1-Monats-, 3-Monats- und 1-Jahres-Überleben für ACLF-Patienten gezeigt, die nicht transplantabel waren (Kumar et al. 2025).

Plasma- und Hämoadsorptionsverfahren

Plasmaadsorption mittels BR-350 Adsorber (Leberpherese)

Kurze technische Beschreibung

Bei der Leberpherese erfolgt zunächst die Plasmatrennung mittels eines Plasmafilters. Das Plasma tritt danach in Kontakt mit dem Adsorber Plasorba BR-350, über den Bilirubin, Gallensäuren und aromatische Aminosäuren aus dem Plasma eliminiert werden können. Jede Behandlung dauert 3–4 Stunden. Es können dabei bis zu 12 Liter Plasmavolumen pro Sitzung behandelt werden, wobei 3–5 aufeinander folgende Sitzungen im Rahmen der extrakorporalen Leberunterstützung notwendig sind. Der Adsorber kann u. U. auch nach weniger als 3 Stunden Behandlungszeit gesättigt sein.

Aktuelle Studienlage

Bisher wurde die Plasmaadsorption mit dem BR-350 Adsorber in Fallberichten bzw. einzelnen kleinen retrospektiven Studien bei Patienten mit unterschiedlichen akuten Leberfunktionsstörungen untersucht, darunter mehrheitlich Patienten nach Lebertransplantation (Adani et al. 2007, Senf et al. 2004). Es konnte eine signifikante Senkung des Bilirubins, aber kein Überlebensvorteil gezeigt werden.

CytoSorb® Adsorption

Kurze technische Beschreibung

Der CytoSorb®-Vollblutadsorber hat durch spezielle Polymerbeads eine Oberfläche von 45.000 m^2 und dadurch eine besonders große Adsorptionskapazität. Dadurch werden konzentrationsabhängig hydrophobe niedrig- und mittelmolekulare Substanzen mit einer Molekülgröße von 5 bis 55 kDalton eliminiert (Ocskay et al. 2021). Das Molekulargewicht von Bilirubin fällt in den genannten Adsorptionsbereich, ebenso wie das verschiedener Interleukine. Daher fand der CytoSorb® Absorber in den letzten Jahren zunehmend Verwendung als eine einfache Methode zur extrakorporalen Leberunterstützung (Ocskay et al. 2021, Turan et al. 2023). Der CytoSorb® Adsorber wird in den Kreislauf der kontinuierliche Hämodialyse vor dem Dialysator integriert (Saliba et al. 2022). Je nach Konzentrationsgradient ist eine rasche Sättigung des Adsorbers möglich, sodass ein Wechsel nach 8, spätestens aber nach 24 Stunden notwendig ist.

Aktuelle Studienlage

In bisherigen Studien wurde der Einsatz des CytoSorb® Adsorber vor allem bei Intensivpatienten mit sekundärer Leberdysfunktion im Rahmen eines Multiorganversagens untersucht (Bangera et al. 2025, Ocskay et al. 2021, Turan et al. 2023). Das von Ocskay et al. vorgestellte CytoSorb® International Registry analysierte insgesamt 109 Patienten, die wegen einer Leberdysfunktion mit Hyperbilirubinämie mittels CytoSorb® Adsorber behandelt wurden und konnte zeigen, dass die Kombination aus CytoSorb® Adsorber mit kontinuierlicher Hämodialyse sich als ein sicheres Verfahren erwies, mit welchem Bilirubin und Gallensäuren wirksam gesenkt werden konnten (Ocskay et al. 2021). Auch CRP, Procalcitonin und Interleukin-6 wurden signifikant entfernt (6). Eine Metaanalyse von Turan et al. kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass der CytoSorb® Adsorber als praktikabler und sicherer Ansatz für die Behandlung kritisch kranker Patienten mit akuter Leberfunktionsstörung eingesetzt werden kann (Turan et al. 2023).

Double plasma molcular adsorption system (DPMAS)

Kurze technische Beschreibung

Das Double plasma molcular adsorption system (DPMAS) ist eine Hämoadsorptionstechnik zur extrakorporalen Leberunterstützung. Dabei erfolgt zunächst die Plasmatrennung über einen Plasmafilter und anschließend passiert das Plasma zwei hintereinandergeschaltete Adsorber, den HA 330II (neutrales mikroporöses Harz) und den BS 330 (Anionenaustauscherharz), die in der Lage sind, inflammatorische Mediatoren und Bilirubin zu entfernen (Saliba et al. 2022). Eine Behandlung dauert etwa 4 Stunden. Es werden drei Behandlungen an aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Der Einsatz von DPMAS erfolgt in Kombination mit einer therapeutischen Plasmaseperation, um einem relevanten Verlust von Albumin und Gerinnungsfaktoren entgegen zu wirken.

Aktuelle Studienlage

Die bisherigen Studien zum DPMAS stammen aus dem chinesischen Raum (Bangera et al. 2025, Bai et al. 2022). Das DPMAS wurde kombiniert mit der therapeutischen Plasmaseparation (Bai et al. 2022, Wang et al. 2023). Die Arbeit von Wang et al. demonstrierte eine Überlegenheit der Kombinationsbehandlung aus therapeutische Plasmaseparation und DPMAS gegenüber der Standardtherapie in Bezug auf die 28-Tage-Mortalität bei Patienten mit HBV-assoziiertem ACLF (Wang et al. 2023).

Albumin-Dialyse Systeme

Single-pass albumin dialysis (SPAD)

Kurze technische Beschreibung

Bei der Single-pass albumin dialysis (SPAD) passiert das Blut im ersten Schritt einen high-flux Dialysator im Kreislauf einer konventionellen Hämodialysemaschine und gelangt danach in den Albuminkreislauf, in dem eine 4 %-ige Humanalbuminlösung in die entgegengesetzte Richtung fließt und dadurch die lipophilen Toxine aus dem Blut an das Albumin abgegeben werden. Im Gegensatz zu anderen Systemen wird die Albuminlösung bei der SPAD nicht rezirkuliert, sondern nach Passieren des Hämodialysefilters verworfen und muss ersetzt werden. Pro Behandlung werden somit etwa 1000 ml 20 % Humanalbumin benötigt. Die Flussraten für das humanalbuminhaltige Dialysat liegen bei 700–1000 ml/min (Tandon et al. 2021, Bangera et al. 2025). Eine SPAD-Behandlung dauert 6–8 Stunden (Tandon et al. 2021, Bangera et al. 2025, Sommerfeld et al. 2023).

Aktuelle Studienlage

Die bisherigen Studien sind retrospektiv und wurden an kleinen Patientenkollektiven durchgeführt. Bei Patienten mit ALF und ACLF wurde eine effiziente Elimination von Bilirubin, Gallensäuren und Ammoniak berichtet. SPAD wird gut hämodynamisch toleriert, sodass es Anwendung bei hämodynamisch instabilen Intensivpatienten fand (Tandon et al. 2021, Bangera et al. 2025, Sommerfeld et al. 2023).

Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) und Open Albumin Dialysis (OPAL)

Kurze technische Beschreibung

Das Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) wurde erstmals 1993 durch Mitzner und Stange et al. vorgestellt und ist aktuell das am besten erforschte extrakorporale Leberunterstützungsverfahren (Tandon et al. 2021). Das MARS-System umfasst zwei Kreisläufe, den Blutkreislauf und den Albuminkreislauf, um wasserlösliche und hydrophobe Toxine aus dem Blut zu eliminieren (Tandon et al. 2021). Das Blut zirkuliert zur Entfernung wasserlöslicher Toxine erst durch einen high-flux Dialysator und gelangt danach innerhalb des zweiten Kreislaufs in Kontakt mit einer rezirkulierenden 20 %-igen Humanalbuminlösung (Tandon et al. 2022, Sommerfeld et al. 2023). Im Rahmen des Albumin-Recyclings werden die ans Albumin gebundenen Toxine freigesetzt und von einem Aktivkohleadsorber und einer Anionenaustauscheradsorptionssäule im Albumin-Kreislauf adsorbiert (Tandon et al. 2021, Sommerfeld et al. 2023). Der Aufbau beider Kreisläufe dauert etwa eine Stunde. Für eine Behandlung werden 500 ml 20 % Humanalbumin benötigt. Die Behandlung sollte

mindestens 6 Stunden dauern, kann aber auch auf bis zu 24 Stunden verlängert werden. Die Blutflussrate beträgt 150–250 ml/min, die Albuminfluss-Rate im Albuminkreislauf beträgt 250 ml/min (Tandon et al. 2021, Saliba et al. 2022, Sommerfeld et al. 2023). Es sollten mindestens 5 Behandlungen innerhalb von 7–10 Tagen erfolgen.

Das Open Albumin Dialysis-System (OPAL) ist eine Weiterentwicklung von MARS, das bei der albumingebundenen Entgiftung effizienter ist, da die Oberfläche des Adsorbers im Albuminkreislauf vergrößert wurde. Dadurch wird ein besserer Kontakt mit dem Kohleabsorber (Hepalbin-Cluster) ermöglicht, der pulverisierte aktivierte Hepalbin-Kohle auf einem zellulären Gerüst in Kombination mit einem kationischen Bindungspolymer enthält. Dies verbessert die Regeneration des Albumins, indem es einen höheren Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Albuminkreislauf schafft. Es werden pro Behandlung 400 ml 20 % Humanalbumin benötigt. Der Aufbau des OPAL-Systems dauert ebenfalls etwa eine Stunde. Die Behandlungsdauer liegt bei 6–8 Stunden und kann auch auf bis zu 24 Stunden ausgedehnt werden. Es sollten mindestens 5 Behandlungen innerhalb von 7–10 Tagen erfolgen (Sommerfeld et al. 2023).

Aktuelle Studienlage

In einigen Studien konnte eine Reduktion proinflammatorischer Zytokine gezeigt werden (Tandon et al. 2021, Sommerfeld et al. 2023). Zudem konnten eine hepatische Enzephalopathie signifikant verbessert und hämodynamische Stabilität erreicht werden (Tandon et al. 2021, Saliba et al. 2022, Bangera et al. 2025). Eine multizentrische Studie von Mac Donald et al. demonstrierte für 104 Patienten mit ALF, dass die Behandlung mit MARS nicht nur die Hämodynamik, sondern auch das 21-Tage-Transplantationsfreie Überleben im Vergleich zu 416 propensity score gematchten Kontrollen mit ALF verbesserte (MacDonald et al. 2022). Die prospektive, randomisierte kontrollierte FULMAR-Studie aus Frankreich, bei der 53 ALF-Patienten mit MARS und 49 ALF-Patienten mittels Standardbehandlung therapiert wurden, stellte vergleichbare Überlebensraten nach 6 Monaten und nach einem Jahr für beide Gruppen fest (Saliba et al. 2013). In nachfolgenden Analysen konnte gezeigt werden, dass sich die Prognose nur für ALF-Patienten, die drei oder mehr MARS Behandlungen erhalten haben, verbesserte (Überleben bei ≥ 3 MARS-Sitzungen 57 % vs. 17 % Überleben bei weniger als 3 MARS-Sitzungen) (Saliba et al. 2013). Das MARS Verfahren ist zudem bei Patienten zu erwägen, bei denen Kontraindikationen gegen eine Lebertransplantation bestehen (Larsen et al. 2025).

Die größte bisher durchgeführte prospektive, randomisierte kontrollierte Studie zum Einsatz von MARS beim ACLF ist die RELIEF-Studie mit insgesamt 189 ACLF-Patienten, von denen 95 Patienten MARS plus Standardtherapie und 94 Patienten nur die Standardtherapie erhielten (Bañares et al. 2013). Es zeigte sich eine signifikante Senkung von Bilirubin und Kreatinin, sowie eine Verbesserung der hepatischen Enzephalopathie und des hepatorenalen Syndroms, aber nicht der 28-Tage- bzw. 90-Tage-Mortalitätsrate (Bañares et al. 2013). In einer Metanalyse von Bañares et al. aus drei RCT zum Nutzen einer MARS-Behandlung bei ACLF zeigte sich ein positiver Effekt auf die 28-Tage-Mortalität, wenn mehr als fünf Behandlungen durchgeführt wurden (Bañares et al. 2019). Bei ACLF zeigen auch retrospektive Daten zur OPAL-Behandlung eine effiziente Elimination von Kreatinin, eine Reduktion des MELD-Scores und einen Trend zum verbesserten 14- und 30-Tage-Überleben im Vergleich zur Standardtherapie (Friebus-Kardash et al. 2025).

Advanced Organ Support (ADVOS)

Kurze technische Beschreibung

Das Advanced Organ Support System (ADVOS) kombiniert drei extrakorporale Kreisläufe: den Blutkreislauf, den Dialysatkreislauf und den Albumin-Multikreislauf und ist zertifiziert für die Behandlung von Patienten mit akuter Nierenfunktionseinschränkung und Hyperbilirubinämie im Rahmen einer kritischen Erkrankung (Fuhrmann et al. 2021). Im extrakorporalen Blutkreislauf wird das Blut durch zwei high-flux Polyethersulfon-Dialysatoren mit einer effektiven Oberfläche von 1,9 cm^2 pro Dialysator von wasserlöslichen Toxinen gereinigt. Der Dialysatkreislauf und der ADVOS-Multikreislauf dienen der Entfernung von lipophilen, proteingebundenen Toxinen. Das Dialysat setzt sich zusammen aus einem alkalischen Konzentrat (hauptsächlich NaOH), einem sauren Konzentrat (hauptsächlich HCl), Osmosewasser und 200 ml 20 % Humanalbumins, welches mit einer Flussrate von 800 ml/min im zweiten Kreislauf rezirkuliert (Fuhrmann et al. 2021). Bei der Rezirkulation wird das Dialysat in zwei Richtungen aufgeteilt, wobei das saure oder das basische Konzentrat mit einem Konzentratfluss von jeweils 160 bzw. 320 mL/min zugegeben wird, um den pH-Wert zu verändern und auf diese Art die Freisetzung anionischer bzw. kationischer albumingebundener Substanzen zu fördern (Fuhrmann et al. 2021). Durch die pH-Modifikation des Dialysats zwischen 7,2 und 9,0 infolge der Zugabe von alkalischem oder saurem Konzentrat wird die Bindungsfähigkeit des Albumins verändert, gebundene Toxine werden abgegeben und das Albuminmolekül so regeneriert. Die so freigesetzten anionischen oder kationischen, lipophilen Toxine werden anschließend durch Konvektion über zwei Polynephron-Hochflussdialysatoren mit einer effektiven Oberfläche von 1,3 m^2 pro Dialysator gefiltert (Fuhrmann et al. 2021). Das entnommene Filtrat

wird kontinuierlich durch Permeat, sowie saures bzw. basisches Konzentrat ersetzt (Fuhrmann et al. 2021). Die ADVOS-Therapie wird standardmäßig mit den folgenden Anfangseinstellungen durchgeführt: Blutfluss 100 ml/min; Konzentratfluss 160 ml/min; Dialysat-pH-Wert 7,8 (Fuhrmann et al. 2021). Die Antikoagulation erfolgt mittels Citrat. Die Dauer einer ADVOS-Behandlung beträgt 8 bis 24 Stunden (Fuhrmann et al. 2021).

Aktuelle Studienlage

Derzeit gibt es mehrere Fallserien und retrospektive Studien mit kleinerer Fallzahl. Darin wurden überwiegend kritisch kranke Patienten mit unterschiedlichen Leberfunktionsstörungen und Multiorganversagen untersucht. Die relative Bilirubinreduktion reichte von 15–23 % nach einer ADVOS-Behandlung. Ein Vorteil der ADVOS-Behandlung lag in der schnellen und effektiven Senkung von Laktat und raschen Verbesserung der metabolischen Azidose (Sommerfeld et al. 2023, Fuhrmann et al. 2021, Fuhrmann et al. 2020, Kaps et al. 2021, Falkensteiner et al. 2021). Die 28-Tage-Mortalität lag in diesen Studien niedriger, als die mittels intensivmedizinischer Scores vorhergesagte Mortalität (Falkensteiner et al. 2021). Erste in vitro Daten weisen darauf hin, dass durch eine ADVOS-Behandlung auch relevante Konzentrationen von IL-6 und antiinfektiven Medikamenten entfernt werden (Himmelein et al. 2024, König et al. 2021).

DIALIVE

Kurze technische Beschreibung

Das DIALIVE-System ist ein neueres extrakorporales Leberunterstützungsverfahren und kombiniert die Prinzipien der Hämoadsoption und der Albumin-Dialyse (Bangera et al. 2025, Ballester et al. 2025, Agarwal et al. 2023). Das Verfahren adressiert speziell die pathophysiologischen Störungen beim ALF und ACLF, denn es entfernt DAMPS und proinflammatorische Zytokine. Beim DIALIVE werden zwei Filtrationssysteme in Serie geschaltet. Es wird in die konventionelle Dialysemaschine erst ein high-cutoff Dialysator (Septex) integriert, der die Filtration von Albumin und Zytokinen erlaubt. Die Zytokine und albumingebundene Toxine, die den high-cutoff Dialysator passieren können, gelangen im zweiten Schritt zum Oxiris-Adsorber, der Endotoxine, DAMPS und PAMPS (Pathogen-Associated Molecular Patterns) adsorbiert. Im Gegensatz zum MARS oder OPAL System wird hier das Albumin nicht recycelt, sondern das körpereigene Albumin wird entfernt und muss nach der Behandlung substituiert werden. Eine Behandlung dauert 8 bis 12 Stunden und es sind mindestens 3 aufeinander folgende Behandlungen erforderlich (Bangera et al. 2025, Ballester et al. 2025, Agarwal et al. 2023).

Aktuelle Studienlage

Es wurde bisher eine prospektive, randomisierte kontrollierte Studie mit DIALIVE mit 32 Patienten mit äthyltoxischem ACLF durchgeführt (Agarwal et al. 2023). DIALIVE erwies sich dabei als ein sicheres Verfahren; es traten nicht mehr Komplikationen in der Behandlungsgruppe als in der Kontrollgruppe, die Standardtherapie erhielt, auf. Die 28-Tage-Mortalitätrate war in beiden Gruppen vergleichbar, aber es wurde eine signifikante Reduktion des CLIF-OF Scores und des CLIF-C-ACLF Scores am Tag 10 und eine schnellere Erholung vom ACLF in der DIALIVE-Behandlungsgruppe beschrieben (Agarwal et al. 2023).

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinien

Die bisherige 2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose" wird zum Zeitpunkt der Abfassung dieses Kapitels überarbeitet. Zudem werden in der S2k-Leitlinie ,,Lebertransplantation" der (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) extrakorporale Leberunterstützungsverfahren bei akuten und akut-auf-chronischen Lebererkrankugen empfohlen. Die Auswahl eines konkreten Therapieverfahrens ist dabei eine interdisziplinäre Einzelfallentscheidung.

Erstattungssituation in Deutschland

Der Einsatz der extrakorporalen Verfahren zur Leberunterstützung findet unter stationären Bedingungen, i. d. R. auf einer Intensivstation statt. Die Vergütung erfolgt als individuell zu verhandelndes Zusatzentgelt. Im Kapitel Kostenerstattung der therapeutischen Apherese finden sich in Tab. 4 die für dieses Kapitel relevanten OPS-Kodes des OPS-Katalogs 2025 (8-858.0 [Leberersatztherapie] und 8-858.1 [Leberersatztherapie und Azidoseausgleich] jeweils mit dem ZE2025-10; bei Einsatz des Vollblut-Cytosorb-Adsorbers 8-821-30 oder 8-821.31 jeweils mit dem ZE2025-09). Wir weisen an dieser Stelle darauf hin, dass der Kodierleitfaden Nephrologie hiervon geringfügig abweicht, da dort noch der OPS-Katalog 2024 zugrunde gelegt wurde. Mit der Auswahl dieser OPS-Kodes können alle Plasmaseperation, Albumindialysen inkl. MARS/OPAL und ADVOS, sowie Absortionsverfahren zur Entfernung von Billirubin und Gallensäuren als extrakorporale Verfahren zur Leberunterstützung kodiert werden und das jeweilige Zusatzentgelt auslösen.

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)

Kategorie der Indikation: III

Empfehlungsgrad: Ein einheitlicher Empfehlungsgrad wird nicht angegeben, da die Evidenzlage zu den verschiedenen Verfahren sehr heterogen ist.

Literatur

Adani GL, Lorenzin D, Currò G et al. Selective bilirubin removal by plasma treatment with Plasorba BR-350 for early cholestatic graft dysfunction. Transplant Proc 2007;39(6):1904-6.

Agarwal B, Cañizares RB, Saliba F et al. Randomized, Controlled Clinical Trial of the DIALIVE Liver Dialysis Device Versus Standard of Care in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure. Journal of Hepatology 2023;79 (1): 79–92

Alshamsi F, Alshammari K, Belley-Cote E et al. Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Intensive Care Med 2020;46(1):1e16.

Bai W, Yao C, Mao D et al. The Clinical Efficacy of Double Plasma Molecular Absorption System Combined With Plasma Exchange in the Treatment of Acute-on-Chronic Liver Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Healthcare Engineering 2022:3139929.

Ballester MP, Elshabrawi A, Jalan R et al. Extracorporeal liver support and liver transplantation for acute-on-chronic liver failure. Liver Int 2025;45(3):e15647.

Bañares R, Ibáñez-Samaniego L, Torner JM et al. Meta-analysis of individual patient data of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: focus on treatment intensity. Therap Adv Gastroenterol 2019;12: 175628481987956.

Bañares R, Neven F, Larsen FS et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. Hepatology 2013;57(3):1153-62.

Bangera A, Basthi PM, Musunuri B et al. The Kidney and Extracorporeal Therapies in Acute-on-Chronic Liver Failure: What the Nephrologist Needs to Know. Nephrology (Carlton) 2025;30(4):e70034.

Brown Jr RS, Fisher RA, Subramanian RM et al. Artificial Liver Support Systems in Acute Liver Failure and Acute-on-Chronic Liver Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Explor 2025;7(1):e1199.

European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practical Guidelines on the Management of Acute (Fulminant) Liver Failure. Journal of Hepatology 2017; 66(5):1047–1081.

Falkensteiner C, Kortgen A, Leonhardt J et al. Comparison of albumin dialysis devices molecular adsorbent recirculating system and ADVanced Organ Support system in critically ill patients with liver failure-A retrospective analysis. Ther Apher Dial 2021;25(2):225-236.

Friebus-Kardash J, Louzi A, Kribben A et al. Comparison of Open Albumin Dialysis (OPAL) With Prometheus Fractionated Plasma Separation and Adsorption (FPSA) and Standard Medical Treatment for Acute-On-Chronic Liver Failure. Artif Organs 2025: doi: 10.1111/aor.14977

Fuhrmann V, de Garibay APR, Faltlhauser A et al. Registry on extracorporeal multiple organ support with the advanced organ support (ADVOS) system. Medicine (Baltimore) 2021; 100(7): e24653.

Fuhrmann V, Weber T, Roedl K et al. Advanced organ support (ADVOS) in the critically ill: first clinical experience in patients with multiple organ failure. Ann Intensive Care 2020;10(1):96.

Himmelein S, Perez Ruiz de Garibay A, Brandel V, Zierfuß F, Bingold TM. The ADVanced Organ Support (ADVOS) hemodialysis system removes IL-6: an in vitro proof-of-concept study. Intensive Care Med Exp. 2024 Jul 31;12(1):66.

Kanjo A, Ocskay K, Gede N et al. Efficacy and safety of liver support devices in acute and hyperacute liver failure: a systematic review and network meta-analysis. Sci Rep 2021;11(1):4189.

Kaps L, Ahlbrand CJ, Gadban R et al. Applicability and safety of discontinuous ADVanced Organ Support (ADVOS) in the treatment of patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) outside of intensive care. PLoS One 2021;16(4):e0249342.

Klinkmann G, Koball S, Reuter DA, Mitzner S. Hemoperfusion with CytoSorb®: Current Knowledge on Patient Selection, Timing, and Dosing. Contrib Nephrol. 2023;200:17-24

Köhler T, Schwier E, Kirchner C, Winde G, Henzler D, Eickmeyer C. Hemoadsorption with CytoSorb® and the early course of linezolid plasma concentration during septic shock. J Artif Organs. 2022 Mar;25(1):86-90.

König C, Frey O, Himmelein S, Mulack L, Brinkmann A, Perez Ruiz de Garibay A, Bingold T. In vitro elimination of antimicrobials during ADVanced Organ Support hemodialysis. Front Pharmacol. 2024 Dec 16;15:1447511.

König C, Kluge S, Fuhrmann V, Jarczak D. Pharmacokinetics of meropenem during advanced organ support (ADVOS®) and continuous renal replacement therapy. Int J Artif Organs. 2021 Oct;44(10):783-786.

König C, Röhr AC, Frey OR, Brinkmann A, Roberts JA, Wichmann D, Braune S, Kluge S, Nierhaus A. In vitro removal of anti-infective agents by a novel cytokine adsorbent system. Int J Artif Organs. 2019 Feb;42(2):57-64.

Kumar SE, Sithamparapillai K, Kumar Choudhury A et al. Therapeutic Plasma Exchange in Patients With Acute-On-Chronic Liver Failure Improves Survival-An Updated Meta-Analysis. Liver Int 2025;45(5):e70018.

Larsen FS, Saliba F. Liver support systems and liver transplantation in acute liver failure. Liver Int 2025;45(3):e15633.

Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C et al. High volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomized controlled trial. J Hepatol. 2016;64 (1):69-78.
Liu H, Yang Z, Luo Q et al. Extracorporeal liver support systems in patients with acute-on-chronic liver failure: An updated systematic review and meta-analysis. Artif Organs 2025;49(5):762-777.
MacDonald AJ, Subramanian RM, Olson JC et al. Use of the Molecular Adsorbent Recirculating System in Acute Liver Failure: Results of a Multicenter Propensity Score-Matched Study. Crit Care Med 2022;50(2):286-295.
Nguyen A , Mirza S, Javed N et al. Extracorporeal Liver Support: An Updated Review of Mechanisms and Current Literature. J Community Hosp Intern Med Perspect 2022;12(4):43-48.
Ocskay K, Tomescu D, Faltlhauser A, Jacob D, Friesecke S, Malbrain M et al. Hemoadsorption in „liver indication'-analysis of 109 patients" data from the CytoSorb international registry. J Clin Med 2021; 10(21):5182.
Qin G, Shao JG, Wang B et al. Artificial Liver Support System Improves Short-and Long-Term Outcomes of Patients With HBV-Associated Acute-on-Chronic Liver Failure: A Single-Center Experience. Medicine 2014;93(28): e338.
Saliba F, Bañares R, Larsen FS et al. Artificial liver support in patients with liver failure: a modified DELPHI consensus of international experts. Intensive Care Med 2022;48(10):1352-1367.
Saliba F, Camus C, Durand F et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2013;159(8):522-31.
Senf R, Klingel R, Kurz S et al. Bilirubin-adsorption in 23 critically ill patients with liver failure. Int J Artif Organs 2004;27(8):717-22.
Shi R, Hui X, Tong T et al. Non-bioartificial artificial liver support system in acute liver failure: A comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2025;49(2):102527.
Sommerfeld O, Neumann C, Becker J et al. Extracorporeal albumin dialysis in critically ill patients with liver failure: Comparison of four different devices – A retrospective analysis. Int J Artif Organs 2023; 46(8-9):481-491.
Swaroop S, Arora U, S. Biswas S et al. Therapeutic Plasma-Exchange Improves Short-Term, but Not Long-Term, Outcomes in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure: A Propensity Score-Matched Analysis. Journal of Clinical Apheresis 2023;38 (4): 376–389. 69.
Tandon R, Froghi S. Artificial liver support systems. J Gastroenterol Hepatol 2021;36(5):1164-1179.
Totschnig D, Mader T, Stimpfl T, Breinbauer K, Groza C, Stücklschwaiger D, Neuhold S, Friese E, Holbik J, Delivuk M, Ripplinger T, Leber M, Ott C, Hoepler W, Perez Ruiz de Garibay A, Wenisch C, Frey O, Zoufaly A, Traugott M. Meropenem plasma concentrations in critically ill patients treated with the novel multi organ replacement therapy ADVOS. Infection. 2025 May 21.
Turan C, Szigetváry CE, Kói T et al. Hemoadsorption Therapy for Critically Ill Patients with Acute Liver Dysfunction: A Meta-Analysis and Systematic Review. Biomedicines 2023;12(1):67.
Wang L, Xu W, Zhu S. et al. Double Plasma Molecular Adsorption System With Sequential Low-Dose Plasma Exchange in Patients With Hepatitis B Virus-Related Acute-on-Chronic Liver Failure: A prospective Study. J Clin Transl Hepatol 2023;11(4):908-917.

Sepsis

Wie kaum eine andere Erkrankung stellt die Sepsis eine interdisziplinäre Herausforderung dar, da sie in allen Fachdisziplinen der Medizin – wenn auch mit unterschiedlicher Häufigkeit – prävalent ist. Im Jahr 2016 wurde eine neue Definition der Sepsis (Sepsis-3) vorgestellt (Singer et al. 2026, Evans et al. 2021). Die Sepsis ist ein Syndrom, welches durch eine dysregulierte Immunantwort auf eine Infektion (oder einen anderen Stimulus) entsteht und zu einer Organdysfunktion führt (Singer, Deutschman et al. 2016). Für die klinische Erfassung der Organdysfunktion hat sich ein Anstieg des SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) Scores um mindestens 2 Punkte, der auch mit einer Krankenhaussterblichkeit von > 10 % assoziiert ist, etabliert.

Der septische Schock sollte als eine Untergruppe der Sepsis definiert werden, bei der besonders tiefgreifende Kreislauf-, Zell- und Stoffwechselanomalien mit einem höheren Mortalitätsrisiko verbunden sind als bei der Sepsis allein. Kriterien für den septischen Schock sind die notwendige Gabe von Vasopressoren auch nach dem Ausgleich des Flüssigkeitsdefizits um einen arteriellen Mitteldruck von > 65 mmHg aufrecht zu erhalten und eine Lactatämie > 2 mmol/L (> 18 mg/dL). Die Krankenhaussterblichkeit des septischen Schocks liegt in Deutschland immer noch bei ca. 40 % (Singer, Deutschman et al. 2016).

Nachdem die FDA die Zulassung für aktiviertes Protein C 2011 zurückgenommen (Mitka 2011) hat, gibt es derzeit kein Pharmakon für eine spezifische Therapie von Sepsis oder septischem Schock. In einer Umfrage die durch die European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) unterstützt wurde ergab die Analyse von 102 Antworten, dass Dreiviertel der befragten extrakorporale Verfahren in der klinische Routine zur Behandlung der Sepsis einsetzen (Stahl et al. 2024). Zytokin Adsorption wurde von 37,5 % der Befragten eingesetzt, Plasmaaustausch von 34,1 %. Der nachfolgenden Unterteilung der Verfahren liegt die aktuelle Nomenklatur für extrakorporale Blutreinigungsverfahren zu Grunde (Ostermann, Ankawi et al. 2024).

Die 28-Tage-Mortalität ist der Goldstandard für Studien im Bereich der Sepsis, erfordert allerdings für

den adjuvanten Einsatz extrakorporaler Verfahren sehr große langdauernde Studien. Eine Reihe von Surrogat-Parametern haben sich daher etabliert: Auflösung des septischen Schocks; hämodynamische Stabilisierung (Reduktion der Dosis von Vasopressoren und der Volumenüberladung) oder Verbesserung des SOFA-Scores nach Beginn der extrakorporalen Therapie; Reduktion inflammatorischer Biomarker und metabolischer Marker (Laktat); sowie die Dauer der Intensivtherapie und der mechanischen Beatmung (Bottari et al. 2025).

Hämoadsorption

Unter Hämoadsorption, in der Literatur synonym Hämoperfusion, wird die extrakorporale Elimination von Pathogenen mittels Vollblutadsorption verstanden. Die technologische Entwicklung von Adsorbern aus porösen Polymerperlen, die zusätzlich mit oberflächlichen Liganden kombiniert werden können (multimodale Hämoadsorption), führte zu Produkten mit unterschiedlichen Adsorptionsprofilen.

Die am häufigsten durchgeführte Form der Hämoadsoprtion in Deutschland ist die Hämoadsorption mittels CytoSorb® (CytoSorbents Europe, Berlin, Deutschland), die entsprechend der Intention der Produktentwicklung das primäre Ziel der Zytokinadsorption hat. Der Adsorber besteht aus kleinen geladenen, porösen Polymer-Sorbent-Kügelchen mit einer Oberfläche von 45.000 m^2. Diese Adsorberkügelchen binden unspezifisch hydrophobe Substanzen in einem Molekulargewichtsbereich von 8–50 kDa. Dazu zählen zahlreiche (inflammatorische undauch anti-inflammatorische) Zytokine, Chemokine, aber auch DAMP („damage-associated molecular patterns"). Diese sollten v. a. den „Zytokinsturm" dämpfen (Stockmann, Keller et al. 2020). Seit 2011 ist der Adsorber in Deutschland verfügbar. In einer Open-label-Studie mit 20 Patient:innen mit therapierefraktärem septischen Schock konnte durch die CytoSorb®-Therapie (in Kombination mit einer kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration [CVVH]) die Noradrenalindosis um 0,4–0,6 µg/kg/min gesenkt und die Laktat-Clearance erhöht werden (Friesecke, Stecher et al. 2017), wobei unklar ist, welchen Anteil die Nierenersatztherapie an diesem Ergebnis hatte. Weniger positiv sieht es bei den kontrollierten, randomisierten, prospektiven Studien aus. Deren Zahl ist gering, und ihre Ergebnisse sind nicht einheitlich. Bei 100 Patient:innen mit Sepsis hatte die CytoSorb®-Therapie keinen signifikanten Effekt auf den primären Endpunkt, den Verlauf des Interleukin(IL)-6-Spiegels zwischen Tag 1 und Tag 7 (Schadler, Pausch et al. 2017). Auch die Mortalität wurde nicht beeinflusst. Die größte randomisierte, kontrollierte Studie mit dem CytoSorb® fand in der Herzchirurgie bei Endokarditis statt. Intraoperativ erhielten 142 Patient:innen eine CytoSorb®- und 146 Patient:innen die Standardtherapie. Weder der primäre Endpunkt (Veränderung des SOFA-Scores) noch die Mortalität (21 % vs. 22 %) wurde durch den CytoSorb® beeinflusst (Diab et al. 2022). Auch post hoc Analysen dieser Studien erbrachte keinen Unterschied zwischen Kontrollgruppe und Cytosorb® Therapie für Geschlecht (Caldonazo, Doenst et al. 2025) oder Keim (Caldonazo, Van den Eynde et al. 2024). Eine Meta-Analyse warnte den grenzwertig statistisch signifikanten Vorteil der Cytosorb® Therapie auf die Mortalität überzubewerten, da nur eine von insgesamt 9 Studien mit zusammen 744 Intensivpatient:innen im septischen Schock eine randomisierte kontrollierte Studie war (Steindl, Schroeder et al. 2025). Andere neuere Meta-Analysen (Orban, Bratu et al. 2025) (Becker, Lang et al. 2023) sahen keinen Überlebensvorteil. Eine Meta-Analyse, die sich ausschließlich auf den septischen Schock fokussierte Discordance between Cystatin C-Based and Creatinine-Based Estimated Glomerular Filtration Rate and Mortality in the General Population, berichtete von einem 28–30 Tage Überlebensvorteil, hat aber leider methodisch sehr gute (aber negative) Studien nicht inkludiert, da diese nur die ICU-Sterblichkeit, nicht aber die 28 Tage Sterblichkeit berichtet hatten. Eine dieser Studien hatte von einer gesteigerten Mortalität berichtet (Wendel Garcia, Hilty et al. 2021).

Aktuell läuft noch eine bereits im Jahre 2020 begonnene multizentrische randomisiert kontrollierte Studie aus dem Universitätsklinikum Eppendorf zur Verwendung des CytoSorb® Adsorbers beim refraktären septischen Schock, die möglicherweise Schwächen in Bezug auf die Power und Einschlußstratifizierung der bisherigen Studien bewältigt und uns letztendlich eine definitive Aussage zur Sicherheit und Wirksamkeit der Zytokinadsorption erlauben wird (NCT04013269).

Aus Kostengründen werden zunehmend auch in gleicher Indikation die Adsorber HA330 und HA380 der chinesischen Firma Jafron eingesetzt. Zu diesen gibt es keine belastbaren Daten im Bereich Sepsis (Supady, Brodie et al. 2022). Mittels retrospektiver Analysen eine Äquivalenz mit dem Cytosorb® zu postulieren, ist sehr spekulativ (Ryazanova, Tobylbayeva et al. 2024). Daten einer bereits im Jahre 2023 abgeschlossenen prospektiven Studie mit 200 Sepsis-Patient:innen in Thailand die mit dem HA330 behandelt wurden sind, sind bisher noch nicht publiziert (NCT05136183).

Spezifische Endotoxin-Hämoadsorption

Targeted rapid endotoxin adsorption (TREA) schickt sich an eine neue Klasse der Blutreinigungsverfahren zu werden (Kellum, Kamaluddin et al. 2025). Verschiedene Verfahren, um spezifisch Endotoxin aus dem Blutkreislauf zu entfernen (z. B. Polymyxin B, Efferon LPS/HematoPure Duo, Alteco LPS) stehen zur Verfügung. Am besten untersucht ist das auf einer Kartusche

immobilisierte Polymyxin B (PMX), Handelsname Toraymyxin®, Fa. Toray, Japan. Ein großer Vorteil gegenüber breit wirkenden Adsorbern liegt im bekannten Zielmolekül (Endotoxin) und der Möglichkeit, dessen Aktivität (Endotoxin-Aktivität, EA) zu quantifizieren – und somit als theragnostischen Marker zu nutzen.

Single-Center Pilotstudien aus Italien und Frankreich zeigten teils positive Effekte, jedoch blieb die große multizentrische EUPHRATES-Studie ohne signifikanten Überlebensvorteil, obwohl nur Patienten mit einem Endotoxin-Aktivitätswert (EA) > 0,6 eingeschlossen wurden (Dellinger, Bagshaw et al. 2018). Eine Sekundäranalyse untersuchte Subgruppen mit unterschiedlichen EA-Werten. Dabei zeigte sich: Patienten mit sehr hohem EA (> 0,9) profitierten nicht, während Patienten mit moderatem EA (0,6–0,89) bessere arterielle Druckwerte, mehr beatmungsfreie Tage und sogar ein verbessertes Überleben aufwiesen (Klein, Foster et al. 2018).

Die aktuelle TIGRIS-Studie (NCT03901807) prüft derzeit, ob PMX-Hämoperfusion die 28-Tage-Mortalität bei septischem Schock mit EA zwischen 0,6 und < 0,9 im mRCT verbessert. Sie basiert auf Bayesian-Statistik (Tomlinson, Al-Khafaji et al. 2023) und schließt auch Patienten aus EUPHRATES mit einem EA-Level zwischen 0,6–0,89 ein. Die Rekrutierung wurde im Frühjahr 2025 abgeschlossen. Die Ergebnisse stehen zur Zeit der Abfassung dieses Kapitels noch aus. Ein methodisch hochwertige Netzwerk Meta-Analyse aller adjuvanten Blutreinigungsstudien im Bereich der Sepsis fand interessanterweise ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil dieser Therapie (Chen, Lai et al. 2023).

Simultane Endotoxin-Zytokin-Hämoadsorption

Interessant ist ein Adsorber, der aufgrund seiner Oberflächen- und Ligandentechnologie die simultane Adsorption von Endotoxin und Zytokinen erlaubt (Efferon LPS/HematoPure Duo®; Fa. Efferon International, Tuttlingen). Eine prospektive, randomisierte kontrollierte Studie in der 58 Patient:innen mit intraabdominaler Sepsis und septischem Schock 2 : 1 zu dieser Therapie (oder Standardtherapie randomisiert wurden, zeigte das die Therapie zu einem signifikanten und raschen Anstieg des Mitteldrucks und Horowitz-Index führte. Zudem kam es zu einer signifikant schnelleren kumulativen Entwöhnung von der mechanischen Beatmung führte. Während die 3-Tage-Frühsterblichkeit war in der Efferon-LPS/HematoPure Duo Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert war, zeigte sich kein Effekt auf die 14- und 28-Tage-Überlebensrate (Rey, Kulabukhov et al. 2023).

Therapeutischer Plasmaaustausch (synonym Plasma) mit Frischplasma (FFP)-Substitution

Neben der Entfernung von akute Phase Proteinen (Bauer, Ostermann et al. 2022) und einer Absenkung von IL-2Rα/CD25 (Sauer, Stahl et al. 2025) werden bei der Verwendung von Frischplasma als Austauschflüssigkeit auch protektive Plasmakomponenten wie ADAMTS-13 („a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13“), Angiopoietin-1 und Protein C, welche im Rahmen einer Sepsis in ihrer Blutkonzentration abfallen, substituiert (David, Bode et al. 2021).

In einer wegweisenden Studie vor über 20 Jahren war bei 106 septischen Patient:innen die 28-Tage-Mortalität mit 33,3 % (18/54) in der Plasmapheresegruppe deutlich geringer als mit 53,8 % (28/52) in der Kontrollgruppe (Busund, Koukline et al. 2002). In der multivariaten Analyse konnte der Vorteil der Plasmapherese nicht belegt werden. Eine Neuauflage der Studie mit einer größeren Zahl an Patient:innen wurde nach Angaben der Autoren durch die Ethik-Kommission nicht genehmigt. In einer open label Pilotstudie in der der Plasmaaustausch gut vertragen wurde war auch eine rasche Reduktion der Noradrenalindosis von 0,82 (0,61–1,17) µg/kg/min auf 0,56 (0,41–0,78) µg/kg/min ($p = 0{,}002$) zur Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Druck (MAP) > 65 mmHg möglich (Knaup, Stahl et al. 2018).

Im EXCHANGE-1 trial wurden 40 Patient:innen mit Sepsis prospektiv zum Plasmaaustausch oder Therapiestandard randomisiert (David, Bode et al. 2021). Auch in diesem kontrollierten Setting konnte die Noradrenalindosis nach 6 h unter Plasmaaustausch deutlich reduziert werden und der MAD/Noradrenalin Quotient verbesserte sich.

Eine Meta-Analyse der publizierten Studien aus dem Jahre 2024 analysierte 937 erwachsene Patient:innen. Insgesamt kamen jedoch nur 367 Patient:innen aus randomisierten Studien, was bereits als Einschränkung zu sehen ist. Von den 937 Patient:innen erhielten 543 zusätzlich zur Standardbehandlung einen Plasmaaustausch. Das Risiko zu versterben, wurde um 59 % (CI 0,47–0,74 %) im Vergleich zur Standardtherapie gesenkt (Kuklin, Sovershaev et al. 2024).

Seit Mitte 2025 werden bereits erfolgreich Patient:innen für EXCHANGE-2 rekrutiert. Dies ist eine randomisierte, prospektive, multizentrische, offene, kontrollierte Parallelgruppen-Interventionsstudie zur Prüfung der ergänzenden Wirkung von TPE bei Patienten mit frühem septischem Schock. Eingeschlossen werden Patient:innen mit einem refraktären (≥ 0,4 µg/kg/min ≥ 30 min Noradrenalin ODER 0,3 µg/kg/min + Vasopressin) und frühen (Schockbeginn < 24 h) septischen Schock. Sie erhalten entweder eine Standardtherapie

oder einen Plasmaaustausch mit dem 1,2-fachen individuelles Plasmavolumens. Die Therapie muss binnen 6 Stunden nach der Randomisierung erfolgen. Der primäre Endpunkt ist die 28-Tage-Mortalität, für die die Power-Analyse eine Gruppengröße von 137/Arm (n = 274) ergab, um einen Nutzen von 15 % nachzuweisen (David, Bode et al. 2023). Eine weitere prospektive randomisierte, Multizenter-Studie rekrutiert derzeit in Kanada Patient:innen (NCT04057872).

Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Der Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss hat am 25. Juli 2025 zum Projekt S3-Sepsis – Update S3-Leitlinie „Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge" den Beschluss gefasst, die weiterentwickelte S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e. V. zur Veröffentlichung im AWMF Leitlinien-Register zur Verfügung zu stellen. Bei der vorliegenden Leitlinie handelt es sich um ein Update der S3-Leitlinie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft (DSG) aus dem Jahr 2018. Dabei wurde das Update der „Surviving sepsis campaign (SSC): international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021" (Evans et al. 2021) als Referenzleitlinie zugrunde gelegt. Die vorgelegte Leitlinie gilt für alle Versorgungsbereiche mit den Aspekten der Prävention, Früherkennung, Diagnostik und Nachsorge. Aspekte der Therapie sind insbesondere die Akutversorgung, Intensivmedizin und Infektiologie.

Das Thema der extrakorporalen Blutreinigung wurde in der Leitlinie methodisch gründlich und inhaltlich etwas differenzierter betrachtet als in der Vorgänger Version oder der SSC-Leitlinie. Das Thema des adjuvanten Einsatzes von Blutreinigungsverfahren bleibt aber weiterhin unsystematisch. Aufgrund der unterschiedlichen Zielmoleküle/-mechanismen wurden drei Kategorien gebildet: 1. unselektive Hämoadsorption, 2. spezifische Hämoadsorption mit dem explizit genannten Ziel der Endotoxin-Adsorption und 3. der Therapeutische Plasmaaustausch:

Der verwendete Begriff „unselektiv" berücksichtigt nicht die Systematik der verfügbaren OPS-Kodes (siehe Kapitel Kostenerstattung) und die Definitionen von „unselektiv", „selektiv" und „spezifisch" der Tab. 3 des Apheresestandards, die insbesondere hinsichtlich der Kongruenz mit den Formulierungen des OPS-Katalogs für die Verfahren Immunadsorption erstellt wurden. Nach der Definiton des Apheresestandards sind Cytosorb und der Adsorber HA330 und HA380 selektive Adsorber. Die Verwendung des Begriffes spezifisch ist kongruent mit den Definitionen des Apheresestandards.

1. unselektive (nach Sepsis-Leitlinie) Hämoadsorption: Aufgrund des fehlenden Nachweises einer Wirksamkeit der unselektiven Adsorption hat man sich hier gegen den routinemäßigen Einsatz bei der Sepsis ausgesprochen. Im dem Text heißt es: „Wir empfehlen, dass bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock unselektive Adsorptionsverfahren NICHT eingesetzt werden. (Empfehlungsgrad: stark)" (Brunkhorst 2025). Unter diesem Punkt nennt die Leitlinie neben Cytosorb® noch die Medizinprodukte AN69/Oxiris® (ein Dialysator mit adsorptiven Oberflächeneigenschaften []); CPFA (Coupled Plasma Filtration Adsorption, Fa. Bellco/Mozarc Medical USA/Italy), nach den negativen Ergebnissen der abgebrochenen COMPACT-2-Studie ohne praktische Bedeutung (Garbero et al. 2021); HA330® (Fa. Jafron, China).

2. spezifische Hämoadsorption: Die Leitlinie betrachtet die Daten zur Endotoxin-Adsorption mit dem Polymyxin B-Adsorber zwar positiv, wertet die Evidenz aufgrund der kleinen, teilweise heterogenen Studie jedoch sehr niedrig. Daher hat sich die Exert:innengruppe gegen das Aussprechen einer Empfehlung konsentiert. Es heißt wörtlich: „Wir können bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock weder für noch gegen den Einsatz einer Polymyxin-B-Hämoperfusion eine Empfehlung aussprechen. (Expertenkonsens)" (Brunkhorst 2025).

Die multimodale Hämoadsorption mit simultaner Endotoxin- und Zytokin-Adsorption wurde in der Leitlinie nicht betrachtet.

3. Der Therapeutische Plasmaaustausch wird aufgrund der positiven Daten die jedoch in kleinen, teilweise heterogenen Studien ermittelt wurden, mit niedrigem Evidenzgrad bewertet, so dass die Exert:innengruppe gegen das Aussprechen einer Empfehlung konsentiert. Wörtlich heißt es in der Leitlinie „Wir können bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock weder für noch gegen den Einsatz einer Plasmapherese eine Empfehlung aussprechen. (Expertenkonsens)." (Brunkhorst 2025).

Erstattungssituation in Deutschland

Der Einsatz der Hämoadsorptionsverfahren und des Therpeutischen Plasmaaustauschs findet unter stationären Bedingungen, idealerweise auf einer Intensivstation statt.

Im OPS-Katalog stehen für die Hämoadsorption (synonym Hämoperfusion/Vollblutadsorption) drei OPS-Kodes für krankenhausindividuell zu verhandelnde Zusatzentgelte zur Verfügung (siehe Kapitel Kostenerstattung): 8-821.30 (selektiv, zur Entfernung hydrophober Substanzen, inkl. Zytokin-Adsorption), 8-821.31 (selektiv zur Entfernung sonstiger Substanzen) und 8-821.32 (spezifisch). Die Therapeutische Plasmapherese (synonym Plasmaaustausch) wird mit dem OPS-Kode 8-820 bundeseinheitlich vergütet (siehe Kapitel Kostenerstattung).

Evidenzbewertung (siehe Tabelle 1 und 2)

Sepsis, septischer Schock

Hämoadsorption selektiv („unselektiv" nach Terminologie der Sepsis-Leitlinie) oder spezifisch

Therapeutischer Plasmaaustausch mit FFP

Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	2A

Literatur

Bauer, P. R., M. Ostermann, L. Russell, C. Robba, S. David, B. L. Ferreyro, J. Cid, P. Castro, N. P. Juffermans, L. Montini, T. Pirani, A. Van De Louw, N. Nielsen, J. Wendon, A. C. Brignier, M. Schetz, J. T. Kielstein, J. L. Winters, E. Azoulay and I. I. Nine (2022). „Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review." Intensive Care Med 48(10): 1382-1396.

Becker, S., H. Lang, C. Vollmer Barbosa, Z. Tian, A. Melk and B. M. W. Schmidt (2023). „Efficacy of CytoSorb(R): a systematic review and meta-analysis." Crit Care 27(1): 215.

Bottari G, Buccione E, Bayrakci B, et al. Extracorporeal blood purification in European pediatric intensive care units – a consensus statement. JAMA Network Open 2025;8:e2457657.

Brunkhorst, F. (2025). „S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge – Update 2025 " Langfassung, Version 4.0 AWMF-Registernummer: 079–001. Retrieved 28.07.2025, 2025, from https://register.awmf.org/assets/guidelines/079-001l_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2025-07.pdf.

Busund, R., V. Koukline, U. Utrobin and E. Nedashkovsky (2002). „Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial." Intensive Care Med 28(10): 1434-1439.

Caldonazo, T., T. Doenst, L. Fazzini, H. Kirov, S. Hagel, T. Lehmann, S. Saha, R. S. Boburg, S. Freiburger, C. J. Rustenbach, M. Marin-Cuartas, M. Diab and R. T. Investigators (2025). „Sex differences on the effect of hemoadsorption during cardiac surgery – A REMOVE trial post-hoc analysis." Int J Cardiol 435: 133371.

Caldonazo, T., J. Van den Eynde, T. Doenst, H. Kirov, M. Franz, S. Hagel, T. Lehmann, M. Diab and R. T. Investigators (2024). „Effect of haemoadsorption during cardiac surgery for Staphylococcus aureus endocarditis: a REMOVE trial post hoc analysis." Eur J Cardiothorac Surg 65(3).

Chen, J. J., P. C. Lai, T. H. Lee and Y. T. Huang (2023). „Blood Purification for Adult Patients With Severe Infection or Sepsis/Septic Shock: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." Crit Care Med 51(12): 1777-1789.

Connelly-Smith, L., C. R. Alquist, N. A. Aqui, J. C. Hofmann, R. Klingel, O. A. Onwuemene, C. J. Patriquin, H. P. Pham, A. P. Sanchez, J. Schneiderman, V. Witt, N. D. Zantek and N. M. Dunbar (2023). „Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue." J Clin Apher 38(2): 77-278.

David, S., C. Bode, C. Putensen, T. Welte, K. Stahl and E. s. group (2021). „Adjuvant therapeutic plasma exchange in septic shock." Intensive Care Med 47(3): 352-354.

David, S., C. Bode, K. Stahl and E.-S. group (2023). „EXCHANGE-2: investigating the efficacy of add-on plasma exchange as an adjunctive strategy against septic shock-a study protocol for a randomized, prospective, multicenter, open-label, controlled, parallel-group trial." Trials 24(1): 277.

Dellinger, R. P., S. M. Bagshaw, M. Antonelli, D. M. Foster, D. J. Klein, J. C. Marshall, P. M. Palevsky, L. S. Weisberg, C. A. Schorr, S. Trzeciak, P. M. Walker and E. T. Investigators (2018). „Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial." JAMA 320(14): 1455-1463.

Diab M, Lehmann T, Bothe W, Akhyari P, Platzer S, Wendt D, Deppe AC, Strauch J, Hagel S, Günther A, Faerber G, Sponholz C, Franz M, Scherag A, Velichkov I, Silaschi M, Fassl J, Hofmann B, Lehmann S, Schramm R, Fritz G, Szabo G, Wahlers T, Matschke K, Lichtenberg A, Pletz MW, Gummert JF, Beyersdorf F, Hagl C, Borger MA, Bauer M, Brunkhorst FM, Doenst T; REMOVE Trial Investigators* (2022). Cytokine hemoadsorption during cardiac surgery versus standard surgical care for infective endocarditis (REMOVE): results from a multicenter randomized controlled trial. Circulation145:959–968.

Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2021;47:1181-1247

Friesecke, S., S. S. Stecher, S. Gross, S. B. Felix and A. Nierhaus (2017). „Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study." J Artif Organs 20(3): 252-259.

Garbero E, Livigni S, Ferrari F, et al. High dose coupled plasma filtration and adsorption in septic shock patients. Results of the COMPACT 2: a multicentre, adaptive, randomised clinical trial. Intensive Care Med 2021;47:1303-1311.

Kellum, J. A., E. Kamaluddin and D. Foster (2025). „Targeted Rapid Endotoxin Adsorption: Can We Bring Precision Medicine to Sepsis?" Blood Purif: 1-12.

Klein, D. J., D. Foster, P. M. Walker, S. M. Bagshaw, H. Mekonnen and M. Antonelli (2018). „Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial." Intensive Care Med 44(12): 2205-2212.

Knaup, H., K. Stahl, B. M. W. Schmidt, T. O. Idowu, M. Busch, O. Wiesner, T. Welte, H. Haller, J. T. Kielstein, M. M. Hoeper and S. David (2018). „Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers." Crit Care 22(1): 285.

Kuklin, V., M. Sovershaev, J. Bjerner, P. Keith, L. K. Scott, O. M. T. Thomas, W. Szpirt, G. Rock and B. Stegmayr (2024). „Influence of therapeutic plasma exchange treatment on short-term mortality of critically ill adult patients with sepsis-induced organ dysfunction: a systematic review and meta-analysis." Crit Care 28(1): 12.

Mitka, M. (2011). „Drug for severe sepsis is withdrawn from market, fails to reduce mortality." JAMA 306(22): 2439-2440.

Orban, C., A. Bratu, M. Agapie, T. Borjog, M. Jafal, R. M. Sima, O. C. Dumitrascu and M. Popescu (2025). „To Hemoadsorb or Not to Hemoadsorb-Do We Have the Answer Yet? An Updated Meta-Analysis on the Use of CytoSorb in Sepsis and Septic Shock." Biomedicines 13(1).

Ostermann, M., G. Ankawi, V. Cantaluppi, R. Madarasu, K. Dolan, F. Husain-Syed, K. Kashani, R. Mehta, J. Prowle, T. Reis, T. Rimmele, A. Zarbock, J. A. Kellum, C. Ronco and F. Nomenclature Standardization (2024). „Nomenclature of Extracorporeal Blood Purification Therapies for Acute Indications: The Nomenclature Standardization Conference." Blood Purif 53(5): 358-372.

Rey, S., V. M. Kulabukhov, A. Popov, O. Nikitina, G. Berdnikov, M. Magomedov, T. Kim, S. Masolitin, O. Ignatenko, N. Krotenko, A. Marysheva, N. Chaus, L. Ohinko, M. Mendibaev, A. Chumachenko and V. Pisarev (2023). „Hemoperfusion Using the Lps-Selective Mesoporous Polymeric Adsorbent in Septic Shock: A Multicenter Randomized Clinical Trial." Shock 59(6): 846-854.

Ryazanova, D., Z. Tobylbayeva, O. Mironova, E. Kakenov and V. Sazonov (2024). „Comparison of CytoSorb and Jafron HA330 Hemoadsorption Devices in Pediatric Oncological Patients with Sepsis: Retrospective Observational Study." J Clin Med 13(24).

Sauer, A., K. Stahl, B. Seeliger, P. D. Wendel-Garcia, F. Lehmann, J. J. Schmidt, B. M. W. Schmidt, T. Welte, K. Peukert, L. Wild, C. Putensen, S. David, C. Bode and Z. A. S. G. BonHan (2025). „The effect of therapeutic plasma exchange on the inflammatory response in septic shock: a secondary analysis of the EXCHANGE-1 trial." Intensive Care Med Exp 13(1): 18.

Schadler, D., C. Pausch, D. Heise, A. Meier-Hellmann, J. Brederlau, N. Weiler, G. Marx, C. Putensen, C. Spies, A. Jorres, M. Quintel, C. Engel, J. A. Kellum and M. K. Kuhlmann (2017). „The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial." PLoS One 12(10): e0187015.

Singer, M., C. S. Deutschman, C. W. Seymour, M. Shankar-Hari, D. Annane, M. Bauer, R. Bellomo, G. R. Bernard, J. D. Chiche, C. M. Coopersmith, R. S. Hotchkiss, M. M. Levy, J. C. Marshall, G. S. Martin, S. M. Opal, G. D. Rubenfeld, T. van der Poll, J. L. Vincent and D. C. Angus (2016). „The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)." JAMA 315(8): 801-810.

Stahl K, Bode C, Seeliger B, et al. Current clinical practice in using adjunctive extracorporeal blood purification in sepsis and septic shock: results from the ESICM „EXPLORATION" survey. Intensive Care Medicine Experimental 2024;12:5.

Steindl, D., T. Schroeder, A. Krannich and J. Nee (2025). „Hemoadsorption in the Management of Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis." J Clin Med 14(7).

Stockmann, H., T. Keller, S. Buttner, A. Jorres, D. Kindgen-Milles, J. V. Kunz, J. Leebmann, C. Spies, K. Trager, S. Treskatsch, A. Uhrig, C. Willam, P. Enghard, T. Slowinski and I. CytoResc Trial (2020). „CytoResc – "CytoSorb„ Rescue for critically ill patients undergoing the COVID-19 Cytokine Storm: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial." Trials 21(1): 577.

Supady, A., D. Brodie and T. Wengenmayer (2022). „Extracorporeal haemoadsorption: does the evidence support its routine use in critical care?" Lancet Respir Med 10(3): 307-312.

Tomlinson, G., A. Al-Khafaji, S. A. Conrad, F. N. F. Factora, D. M. Foster, C. Galphin, K. J. Gunnerson, S. Khan, R. Kohli-Seth, P. McCarthy, N. K. Meena, R. G. Pearl, J. S. Rachoin, R. Rains, M. Seneff, M. Tidswell, P. M. Walker and J. A. Kellum (2023). „Bayesian methods: a potential path forward for sepsis trials." Crit Care 27(1): 432.

Wendel Garcia, P. D., M. P. Hilty, U. Held, E. M. Kleinert and M. Maggiorini (2021). „Cytokine adsorption in severe, refractory septic shock." Intensive Care Med 47(11): 1334-1336.

Therapeutische Apherese bei Kindern und Jugendlichen

Im folgenden Kapitel werden die Besonderheiten der therapeutischen Apherese (TA) hinsichtlich Indikationsstellung und Durchführung bei Kindern und Jugendlichen dargestellt. Das Kapitel ist als Ergänzung des vorliegenden therapeutischen Apheresestandards konzipiert. Für die Hintergründe der zugrunde liegenden Erkrankungen wird auf die jeweiligen anderen Kapitel des Apheresestandards verwiesen. Insgesamt ist der Evidenzgrad für die TA bei Kindern meist geringer als bei Erwachsenen. Publiziert sind Fallberichte bzw. Fallserien. Es existieren keine prospektiven Studien. Die praktische Erfahrung in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit TA legt jedoch häufig eine gute Wirksamkeit nahe.

Dosis der therapeutischen Apherese

Die Dosis der TA richtet sich nach dem kalkulierten Plasmavolumen der Patient:innen. Meist wird pro Sitzung das 1,5-fache des Patientenplasmavolumens ausgetauscht (siehe SOP Plasmapherese und Immunadsorption des Arbeitskreises Kinderdialyse der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie, GPN [1]).

Antikoagulation bei der therapeutischen Apherese

Als systemische Antikoagulantien werden während der TA in der Regel unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin und/oder Citratlösungen verwendet [1].

Behandlungsverfahren

Plasmapherese

Bei der Plasmapherese (PE) erfolgt zunächst eine Plasmaseparation, bei der das Blutplasma mit allen gelösten Bestandteilen einschließlich der Plasmaproteine von den Blutzellen mit Hilfe einer Zentrifuge oder eines Membranplasmaseparators getrennt wird.

Für die technische Durchführung einer PE bei Kindern und Jugendlichen wird auf die SOP Plasmapherese des Arbeitskreises Kinderdialyse der GPN verwiesen [1].

Lipoproteinapherese-Verfahren

In der Pädiatrie werden meistens die gleichen Lipoproteinapherese-Verfahren (LA-Verfahren) eingesetzt wie bei erwachsenen Patient:innen, die Auswahl erfolgt insbesondere in Abhängigkeit vom Blutvolumen der Patient:innen (siehe SOP LDL-Apherese des Arbeitskreises Kinderdialyse der GPN [1]).

Immunadsorption

Für die Behandlung von immunologisch vermittelten Erkrankungen können Immunadsorptions-Verfahren (IA-Verfahren) eingesetzt werden, die im Gegensatz zum unselektiven Plasmaaustausch selektiv lösliche Faktoren des Immunsystems durch Adsorption entfernen. Für die technische Durchführung einer IA bei Kindern und Jugendlichen wird auf die SOP Immunadsorption des Arbeitskreises Kinderdialyse der GPN verwiesen [1].

Strukturelle Voraussetzungen zur Durchführung

Die Durchführung aller TA-Verfahren bei Kindern und Jugendlichen 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 insbesondere in der Altersgruppe zwingende Voraussetzung.

Personelle Voraussetzungen

Die TA sollte bei pädiatrischen Patient:innen von Fachärzt:innen für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Kindernephrologie durchgeführt werden, auch wenn pädiatrische Patient:innen grundsätzlich mit den gleichen Aphereseverfahren 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. Die TA bei Kindern und Jugendlichen sollte in einem Kinderdialysezentrum durchgeführt werden, das eine spezielle medizinisch und psychosozial pädiatrische Betreuung der Patient:innen gewährleisten kann.

Mit der Durchführung der extrakorporalen Aphereseverfahren ist examiniertes Fachpersonal zu betrauen, das Erfahrung im Umgang mit extrakorporalen Kreisläufen und dessen Komplikationsmöglichkeiten bei Kindern und Jugendlichen hat. Weitere Voraussetzungen sind entsprechend dem Kapitel Pflegestandard einzuhalten.

Technische Voraussetzungen

Zur Durchführung von TA-Verfahren sind räumliche, technische und hygienische Voraussetzungen zu erfüllen, wie sie in pädiatrischen Dialyseeinrichtungen vorhanden sind.

Indikationen für die TA

Im Folgenden wird sich auf Indikationen beschränkt, für die es eine gewisse wissenschaftliche Evidenz speziell im Einsatz bei Kindern und Jugendlichen gibt.

Die PE ist im Vergleich zur IA das ältere Verfahren. Daher existieren mehr Studien bzw. Fallserien zum Einsatz der PE bei Kindern und Jugendlichen. Ähnlich wie bei erwachsenen Patient:innen wird aber zunehmend die IA eingesetzt. Es existiert aktuell keine ausreichende Evidenz für die Überlegenheit eines der beiden Verfahren, PE oder IA. In die Entscheidung der Behandlungsmodalität fließen deren Verfügbarkeit und Erfahrung in der Anwendung mit ein. In einer retrospektiven Auswertung konnte gezeigt werden, dass bei IA weniger Komplikationen, hauptsächlich bedingt durch weniger allergische Reaktionen, auftreten [2]. Durch die PE erfolgt ein unspezifischer, vollständiger Austausch aller plasmatischen Faktoren, während bei der IA insbesondere Immunglobuline adsorbiert werden.

Familiäre Hypercholesterinämie

Neben der SOP LA-Apherese des Arbeitskreises Kinderdialyse der GPN [1] existieren europäische [3] sowie aktuelle Empfehlungen einer großen internationalen Expertengruppe [4]. Rationale und Indikation für den Einsatz der LA bei Kindern siehe auch Kapitel Lipidologie. Bisher erfolgt die LA regelhaft bei Kindern in Deutschland bei homozygoter bzw. compound heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH), in Einzelfällen auch bei schweren Formen heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und kann bei stark erhöhten Lp(a)-Werten und hohem LDL-C erwogen werden. Aktuell stehen zur Behandlung der HoFH neben diätetischen Maßnahmen und Medikamenten wie Statinen und Ezetimib die neuen, hocheffizienten lipidsenkenden Therapien für Kindern mit HoFH nur begrenzt zur Verfügung.

Der PCSK9-Antikörper Evolocumab ist bei HoFH ab dem 10. Lebensjahr zugelassen (siehe auch Kapitel Lipidologie); dieser setzt allerdings eine zumindest teilweise erhaltene LDL-Rezeptorfunktion voraus. Der ANGPTL3-Antikörper Evinacumab wirkt rezeptorunabhängig und ist ab 6 Monaten zugelassen. Für den ebenfalls rezeptorunabhängig wirksamen MTP-Inhibitor Lomitapid wurden bei Kindern in einer internationalen Studie eine hohe Effizienz bezüglich LDL-C Senkung und gute Verträglichkeit gezeigt [5], mit einer pädiatrischen Zulassung ist zu rechnen. Die LA wird bei allen Kindern mit HoFH empfohlen, wenn trotz Optimierung der zur Verfügung stehenden lipidsenkenden Therapie die LDL-Cholesterin-Spiegel > 300 mg/dl (> 7.8 mmol/l) sind; bei Kindern mit nachweisbarer (subklinischer) arteriosklerotischer, kardiovaskulärer Erkrankung bereits bei Werten > 130 mg/dl (> 3.4 mmol/l). Ziel ist die die Reduktion des mittleren LDL-C unter 115 mg/dl (< 3.0 mmol/L), bei Kindern mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung < 70 mg/dl (< 1.8 mmol/L) [4]. Bisher sind diese Zielwerte ohne LA in der Regel nicht erreichbar. (Kategorie I Grad 1A). Die LA sollte nach Diagnosestellung so früh wie möglich begonnen werden, d. h. bereits im Kleinkindesalter.

LA-Verfahren und Therapieschema

Eingesetzt werden sollten selektive Verfahren unter Berücksichtigung insbesondere des extrakorporalen Volumens. Es gelten die gleichen Qualitätsrichtlinien wie bei Erwachsenen (G-BA 2015). In der Regel erfolgt die LA einmal pro Woche, kürzere Therapieintervalle können bei sehr hohen LDL-C-Konzentrationen erwogen werden. Für Kleinkinder bestehen gute Erfahrungen mit dem Liposorber® LA-15 mit einem Blutvolumen von insgesamt 130 ml. Daneben sind Polyacrylat- und Dextran-Sulphat-Adsorber vergleichsweise selektiv und effektiv. Angestrebt werden sollte bei Kindern eine Reduktion von LDL-C um mindestens 70 % pro Behandlung, eine Saturierung der Adsorber ist bei Kindern nicht zu erwarten, eine deutlich höhere Reduktion in vielen Fällen zu erreichen [4].

Die Optionen des dauerhaften Gefäßzugangs sollten detailliert mit der Familie besprochen, psychosoziale Aspekte berücksichtigt werden. In Deutschland werden arteriovenöse Fisteln angestrebt, bei Kleinkindern sind abhängig von der Expertise der Shunt-Chirurg:innen zentralvenöse Katheter erforderlich. Diese sind jedoch oft mit einer hohen Komplikationsrate verbunden (6,7). Insbesondere bei größeren Kindern kann auch die Punktion peripherer Venen erwogen werden; wegen geringerer Blutflüsse dauert die einzelne Behandlung jedoch meist länger, auf Grund von Fehlpunktionen entfallen unter Umständen wiederholt Behandlungen. Bei arteriovenösen Shunts sollten das Flussvolumen, die Entwicklung des Shunts und die eventuelle kardiale Belastung überwacht werden.

Die Frequenz der LA sollte an die oben genannten Ziel LDL-Cholesterinwerte Ziele angepasst werden. Inwieweit durch die neuen lipidsenkenden Therapien bei Kindern die LA reduziert bzw. beendet werden kann, bleibt abzuwarten.

Echokardiographien sollten unter der LA jährlich erfolgen, darüber hinaus bei LA-Beginn eine koronare Angio-CT und diese ggf. im Verlauf wiederholt; in Abhängigkeit von den Befunden weitere kardiologische Diagnostik (nicht invasive Funktionsteste, Herzkatheter-Untersuchungen).

Die Verträglichkeit der LA ist bei Kindern in der Regel sehr gut, Hypotension, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Müdigkeit und anaphylaktische

Reaktionen sind selten. Eine Eisensubstitution ist jedoch oft erforderlich, ACE-Inhibitoren dürfen bei negativ geladenen Membranen nicht verabreicht werden. Eine Lebertransplantation kann bei Kindern mit HoFH, die trotz optimaler lipidsenkender Therapie einschließlich LA eine progressive arteriosklerotische Erkrankung entwickeln, prinzipiell noch erwogen werden. Es ist jedoch zu hoffen, dass mit den aktuell vorhandenen und weiter zunehmenden medikamentösen Optionen diese bei Kindern mit HoFH in Deutschland nicht mehr erforderlich sein wird.

Nephrologie

Fokale segmentale Glomerulosklerose

Das nephrotische Syndrom ist die häufigste glomeruläre Erkrankung bei Kindern mit einer Inzidenz von etwa 1–2 pro 100.000 Kindern [8]. Ungefähr 20 % der Patient:innen sind steroidresistent. Die Nierenbiopsien zeigen in diesen Fällen eine fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS), minimal Change Disease (MCD) oder selten eine diffuse mesangiale Sklerose [9]. Fast 50 % der Kinder mit FSGS entwickeln eine terminale Niereninsuffizienz. Die Rekurrenz der FSGS ist die häufigste Ursache für ein Transplantatversagen bei Kindern und weist im Vergleich zu anderen Nierenerkrankungen die niedrigste 5-Jahres-Transplantatüberlebensrate bei Empfänger:innen von Lebendspenden auf [10]. Die Diskussion über einen oder mehrere zirkulierende Faktoren bei der Entstehung einer FSGS hat zur Verwendung verschiedener extrakorporaler Systeme zur Behandlung geführt, wie PE, IA und LA. Eine anhaltende Hyperlipidämie über längere Zeiträume ist nephrotoxisch und führt zu einer chronisch fortschreitenden glomerulären und tubulointerstitiellen Verletzung. Andere Daten legen eine bezüglich Rezidiv der FSGS im Transplantat prophylaktische Wirkung der LA nahe [11]. Statine haben einer Metaanalyse zu Folge keinen Nutzen bei der Behandlung von nephrotischen Syndromen [12].

Wie auch bei den erwachsenen Patient:innen ist bei Kindern aufgrund der mangelnden Kenntnis der genauen pathophysiologischen Zusammenhänge die Indikationsstellung zur Durchführung einer Apherese bei FSGS in der nativen Niere schwierig. Derzeit existiert keine ausreichende Evidenz um die Indikationsstellung für TA exakt festzulegen. Es gibt nur wenige Fallberichte über einen gewissen Erfolg bei der Behandlung des FSGS Rezidivs im Transplantat (13,14). Die Durchführung von TA ist damit eine Einzelfallentscheidung, die insbesondere beim frühen Rezidiv nach Nierentransplantation sinnvoll erscheint (Kategorie III Grad 2B).

ABO inkompatible Nierentransplantation

Ähnlich zur Situation bei Erwachsenen hat sich in der Pädiatrie die ABO-inkompatible (ABOi) Nierentransplantation (NTx) durch einen Lebendspender:in zu einem etablierten Alternativverfahren entwickelt. Da Induktions- und konventionelle immunsuppressive Schemata zur Senkung der ABO-Isoagglutinin-Antikörperspiegel nicht ausreichen, um eine durch Blutgruppenantikörper vermittelte Abstoßung zu verhindern, sind Desensibilisierungstherapien notwendig. Es existieren keine generell akzeptierten Standards. Die oft klinikspezifischen Protokolle beinhalten gemeinsame Prinzipien, die jedoch nicht immer bei Patient:innen gleichzeitig zum Einsatz kommen: Antikörper-Depletion zum Zeitpunkt der Transplantation mittels PE oder IA, Gabe von Immunglobulinen, Reduktion des B-Zell-Pools durch die Gabe von Rituximab, eventuell Induktion mit Basiliximab oder Anti-Thymoglobulin und wirksame langfristige Immunsuppression. ABO-Antikörper sind Antikörper vom Typ IgG und IgM und damit der Entfernung durch TA gut zugänglich. Zurzeit stehen in Deutschland zwei Blutgruppen-Antikörper spezifische Adsorber zur Verfügung (Glycosorb®-ABO, SECORIM®-AB0), die beide für Kinder geeignet sind. Eine klinische Beobachtungsstände bei 23 Erwachsenen legt nahe, dass die nicht blutgruppen-spezifische Antikörperentfernung mit regenerierbaren IA Säulen bei der Desensibilisierung vor AB0i NTx gegenüber der Blutgruppen spezifischen AK-Elimination nicht unterlegen ist [15].

Hohe Isoagglutinin-Titer vor NTx sind ein Risikofaktor für eine akuten Abstoßung. Isoagglutinintiter, bei denen bedenkenlos eine Nierentransplantation bei Kindern vorgenommen werden kann, sind nicht wissenschaftlich belegt. IgG und IgM Titer ≤ 1 : 4 vor Transplantation werden von den Zentren mit Erfahrung in pädiatrischen AB0i NTx analog zu Erwachsenen [16] empfohlen. Es gibt aber auch Fallberichte über gute Ergebnisse ohne TA vor Transplantation im pädiatrischen Kollektiv bei Ausgangstitern ≤ 1:64 [17]. Das Langzeittransplantatüberleben bei Kindern und Jugendlichen ist vergleichbar zur Situation bei Erwachsenen gut, so dass ABOi NTx nach Senkung der Isoagglutinin-Titer zur und ggf. nach NTx eine gute Therapieoption darstellt [18, 19] (Kategorie I Grad 1A).

Transplantation bei HLA-Sensibilisierung und Antikörper-vermittelte Transplantatabstoßung

Trotz Fortschritten in der pädiatrischen Nierentransplantation bleibt eine langfristig stabile Transplantatfunktion und die Vermeidung von Abstoßungsreaktionen einer Herausforderung nach NTx. Die Antikörper-vermittelte Abstoßung (ABMR) ist nach wie vor der größte Risikofaktor für Transplantatfunktionseinschränkungen und -verlust [20].

Etwa 25 % der pädiatrischen Patient:innen auf der Warteliste zur NTx sind sensibilisiert. Insbesondere Donor-spezifische Antikörper (DSA) sind trotz der Anwendung von Desensibilisierungsprotokollen problematisch und mit einer verzögerten Transplantatfunktion und einer erhöhten Rate an ABMR assoziiert [32, 33].

Bei den Desensibilisierungsprotokollen wird meist auch TA eingesetzt [21]. IA ist spezifischer als die PE und erfordert keinen Volumenersatz. Grundsätzlich konnte die IA sehr effizient in der Reduktion präformierter Antikörper eingesetzt werden [22]. Ein potenzielles Problem bei der IA besteht darin, dass die Säulen zwar leicht IgG1, 2 und 4 binden, aber eine geringere Affinität für IgG3 haben, die jedoch mit ABMR und Transplantatverlust in Verbindung gebracht wurden [21]. Bei beiden Verfahren kommt es zu einem Antikörper-Rebound. Für eine länger andauernde Antikörperreduktion ist eine Kombination mit anderen immunsuppressiven Behandlungen, z. B. Rituximab erforderlich.

Die akute ABMR bei Kindern wird am häufigsten innerhalb der ersten Wochen nach NTx beobachtet, kann jedoch jederzeit nach NTx auftreten, häufig bei Inadhärenz hinsichtlich der Einnahme immunsuppressiver Medikamente. Bei einer Beeinträchtigung der Transplantatfunktion sollte eine Nierenbiopsie in Kombination mit einem serologischen DSA-Nachweis durchgeführt werden. Die pädiatrischen Therapien der ABMR sind an die Protokolle für erwachsene Patient:innen angelehnt [23]. Bislang existiert kein Protokoll, dass eine klare Überlegenheit gegenüber anderen Therapiestrategien besitzt. Am häufigsten beginnt die Behandlung mit einer Steroidpulstherapie, gefolgt von einer Antikörperentfernung durch IA oder PE und Rituximab und/oder Immunglobulinen. Bei Therapieversagen kommen in Einzelfällen adjuvante Therapien mit Eculizumab, Belatacept bzw. Imifidase zum Einsatz [23].

Auch die Behandlung der chronischen ABMR basiert hauptsächlich auf zwei Prinzipien: der Eliminierung der Antikörper, die die Antikörper-vermittelte Abstoßung verursachen, und der Modulation der adaptiven und/oder angeborenen Immunität, um die zukünftige Produktion neuer Antikörper zu verringern. CD38-Antikörper können ähnlich wie Rituximab indiziert sein [24]. Zusätzlich können bei Ausbleiben der Verbesserung der Transplantatfunktion PE oder IA verwendet werden, um Antikörper direkt zu entfernen. Je nach Schwere des Transplantatfunktionsverlusts kann die TA früher zum Einsatz kommen. Als wirksame Methode hat sich die alleinige IA erwiesen [25] (Kategorie II Grad 2C).

Immunologie

ANCA-Vaskulitis

Pulmonale und renale Beteiligungen im Rahmen einer ANCA-Vaskulitis ist entscheidend für die Morbidität und langfristige Prognose der betroffenen Kinder und Jugendlichen. Die Induktionstherapie sollte daher am Ausmaß der pulmonalen und renalen Beteiligung ausgerichtet sein. Zusätzlich zu Glukokortikoiden wird Rituximab oder Cyclophosphamid eingesetzt. In der aktuellen KDIGO Guideline wird aufgrund der potentiellen Gonadentoxizität von Cyclophosphamid für Kinder und Jugendliche eher Rituximab empfohlen [9]. Der Stellenwert der TA ist bei Kindern und Jugendlichen nicht klar. Ähnlich zu erwachsenen Patient:innen könnten Patient:innen mit schlechtem Ansprechen auf eine Induktionstherapie und einem hohen Risiko für den Verlust der Nierenfunktion von einer TA profitieren [26]. Hierzu existieren allerdings keine klaren Kriterien, wonach eine Risikoabschätzung erfolgen kann (Kategorie II Grad 2C).

Neurologie

Autoimmunenzephalitis

Durch die Identifizierung neuer Antikörper wird die Diagnose einer Autoimmunenzephalitis immer häufiger gestellt; am häufigsten ist die NMDA-Rezeptorenzephalitis. Im Gegensatz zu Erwachsenen treten die Autoimmunenzephalitiden im Kindes- und Jugendalter meist spontan und nicht paraneoplastisch auf.

Ein internationales pädiatrisches Konsensuspapier empfiehlt den sofortigen PE und/oder Immunglobuline bei schwerem Krankheitsverlauf oder fehlendem Therapieansprechen nach einer Therapie mit Glukokortikoiden bei leichterem Krankheitsverlauf [27]. Bislang gibt es wenige Daten zum Einsatz der IA bei Kindern und Jugendlichen mit neurologischer Grunderkrankung. In einer multizentrischen retrospektiven Studie bei der ca. die Hälfte der Patient:innen eine Autoimmunenzephalitis hatte, zeigte sich die IA gegenüber dem PE nicht unterlegen [28] (Kategorie II Grad 2C).

MOG-Spektrum-Erkrankungen

Unter Myelin-Oligodendrozyten Glykoprotein (MOG)-Spektrum-Erkrankungen werden immunologische demyelinisierende Erkrankungen zusammengefasst, bei denen Antikörper gegen MOG detektiert werden können. Typische Präsentationen im Kindes- und Jugendalter sind demyelinisierende Syndrome, wie die akute disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) bei jüngeren und die Opticusneuritis und/oder transversale Myelitis bei älteren Kindern [29].

Bei den MOG-Spektrum-Erkrankungen werden Immunglobuline oder ein PE als Zweitlinientherapie empfohlen, wenn 3 Tage nach intravenösen Methylprednisolonpulsen keine Besserung oder nach 5 Tagen keine ausreichende Besserung eintritt. Die TA sollte vor allem bei Patient:innen mit schweren Symptomen (z. B. Paraplegie, Blindheit) eingesetzt werden [30]. In einer retrospektiven monozentrischen Studie mit 65 pädiatrischen Patient:innen zeigten 65 % eine Verbesserung durch PE nach vorheriger (erfolgloser) Immunglobulingabe unabhängig vom Zeitpunkt der PE. In dieser Studie waren nicht nur pädiatrische Patient:innen eingeschlossen [31]. Für den Einsatz der IA gibt es bislang fast nur Fallberichte im pädiatrischen Kollektiv und kleinere Fallserien [28] (Kategorie II Grad 2C).

Multiple Sklerose

Zwei bis zehn Prozent der MS-Patient:innen haben ihre ersten Symptome während der Kindheit [32]. Grundsätzlich spielen bei der pädiatrischen MS pathogenetisch die gleichen Mechanismen wie bei der MS des Erwachsenenalters eine Rolle, jedoch müssen in Bezug auf klinische Symptomatik, Verlauf und Therapie altersabhängige Besonderheiten berücksichtigt werden. In der Therapie der MS muss die immunmodulierende Schub-verhindernde Dauertherapie von der akuten Schubtherapie unterschieden werden. In der Leitlinie der Gesellschaft für Neuropädiatrie wird die TA, ohne Präferenz zwischen PE und IA, bei ausgeprägten neurologischen Defiziten und fehlender Besserung nach der zweiten Serie einer hoch dosierten Methylprednisolonpulstherapie empfohlen [33] (Kategorie II Grad 2C).

Myasthenia gravis

Die Myasthenia gravis eine klassische Autoantikörpervermittelte Erkrankung. Bei 90 % der Patient:innen treten Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor (AChR) auf, in 5 % der Fälle werden Antikörper gegen die muskelspezifische Kinase (MuSK) nachgewiesen. 10–15 % der betroffenen Patient:innen sind unter 18 Jahre alt.

Die myasthene Krise ist eine lebensbedrohliche Exazerbation der MG, bei der es zu akuter schwerer Ateminsuffizienz, bulbären Störungen und einer allgemeinen Muskelhypotonie kommt. Die drohenden bzw. manifeste myasthene Krise stellt eine Indikation zur TA dar.

Die TA ist als Interventionstherapie im Rahmen einer drohenden bzw. bestehenden myasthenen Krise indiziert (Kategorie I Grad 1C). Auch bei dauerhaft therapierefraktären, schwer beeinträchtigendem Verlauf ist die TA eine langfristige Therapieoption (Kategorie II Grad 2C) [34]. In einer monozentrischen retrospektiven Untersuchung zeigten mehr juvenile Patient:innen mit Erhaltungstherapie unter PE (89 %) eine klinische Verbesserung im Vergleich zur Therapie mit Immunglobulinen (69 %) [35].

Guillain-Barré-Syndrom

Zur Behandlung des Guillain-Barré-Syndroms (GBS) im Kindes- und Jugendalter wird eine immunmodulierende Therapie mittels Immunglobulinen oder PE empfohlen, um eine schwere Funktionseinschränkung zu vermindern bzw. zu verkürzen. Empfohlen wird eine PE bei schwerem GBS bei Kontraindikationen gegen intravenöse Immunglobuline oder unzureichender Effektivität der Immunglobuline [36]. Für den Einsatz der IA gibt es sowohl bei erwachsenen als auch pädiatrischen Patient:innen wenig Daten. Generell ist die IA gleich effektiv wie der PE zu werten (28,37) (Kategorie II Grad 2C).

Leberversagen

Extrakorporale Leberbridging-Therapie ist bei Kindern bei akuten (ALF) und bei exazerbiertem chronischen Leberversagen (acute on chronic hepatic failure, AoCLF) indiziert, wenn absehbar eine kausale Therapie (Lebertransplantation) zu erwarten ist (ET-Listung, HU). Ebenso, wenn innerhalb von circa 8 Tagen mit einer signifikanten Verbesserung der Leberfunktion gerechnet werden kann (z. B. bei Intoxikation mit Leberversagen oder Wilson-Krise). Der optimale Zeitpunkt des Beginns eines Leberersatzverfahrens ist unklar, die Kriterien für einen Therapiebeginn unterscheiden sich in Publikationen deutlich. Die Dynamik der Erkrankung ist zu berücksichtigen. Indikationen für ein extrakorporales Leberbridging bei Kindern mit Leberversagen sind eine hepatische Enzephalopathie Grad 3 und höher, direktes Bilirubin > 25 mg/dl und ein Ausfall der Gerinnung [1]. Relative Indikationen sind hepatische Kardiopathie und Kreislaufversagen, hepatorenales Syndrom, ein Plasma-Ammoniak über 200 µmol/l und ein erhöhter intrakranieller Druck.

Es stehen mehrere Verfahren zur Verfügung, PE in Kombination mit Hämodialyse (PE/HD) und Verfahren mit Elimination von proteingebundenen Toxinen an Albumin bzw. Adsorber (Molecular Adsorbent Recirculation System, MARS; Open Albumin Dialyse, OPAL; Prometheusdialyse; Single-Pass-Albumindialyse). Prospektive Studien bei Kindern und Jugendlichen liegen zu keinem der Verfahren vor. Retrospektive pädiatrische Studien zum Einsatz der verschiedenen Verfahren zeigen eine Effektivität hinsichtlich der Enzephalopathie und Elimination der Toxine (38–40). Für die technische Durchführung bei Kindern und Jugendlichen wird auf die SOP Leberersatzverfahren des AK Kinderdialyse der GPN verwiesen [1].

Randomisierte Studien bei Erwachsenen mit ALF und Standard-Volumen bzw. hochvolumiger PE (15 % des Körpergewichtes) legen ein signifikant besseres

Überleben nahe (41–43). Prospektive Vergleiche der Albumindialyse mit der Kombination PE/HD sind bisher im pädiatrischen Kollektiv nicht erfolgt; Anwendungsbeobachtungen legen jedoch bei Kindern Vorteile der PE/HD gegenüber MARS nahe [44]. Albumindialyse kann insbesondere bei anderweitig therapierefraktärem hepatischem Pruritus erwogen werden [40]. Die Bedeutung von biologischen Leberunterstützungs-Systemen und extrakorporaler Leberperfusion ist für Kinder nicht geklärt.

Die Indikation und die Effizienz von Leberersatzverfahren sind täglich neu zu evaluieren. Sollte sich unter der laufenden Therapie keine Besserung der objektivierbaren Parameter ergeben (Bilirubin, Ammoniak, Gerinnung, hepatischer Enzephalopathie-Score), ist eine Intensivierung bzw. ein Wechsel des Verfahrens zu Gunsten einer höheren Clearance Wasser- und proteingebundener Substanzen zu empfehlen. Die Kombination aus PE und HD kann auch mehrmals täglich bzw. passager auch kontinuierlich als CVVHD, CVVH oder CVVHDF durchgeführt werden [1].

Literatur

[1] Schaefer F, Schmitt CP, Thumfart J. SOP Kinderdialyse GPN. 4. Auflage. 2024.

[2] Taylan C, Schaaf A, Dorn C, Schmitt CP, Loos S, Kanzelmeyer N, u. a. Safety of Therapeutic Apheresis in Children and Adolescents. Front Pediatr. 2022;10:850819.

[3] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, u. a. 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. Dezember 2013;34(45):3478–3490a.

[4] Reijman MD, Kusters DM, Groothoff JW, Arbeiter K, Dann EJ, de Boer LM, u. a. Clinical practice recommendations on lipoprotein apheresis for children with homozygous familial hypercholesterolaemia: An expert consensus statement from ERKNet and ESPN. Atherosclerosis. Mai 2024;392:117525.

[5] Masana L, Zambon A, Schmitt CP, Taylan C, Driemeyer J, Cohen H, u. a. Lomitapide for the treatment of paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (APH-19): results from the efficacy phase of an open-label, multicentre, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol. Dezember 2024;12(12):880–9.

[6] Lischka J, Arbeiter K, de Gier C, Willfort-Ehringer A, Walleczek NK, Gellai R, u. a. Vascular access for lipid apheresis: a challenge in young children with homozygous familial hypercholesterolemia. BMC Pediatr. 12. März 2022;22(1):131.

[7] Borzych-Duzalka D, Shroff R, Ariceta G, Yap YC, Paglialonga F, Xu H, u. a. Vascular Access Choice, Complications, and Outcomes in Children on Maintenance Hemodialysis: Findings From the International Pediatric Hemodialysis Network (IPHN) Registry. Am J Kidney Dis. August 2019;74(2):193–202.

[8] Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. Lancet. 10. April 2010;375(9722):1287–95.

[9] Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, u. a. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney International. Oktober 2021;100(4):S1–276.

[10] Fine RN. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. Pediatr Nephrol. April 2007;22(4):496–502.

[11] Sannomiya A, Murakami T, Koyama I, Nitta K, Nakajima I, Fuchinoue S. Preoperative Low-Density Lipoprotein Apheresis for Preventing Recurrence of Focal Segmental Glomerulosclerosis after Kidney Transplantation. J Transplant. 2018;2018:8926786.

[12] Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 10. Dezember 2013;(12):CD005425.

[13] Shah L, Hooper DK, Okamura D, Wallace D, Moodalbail D, Gluck C, u. a. LDL-apheresis-induced remission of focal segmental glomerulosclerosis recurrence in pediatric renal transplant recipients. Pediatr Nephrol. November 2019;34(11):2343–50.

[14] Weber LT, Tönshoff B, Grenda R, Bouts A, Topaloglu R, Gülhan B, u. a. Clinical practice recommendations for recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Transplant. Mai 2021;25(3):e13955.

[15] Thölking G, Koch R, Pavenstädt H, Schuette-Nuetgen K, Busch V, Wolters H, u. a. Antigen-Specific versus Non-Antigen-Specific Immunoadsorption in ABO-Incompatible Renal Transplantation. PLoS One. 2015;10(6):e0131465.

[16] Zschiedrich S, Jänigen B, Dimova D, Neumann A, Seidl M, Hils S, u. a. One hundred ABO-incompatible kidney transplantations between 2004 and 2014: a single-centre experience. Nephrol Dial Transplant. April 2016;31(4):663–71.

[17] Kawamura T, Hamasaki Y, Takahashi Y, Hashimoto J, Kubota M, Muramatu M, u. a. ABO-incompatible pediatric kidney transplantation without antibody removal. Pediatr Nephrol. 1. Januar 2020;35(1):95–102.

[18] Hew EY, Kessaris N, Stojanovic J, Jones H, Christian M, Edwards A, u. a. Successful ABO and HLA incompatible kidney transplantation in children in the UK. Pediatr Nephrol. 1. Februar 2023;38(2):529–35.

[19] Hattori M, Mieno M, Shishido S, Aikawa A, Ushigome H, Ohshima S, u. a. Outcomes of Pediatric ABO-incompatible Living Kidney Transplantations From 2002 to 2015: An Analysis of the Japanese Kidney Transplant Registry. Transplantation. November 2018;102(11):1934–42.

[20] Chaudhuri A, Ozawa M, Everly MJ, Ettenger R, Dharnidharka V, Benfield M, u. a. The clinical impact of humoral immunity in pediatric renal transplantation. J Am Soc Nephrol. März 2013;24(4):655–64.
[21] Sharma A, Durkan AM. Desensitisation strategies in high-risk children before kidney transplantation. Pediatr Nephrol. Dezember 2018;33(12):2239–51.
[22] Noble J, Metzger A, Naciri Bennani H, Daligault M, Masson D, Terrec F, u. a. Apheresis Efficacy and Tolerance in the Setting of HLA-Incompatible Kidney Transplantation. J Clin Med. 23. März 2021;10(6):1316.
[23] Bertacchi M, Parvex P, Villard J. Antibody-mediated rejection after kidney transplantation in children; therapy challenges and future potential treatments. Clin Transplant. April 2022;36(4):e14608.
[24] Süsal CC, Kraft L, Ender A, Süsal C, Schwenger A, Amann K, u. a. Blood group-specific apheresis in combination with daratumumab as a rescue therapy of acute antibody-mediated rejection in a case of ABO- and human leukocyte antigen-incompatible kidney transplantation. SAGE Open Med Case Rep. 2023;11:2050313X231211050.
[25] Böhmig GA, Wahrmann M, Regele H, Exner M, Robl B, Derfler K, u. a. Immunoadsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial. Am J Transplant. Januar 2007;7(1):117–21.
[26] Shah S, Joseph C, Srivaths P. Role of therapeutic apheresis in the treatment of pediatric kidney diseases. Pediatr Nephrol. Februar 2022;37(2):315–28.
[27] Nosadini M, Thomas T, Eyre M, Anlar B, Armangue T, Benseler SM, u. a. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. Juli 2021;8(5):e1052.
[28] Cramer P, Nikolaus M, Loos S, Denecke J, Knierim E, Müller D, u. a. Immunoadsorption is equally effective as plasma exchange in paediatric neuroimmunological disorders – A retrospective multicentre study. Eur J Paediatr Neurol. Januar 2025;54:58–63.
[29] Bruijstens AL, Lechner C, Flet-Berliac L, Deiva K, Neuteboom RF, Hemingway C, u. a. E. U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 – Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. European Journal of Paediatric Neurology. 1. November 2020;29:2–13.
[30] Bruijstens AL, Wendel EM, Lechner C, Bartels F, Finke C, Breu M, u. a. E. U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 – Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. European Journal of Paediatric Neurology. 1. November 2020;29:41–53.
[31] Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, u. a. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. J Neuroinflammation. 27. September 2016;13(1):280.
[32] Narula S, Hopkins SE, Banwell B. Treatment of pediatric multiple sclerosis. Curr Treat Options Neurol. März 2015;17(3):336.
[33] Huppke DP. Pädiatrische Multiple Sklerose.
[34] Ipe TS, Meyer EK, Sanford KW, Joshi SK, Wong ECC, Raval JS. Use of therapeutic plasma exchange for pediatric neurological diseases. J Clin Apher. Februar 2021;36(1):161–76.
[35] Liew WKM, Powell CA, Sloan SR, Shamberger RC, Weldon CB, Darras BT, u. a. Comparison of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin as maintenance therapies for juvenile myasthenia gravis. JAMA Neurol. Mai 2014;71(5):575–80.
[36] Korinthenberg R. Aktualisierte Handlungsempfehlungen nach der S3-Leitlinie zum Guillain-Barré-Syndrom im Kindes- und Jugendalter. Monatsschr Kinderheilkd. 2022;170:348–50.
[37] Boedecker SC, Luessi F, Engel S, Kraus D, Klimpke P, Holtz S, u. a. Immunoadsorption and plasma exchange – Efficient treatment options for neurological autoimmune diseases. Journal of Clinical Apheresis. 2022;37(1):70–81.
[38] Holle J, Gratopp A, Balmer S, Varnholt V, Henning S, Bufler P, u. a. Single-Pass Albumin Dialysis in the Treatment of Children with Liver Failure. Blood Purif. 2020;49(1–2):55–62.
[39] Zoica BS, Deep A. Extracorporeal renal and liver support in pediatric acute liver failure. Pediatr Nephrol. Mai 2021;36(5):1119–28.
[40] Schaefer B, Schaefer F, Wittmer D, Engelmann G, Wenning D, Schmitt CP. Molecular Adsorbents Recirculating System dialysis in children with cholestatic pruritus. Pediatr Nephrol. Mai 2012;27(5):829–34.
[41] Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, u. a. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. J Hepatol. Januar 2016;64(1):69–78.
[42] Brown RS, Fisher RA, Subramanian RM, Griesemer A, Fernandes M, Thatcher WH, u. a. Artificial Liver Support Systems in Acute Liver Failure and Acute-on-Chronic Liver Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Explor. 1. Januar 2025;7(1):e1199.
[43] Maiwall R, Bajpai M, Singh A, Agarwal T, Kumar G, Bharadwaj A, u. a. Standard-Volume Plasma Exchange Improves Outcomes in Patients With Acute Liver Failure: A Randomized Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. April 2022;20(4):e831–54.
[44] Schaefer B, Schaefer F, Engelmann G, Meyburg J, Heckert KH, Zorn M, u. a. Comparison of Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) dialysis with combined plasma exchange and haemodialysis in children with acute liver failure. Nephrol Dial Transplant. November 2011;26(11):3633–9.

Pflegestandard – Apherese

(Bereits vor Fertigstellung des Standards der Therapeutischen Apherese 2019 und Überarbeitung 2023 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 extrakorporales Therapieverfahren, bei dem ähnlich einer Hämodialyse Blut über einen entsprechenden Gefäßzugang mittels einer Pumpe aus dem venösen Gefäßsystem entnommen wird. Die darauffolgende extrakorporale Elimination von Bestandteilen des Blutes weist jedoch Unterschiede zur Hämodialyse auf. Dennoch wird dieses Verfahren vornehmlich von Nephrologen durchgeführt. Daher liegt es nahe, die pflegerischen Aufgaben ebenfalls in die Hände von nephrologischem Fachpersonal zu legen. Allerdings sind die Erfahrungen mit der Therapeutischen Apherese (TA) 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 ganz entscheidend zum Gelingen der TA 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 TA ist für die unmittelbare Arbeit am Patienten analog zu den im Dialysestandard 2016 der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) formulierten Anforderungen speziell ausgebildetes qualifiziertes Personal einzusetzen [Dialysestandard 2016]. Mit der Durchführung der TA sollte ausschließlich Personal mit einem Berufsabschluss in einem Gesundheitsfachberuf (Gesundheits- und Krankenpfleger/-in, Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger/-in, Altenpfleger/-in, technische Assistentin/technischer 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 und Dialyse. 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 Therapiedurchführung in die jeweilige Gerätetechnik einweisen. Danach ist auch erfahrenem Personal in jährlichen Abständen eine Teilnahme an mindestens einer Fortbildung auf dem Gebiet der TA 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 TA 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 (z. B. Immunadsorption mit regeneriebraren Säulen und vorgeschalteter Plasmaseparation) bis maximal 1 : 4 (z. B. Lipoproteinapherese) 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, also als point of care verfügbare 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 2016 fordert [Dialysestandard 2016]. 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 Apheresestation anzustreben.

Arbeit unter den Bedingungen der SARS-CoV-2-Pandemie

Mit erheblichen Herausforderungen im Hinblick auf Patientenversorgung, Infektionsschutz und Organisation wird das Pflegepersonal seit Auftreten der SARS-CoV-2-Pandemie im März 2020 konfrontiert. Sowohl die physischen als auch die psychischen Belastungen haben bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern von Dialyse- und Apheresezentren angesichts des erhöhten Arbeitsaufwandes, der sich ständig verändernden äußeren Rahmenbedingungen (Wechsel von Virusvarianten, Inzidenzen, Morbidität, Mortalität und gesundheitspolitischen Bestimmungen) sowie der Sorge um Patientensicherheit und eigene Gesundheit massiv zugenommen. Es würde den Rahmen des vorliegenden allgemeinen Apheresestandards sprengen, umfassende Empfehlungen zur Behandlung von Apheresepatientinnen und –patienten während der Pandemie zu geben. Gerade in Anbetracht der immer wieder kurzfristig an das momentane Infektionsgeschehen anzupassenden Hygienevorschriften raten wir vielmehr dazu, die jeweils aktuellen Informationen und Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Hygiene COVID-19 der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie sowie des Robert-Koch-Instituts heranzuziehen und im eigenen Zentrum umzusetzen. Wichtig erscheint nochmal zu betonen, dass die Überlebenswichtigkeit der Apherese (kritische Infrasturktur) auch eine Therapie in der Pandemie erforderlich gemacht hat. Dies war für das invorlvierte Personal sehr fordernd, da es auch mit einem erhöhten persönlichen Infektionsrisiko einherging [Tjoelker, Vrielink 2023].

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 nach dem MPG verpflichtende 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. Wird z. B. aber auch die Plasmaersatzlösung für den Plasmaaustausch aus Humanalbumin und Eletrolytlösungen angemischt, kann sich die Vorbereitungszeit um weitere 30–60 min verlängern [Boser, Kielstein 2016]. 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 insbesondere nach

- der Verträglichkeit der letzten Apheresebehandlung,
- der aktuellen Befindlichkeit,
- neu aufgetretenen Beschwerden (z. B. Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Kurzatmigkeit usw.),
- möglicherweise durch mitbehandelnde Ärzte vorgenommenen Medikamentenumstellungen
- sowie der Einnahme von Kalziumbrausetabletten bei der Anwendung von Aphereseverfahren mit Citratantikoagulation.

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 Bradykininschock-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 mitbehandelnde Arzt informiert sein. Es empfiehlt sich sogar, ACE-Hemmer mit einem ausdrücklichen Verbotsvermerk (Cave!) in den bundeseinheitlichen Medikationsplan (BMP) aller Apheresepatienten aufzunehmen.

Gefäßzugang

Im Allgemeinen obliegt die Gefäßpunktion beim Apheresepatienten, wie auch beim Dialysepatienten üblich, dem Fachpflegepersonal. Grundlage hierfür ist die Übertragung medizinischer 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, können für beide Nadeln Punktionsstellen an einem Arm genutzt werden. Der Punktionserfolg peripherer Venen wird durch die Verwendung eines point of care Ultraschallgerätes verbessert [Söderström et al. 2020]

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 2016, 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 grundsätzlich 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]. Von dieser strikten Empfehlung auszunehmen sind Behandlungen im intensivmedizinischen Setting.

Antikoagulation

Auch die Durchführung der Antikoagulation während der Apheresebehandlung liegt – selbstverständlich in enger Absprache mit dem entscheidungsverantwortlichen ärztlichen Personal – 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 unfraktioniertem Heparin. Gerätepsezifisch ist es aber auch möglich, dass nur eine Citratantikoagulation durchführbar ist (z. B. Spectra Optia). Eine Kombination der systemischen und der lokoregionalen Antikoagulation oder auch mit niedermolekularen Heparinen ist möglich. Als Alternative bei einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT II) kann 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 (idealerweise 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 Antikoagulanzien zunächst in Abstimmung mit den Empfehlungen der jeweiligen Gerätehersteller erfolgen. Im weiteren Verlauf der chronischen Apheresebehandlung werden für den einzelnen Patienten individualisierte Antikoagulationsregime 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 direkte orale Antikoagulanzien (DOAK) 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.

Bei Einleitung einer Lipoproteinapherese-Behandlung muss durch regelmäßige Kontrollen der Gerinnungssituation ein den individuellen Patientenbedürfnissen entsprechendes Antikoagulationsregime festgelegt werden. Im weiteren Verlauf sind Gerinnungskontrollen (ACT) nur noch in bestimmten Ausnahmesituationen (z. B. postoperativer Zustand, neu aufgetretene Blutungsneigung, Infektsituationen mit starker Fibrinogenerhöhung oder Systemclotting) erforderlich. Weitere Details zur Antikoagulation bei verschiedenen Aphereseverfahren sind den

Fachinformationen der Hersteller von Antikoagulanzien und Apheresegeräten sowie anderen Dialyse- und Apheresestandards zu entnehmen [Dialysestandard 2016; 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 6 Stunden dauernde Apheresebehandlung ist in einem Therapieprotokoll (Beispiel für plasmabehandelndes Lipoproteinapherese-Verfahren siehe Anhang) vom Pflegepersonal zu dokumentieren. Neben den Personalien des Patienten sollten darauf folgende Informationen festgehalten werden: Indikation für die Therapie, 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 Apheresegenehmigung, 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, Ergebnisse der point of care Laboranalysen (insbesondere ionisiertes Calcium und pH unter Citratantokoagulation), Behandlungsende, erreichtes Plasma- bzw. Blutbehandlungsvolumen, Behandlungszeit, Herzfrequenz, Blutdruck und Gewicht am Behandlungsende, Nebenwirkungen oder Probleme während der Apheresebehandlung, Anordnungen aus der ärztlichen Visite (dokumentiert vom Arzt), Abschlussbemerkungen, Unterschriften von Arzt und Pflegekraft. Digitalisierte Therapieprotokolle können die Arbeit am Patienten erheblich erleichtern.

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 das ärztliche Personal 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 [Stegmayr et al. 2021]. 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 Pflegepersonal während der gesamten Behandlungszeit am Patienten 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 Apherese-Pflegepersonal [Schulz-Merkel et al. 2011]. Die Hypotonie stellt die häufigste Komplikation der Apherese dar [Stegmayr et al. 2021].

Bei therapeutichen Apheresen im Intensivbereich ist neben einer exzellenten Kommunikation mit dem dortigen Team auch eine Vertrautheit mit den dortigen Gepflogenheiten (z. B. Blutentnahmen über den arteriellen Zugang) und Überwachungsgeräten (invasive Messung von Blutdruck und Puls, Körpertemperatursonden) geboten. Insbesondere bei parallel laufendem extracorporeal life support (ECLS) ist eine Absprache mit der Kardiotechnik bezüglich Gefäßzugang und Antikoagulation unabdingbar. Thermadilutionsbasierte Messungen von Kreislaufparametern sollten während laufender Aphereseverfahren (ebenso wie bei Nierenersatzverfahren) mit Vorsicht interpretiert werden [Pathil et al. 2013].

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- bis 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].

Eine große Bedeutung hat auch die korrekte Abnahme von Blutproben VOR Notfalltherapien im intensivmedizinischen Bereich. So ist z. B. die Abnahme von Proben für die ADAMTS-13 Aktivität und Konzentration bei thrombotischer Mikroangiopathie ebenso essentiell wie die Asservierung von Blutproben für die glomerulären Basalmembran-Antikörper (GBM-Ak) bei V. a. ein Goodpasture Syndrom.

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 nichtärztlichen Mitarbeitern zu organisieren.

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]) [Stegmayr et al. 2021].

Bei Indikationen mit geringem Evidenzgrad erfolgt zudem, insbesondere im akutmedizinischen Bereich, aber auch bei ambulanten Patienten die Erfassung von Therapien in Registern (z. B. https://post-covid-aphereseregister.de/). Eine aktuelle Zusammenfassung der offenen Fragen bezüglich der TA im Intensivbereich findet sich bei [David et al. 2023]. Es ist wünschenswert, dass Forschungsaktivitäten im Apheresebereich durch Pflegepersonal in Deutschland ebenso viel Aufmerksamkeit zuteil wird wir in den USA [Ravi et al. 2021].

Grunderkrankungen und Apheresei-ndikationen: spezielle Pflege

Auf Apherese spezialisierte Pflegekräfte benötigen neben der fachlichen Kompetenz in der Pflege und bei der Bedienung der (vielen unterschiedlichen) Geräte auch administrative, soziale und kommunikative Kompetenzen [Neyrinck et al. 2019]

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 Mitarbeiterinnen und 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 (Tab. 2) [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 5 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 den überwiegend weiblichen **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 oder Gehirn 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].

Eine ganz spezielle Herausforderung ist die Apheresebehandlung im interdisziplinären ärztlichen und pflegerischen Setting von Intensiv- oder Intermediate Care-Stationen, wie wir sie beispielsweise von der **CRP-Apherese** bei Patienten nach frischem Myokardinfarkt kennen. Hier ist das Dialyse-/Apheresefachpersonal ohne direkte Zugriffsmöglichkeit auf ein erfahrenes Team alleinverantwortlich für die Behandlung und auf eine gute Kooperation mit dem am anderen Ort tätigen Personal angewiesen. Ein hohes Maß an fachlicher Souveränität, Eigenverantwortlichkeit, Kontaktfreudigkeit und Anpassungsfähigkeit an intensivmedizinische Rahmenbedingungen sind also Grundvoraussetzung für die im akutmedizinischen Bereich tätige Apheresesschwester [Ries et al. 2021].

Viel Zeit, Aufmerksamkeit und menschliche Zuwendung wiederum fordert die Apheresebehandlung von **Schwangeren**, beispielsweise im Rahmen einer Alloimmunisierung mit Bildung von maternalen Antikörpern gegen den Fetus oder bei der Behandlung von MS-Schüben während der Schwangerschaft [Guttenberg, Heigl et al. 2021; Hoffmann et al. 2015; Hoffmann et al. 2018].

Im Akutmedizinischen Bereich ist die Plasmapheresetherapie in der Sepsis, aber auch die Therapie von Patienten mit Myasthenie mit begleitender (drohender) respiratorischer Insuffizienz eine Herausforderung. Gleiches gitl für die Anti-NMDA-Rezeptor Enzephalitis, bei der die Akuität und Intensität der psychischen und neurologischen Auffälligkeit eine intensive Zusammenarbeit des Aphereseteams mit den Bereichen Neurologie, Psychiatie und Gynäkologie notwendig ist [Prüss et al. 2010].

Übergeordnete Aufgaben zur Verbesserung des Behandlungserfolgs

Vorbereitung von Patientinnen und 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 häufig viel näherstehen als das ärztliche Personal.

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 chronischer Apheresepatienten

Auch nach Einleitung der regelmäßigen Lipoproteinapherese-Behandlung sollte zur Optimierung des Behandlungserfolges den Patientinnen und Patienten ein ganzheitliches Therapiekonzept angeboten werden, das über die Durchführung des extrakorporalen Eliminationsverfahrens hinausgeht und vorrangig von den nichtärztlichen Mitarbeiterinnen und 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 Bedürfnisse des einzelnen Patienten zugeschnittene Einzelberatungen, idealerweise im Beisein eines Familienangehörigen, fruchtbarer als Gruppenschulungen.

Über das Angebot von strukturierten Schulungen und Bewegungsprogrammen hinaus sollte das Pflegepersonal die Behandlungszeit an der Apherese grundsätzlich dazu nutzten, 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].

Interdisziplinäre Versorgung bei Apheresei ndikationen im Intensivbereich

Im Gegensatz zur langfristigen Beziehung des Apheresteams zu chronischen Patienten ist die nicht selten im Intensivbereich angesiedelte akutmedizinisch indizierte Apherese von kurzen und intensiven Patientenkontakten geprägt. Dies erfordert eine hohe Flexibilität bei der Vorbereitung und Durchführung der Verfahren und ein Verständnis intensivmedizinischer Belange [Bauer et al. 2022]. Daher ist für das dort eingesetzte Apheresepersonal ein Grundverständnis der Krankheitsbilder sowie der Abläufe auf einer Intensivstation ebenso unabdingbar wie eine hohe interdisziplinäre Kompetenz auf Ebene der Pflegenden [Baldwin et al. 2022]. Im Gegensatz zu chronischen Therapien ist insbesondere die schnelle, teils dramatische Verbesserung des klinischen Zustandes durch die Apherese, aber auch ein frustrane Therapie mit tödlichem Ausgang eine besondere Herausforderung für das Personal.

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 angstgetriggerter 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 Apheresepatientinnen und -patienten 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 Mitarbeiterinnen und 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 Apheresestation 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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter ganz entscheidend zum Gelingen der TA 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 Patientinnen und Patienten.

Schlussbemerkungen

Bei der TA 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 Mitarbeiterinnen und 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 TA 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 die Autoren dieses Pflegestandards täglich in ihren eigenen Zentren. Nephrologische Einrichtungen und Fachverbände sind demnach gleichermaßen aufgerufen, sich für eine kontinuierliche intensivierte Weiterbildungsmöglichkeit zur Apherese-Fachpflegekraft einzusetzen. Dies wird nach unserer Überzeugung auch zur Attraktivität des Pflegeberufes beitragen.

Im Hinblick auf den sich immer mehr zuspitzenden Mangel an medizinischem Fachpersonal sehen wir uns heute in Abänderung der oben beschriebenen Zuordnung von Tätigkeitsbereichen gezwungen, medizinische Fachangestellte und vor allem Pflegekräfte in zunehmendem Maße von Aufgaben der Organisation und der Dokumentation zu entlasten. Nur wenn es gelingt, diese oft sehr zeitraubenden Tätigkeiten an nichtmedizinisches Personal (z. B. Bürokräfte) zu delegieren, werden wir den geforderten hohen Standard bei der medizinisch-technischen, pflegerischen und menschlichen Versorgung unserer Patientinnen und Patienten aufrechterhalten können. Um den Pflegekräften möglichst viel Zeit zur direkten Beschäftigung mit dem Patienten einzuräumen, kann nicht-medizinisches Personal nach intensiver Einarbeitung und unter Supervision sogar zum Auf- und Abrüsten von Apheresemaschinen eingesetzt werden, womit einige Zentren schon großen Erfolg haben. Das Fachpersonal fungiert hier als Kontrollinstanz und wird erst wieder beim Anlegen des Patienten an das Gerät aktiv. Ein derartiger Tätigkeitswandel mit Delegation von Aufgaben an fachfremdes Personal könnte durchaus einen wertvollen Beitrag zur Linderung des auch im Dialyse- und Apheresebereich deutlich spürbaren Mangels an medizinischem Fachpersonal liefern.

Literatur

Baldwin I, Todd S. Therapeutic plasma exchange in the intensive care unit and with the critically ill, a focus on clinical nursing considerations. J Clin Apher. 2022 Aug;37(4):397-404. doi: 10.1002/jca.21984.

Bauer PR, Ostermann M, Russell L, et al. Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review. Intensive Care Med. 2022 Oct;48(10):1382-1396. doi: 10.1007/s00134-022-06793-z.

Boser M., Kielstein JT. Plasmaaustausch „It's time for a change in plasma exchange". Dialyse aktuell 2016; 20(10): 497-500. dOI: 10.1055/s-0042-120467.

David S, Russell L, Castro P, et al. Research priorities for therapeutic plasma exchange in critically ill patients. Intensive Care Med Exp. 2023 May 8;11(1):26. doi: 10.1186/s40635-023-00510-w.

Dialysestandard 2016 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 23.03.2016.

Guttenberg P, Heigl F, Hettich R, et al. Therapeutische Apherese als erfolgreiches Behandlungskonzept einer Alloimmunisierung in der Schwangerschaft am Beispiel von maternalen Anti-Kell- und Anti-Duffy-Antikörpern. Geburtsh Frauenheilk 2021;81:270-278.

Heigl F, Hettich R, Eder B, et al. Lipoprotein apheresis standard for apheresis 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.

Heigl F, Hettich R, Lotz N, et al. 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 2015; 18: 154–162; 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.013.

Heigl F, Hettich R, Lotz N, et al. Indication and implementation of lipidapheresis, rheopheresis, or immunoadsorption (lessons learnt from Germany's largest apheresis center). Atheroscler Suppl 2009; 10: 137–141; doi: 10.1016/S1567–5688(09)71829-X.

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.

Heigl F, Hettich R. Lipidapherese-Standard für Apherese-Kompetenzzentren. Eine aktualisierte Synthese und Ergänzung bereits vorhandener Standards. Eigenverlag B. Braun Avitum A, 2012.

Heigl F, Rziha K, Schettler V, et al. Pflegestandard Apherese. Standard der therapeutischen Apherese 2017 der Arbeitsgemeinschaft Apherese der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie und des Verbands Deutsche Nierenzentren e. V. Dialyse aktuell 2017;21:405-413.

Hoffmann F, Kraft A, Heigl F, et al. Tryptophan immunoadsorption during pregnancy and breastfeeding in patients with acute relapse of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Ther Adv Neurol Disord 2018;11:1-12.

Hoffmann F, Kraft A, Heigl F, et al. Tryptophan-Immunadsorption bei Multipler Sklerose und Neuromyelitis optica. Therapieoption bei akuten Schüben in der Schwangerschaft und Stillphase.Nervenarzt 2015;86:179-186.

Hörl WH, Wanner C. Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Stuttgart: Thieme, 2004.

Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. Surgery 1962; 51: 149–157.

Neyrinck MM, Vrielink H. Performance of an apheresis procedure: The apheresis nurse-operator and nursing aspects. 2019; 58(3); 296-299. doi.org/10.1016/j.transci.2019.04.017.

Pathil A, Stremmel W, Schwenger V, et al. The influence of haemodialysis on haemodynamic measurements using transpulmonary thermodilution in patients with septic shock: an observational study. Eur J Anaesthesiol. 2013 Jan;30(1):16-20. doi: 10.1097/EJA.0b013e328358543a.

Prüss H, Dalmau J, Arolt V, et al. Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. Ein interdisziplinäres Krankheitsbild [Anti-NMDA-receptor encephalitis. An interdisciplinary clinical picture]. Nervenarzt. 2010 Apr;81(4):396, 398, 400, passim. German. doi: 10.1007/s00115-009-2908-9.

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.

Ravi P, Patel H, Pomrenke S. Apheresis at the National Institutes of Health: A unique nursing experience. Transfus Apher Sci. 2021 Aug;60(4):103205. doi: 10.1016/j.transci.2021.103205.

Ries W, Torzewski J, Heigl F, et al. C-reactive protein apheresis as antiinflammatory therapy in acute myocardial infarction: Results of the CAMI-1study. Front. Cardiovasc. 2021 Med. 8:591714.

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.

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.

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.

Stegmayr B, Newman E, Witt V, et al. Using the World Apheresis Association Registry Helps to Improve the Treatment Quality of Therapeutic Apheresis. Transfus Med Hemother. 2021 Aug;48(4):234-239. doi: 10.1159/000513123.

Söderström A, Nørgaard MS, Thomsen AE, et al. Ultrasound-guidance of peripheral venous catheterization in apheresis minimizes the need for central venous catheters. J Clin Apher. 2020 Jun;35(3):200-205. doi: 10.1002/jca.21780.

Tjoelker L, Vrielink H. Nurses perspective of apheresis in SARS-CoV-2 infected patients. Transfus Apher Sci. 2023 Apr;62(2):103670. doi: 10.1016/j.transci.2023.103670.

Anhang: Beispiel für plasmabehandelndes Lipoproteinapherese-Verfahren

Therapieprotokoll Lipidfiltration (DFPP)

Patient:			geb.:		ID-	Datum:	
Gerätetechnik: Octo Nova	Plasmafilter OP 05 / 08-W(L):					Stammdatenkontrolle 1x monatlich:	
	Lipidfilter (EC-50W):)						
Mediblatt-kontrolle mind. 1x/ Monat	**Ernährungs-beratung 1x/Monat**	**Letzer Brief**	**Laborvisite**	**Genehmigung bis**	**Praxis-termin**	**Kalendereintrag**	
			Dat			heute:	nä. Termin:
			Dat				
Laborabnahme:	vor:	nach:	Verschiedenes:				
Pflegeanamnese:							

Beginn:	Ziel Plasmavolumen: ml	Anfangs-RR: mmHg	HF: /min
Anfangsgewicht: kg	Punkteur:	Anschließende Pflegekraft:	

Behandlung/Therapie

Uhrzeit	Start				Medikamente:
Therapiezeit					
Blutdruck (mmHg)					
Puls (n/min)					
Plasmamenge (ml)					Repatha/Praluent/Leqvio
Plasmafluss (ml/min)					letzte Injektion:
Blutfluss (ml/min)					
Arterieller Druck (mmHg)					UAW:
Venöser Druck (mmHg)					
Plasmaseperator TMP (mmHg)					Statine:
Lipidfilter TMP (mmHg)					Bempedoinsäure:
Heparin initial (IE)					Evolocumab:
Heparin kont. Fluss (ml/h)					Alirocumab:
NaCl 0,9%ig Zulauf					Indisiran:

Ende:	Erreichtes Plasmavolumen: ml	Abschluss-RR: mmHg	HF: /min
Abschlussgewicht: kg	Abschließende Pflegekraft:		

Bemerkungen/Besonderheiten während der Behandlung/Ärztliche Visite:

Datum und Unterschrift Arzt	

Interessenskonflikte der Autorinnen und Autoren

Für die Erstellung dieses Standards der Therapeutischen Apherese 2025 wurden keine Honorare oder Reisekosten gezahlt.

- Frau Dr. Mariam Abu-Tair erhielt Vortragshonorare von AstraZeneca (Hamburg) und Boehringer Ingelheim (Ingelheim).

- Herr Priv. Doz. Dr. Wanja Bernhardt erhielt Vortragshonorare, Honorare für die Teilnahme an Advisory Boards und Reisekostenunterstützungen von den Firmen Amgen GmbH (München, Deutschland), AstraZeneca GmbH (Hamburg, Deutschland), Astellas GmbH (München, Deutschland) und GlaxoSmithKline GmbH (München, Deutschland).

- Frau Priv. Doz. Dr. Kristina Boss erhielt ein Vortragshonorar von der Firma AstraZeneca GmbH (Hamburg, Deutschland) und ist „board member of the working group „Albunet" of the European Society for Artificial Organs (ESAO)".

- Herr Dr. Gunnar Bücker gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

- Frau Prof. Dr. Kirsten de Groot erhielt Vortragshonorare von Pfizer (Berlin Deutschland), Amgen (München, Deutschland), Roche (Grenzach-Wyhlen, Deutschland), Janssen Cilag (Neuss, Deutschland), Abbvie (Wiesbaden), Merck Darmstadt, Deutschland), MSD (München, Deutschland), UCB (Monheim/Rhein, Deutschland), Berlin Chemie (Berlin, Deutschland), Astra Zeneca (Hamburg, Deutschland), Boehringer-Ingelheim (Ingelheim, Deutschland), Vifor (Zürich, Schweiz), Otsuka (Frankfurt/Main, Deutschland), streamed-up (Wiesbaden, Deutschland), Akademie Niere (Berlin, Deutschland), FOMF (Bad Homburg Deutschland) und war als Beraterin tätig für Roche (Grenzach-Wyhlen Deutschland), Amgen (München Deutschland), Vifor (Zürich, Schweiz), Böhringer-Ingelheim (Ingelheim/Rhein, Deutschland).

- Frau Dr. Cordula Fassbender erhielt als stellvertretende Leiterin des Apherese Forschungsinstitutes finanzielle Mittel für wissenschaftliche Projekte und Beratung, Vortragshonorare und Reisekosten von den Firmen Diamed (Köln, Deutschland) und Asahi Kasei Medical (Tokyo, Japan).

- Frau Dr. J. Friebus-Kardash gibt an, keine Interessenskonflikte zu haben.

- Herr Dr. Franz Heigl erhielt Referentenhonorare sowie Zuwendungen für medizinische Fortbildungsveranstaltungen von den Firmen Amgen (München, Deutschland), Berlin-Chemie (Berlin, Deutschland), B. Braun (Melsungen, Deutschland), Bristol-Myers Squibb (München, Deutschland), Diamed (Köln, Deutschland), Fresenius Medical Care (Bad Homburg, Deutschland), Kaneka (Eschborn, Deutschland) und Novartis Pharma GmbH (Nürnberg, Deutschland).

- Herr Prof. Dr. Bernd Hohenstein erhielt Vortragshonorare, Kompensationen für die Teilnahme an Advisory Boards und Forschungsmittel von den Firmen Alexion Pharma (München, Deutschland), Amgen (München, Deutschland), AstraZeneca (Hamburg, Deutschland), Bayer Vital (Leverkusen, Deutschland), Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Deutschland), Daiichi-Sankyo (München, Deutschland), Kaneka Pharma Europe (Eschborn, Deutschland), Miltenyi Biotec (Teterow, Deutschland), Novartis Pharma (Nürnberg, Deutschland), Sanofi-Aventis (Berlin, Deutschland) und Vifor Pharma (München, Deutschland).

- Herr 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), Sanofi-Aventis (Berlin, Deutschland).

- Herr Prof. Dr. Jan Kielstein erhielt Vortragshonorare von den Firmen AstraZeneca (Hamburg, Deutschland), Bayer Vital (Leverkusen, Deutschland), Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Deutschland), Fresenius Medical Care (Bad Homburg, Deutschland), Takeda (Konstanz, Deutschland).

- Herr Prof. Dr. Reinhard Klingel erhielt als Leiter des Apherese Forschungsinstituts finanzielle Mittel für wissenschaftliche Projekte und Beratung, Vortragshonorare und Reisekosten von den Firmen Diamed (Köln, Deutschland) und Asahi Kasei Medical (Tokyo, Japan).

- Herr Dr. Wolfgang Köhler erhielt Vortragshonorare, Kompensationen für die Teilnahme an Advisory Boards und Reisekostenerstattungen von den Firmen Alexion (München), Bluebird-Bio (USA), Jazz Pharma (München), Lilly (USA), Minoryx (Spanien), Neuraxpharm (Langenfeld), Vigil (USA) und Viking (USA).

- Herr Prof. Dr. Andreas Kribben gibt an, dass er Honorare für Vorträge und Teilnahme an Advisory

Boards sowie Reisen von Alexion Pharma (München, Deutschland), Astellas Pharma (München, Deutschland), AstraZeneca (Hamburg, Deutschland), Bayer Vital (Leverkusen, Deutschland), Cyto Sorbents Europe (Berlin, Deutschland), GlaxoSmithKline (München, Deutschland), Vifor Pharma (München, Deutschland) und Stadapharm (Bad Vilbel, Deutschland) erhalten hat.

- Herr Dr. Wolfgang Ramlow gibt an, dass er Vortragshonorare, Teilnahme an Advisory Boards und Reisekostenunterstützungen von den Firmen Fresenius Medical Care (Bad Homburg, Deutschland), Kaneka Pharma Europe (Eschborn, Deutschland), Novartis Pharma (Nürnberg, Deutschland), Miltenyi Biotec (Teterow, Deutschland), Pentracor (Hennigsdorf, Deutschland), Sanofi-Aventis (Berlin, Deutschland) erhielt.

- Prof. Dr. Volker Schettler erhielt Vortragshonorare, Kompensationen für die Teilnahme an Advisory Boards und/oder Forschungsmittel von den Firmen Amgen (München, Deutschland), B. Braun Avitum (Melsungen, Deutschland), streamed-up (Wiesbaden, Deutschland), AstraZeneca (Hamburg, Deutschland), Diamed Medizintechnik (Köln, Deutschland), Daiichi-Sankyo (München, Deutschland), Fresenius Medical Care (Bad Homburg, Deutschland), GlaxoSmithKline (München Deutschland), KWHC Health Consulting (Uelzen, Deutschland), MSD SHARP & DOHME GMBH, Novartis Pharma (Nürnberg, Deutschland), Sanofi-Aventis (Frankfurt, Deutschland), Swedish Orphan Biovitrum (Martinsried, Deutschland), Vifor (München, Deutschland), Boehringer-Ingelheim (Ingelheim, Deutschland), Astellas (München, Deutschland).

- Herr Priv. Doz. Dr. Georg Schlieper gibt an, keine Interessenskonflikte zu haben.

- Herr Prof. Dr. Claus Peter Schmitt erhielt Vortragshonorare, Teilnahme an Advisory Boards und Reisekostenunterstützungen von den Firmen Baxter (Deerfield, IL, USA), Invizius (Edinburgh, UK), Iperboreal (Pescara, Italien), Stadapharma (Bad Vilbel, Deutschland), Fresenius Medical Care (Bad Homburg, Deutschland).

- Herr Prof. Dr. Kai M. Schmidt-Ott erhielt Vortragshonorare, Kompensationen für die Teilnahme an Advisory Boards und/oder Forschungsmittel von den Firmen REATA (München), Novartis (Nürnberg), Boehringer Ingelheim (Ingelheim am Rhein), AstraZeneca (Hamburg), Sanofi (Frankfurt am Main), Apellis (München), Alentis (Schleusingen), Roche (Grenzach-Wyhlen), Alexion (München), CSL Behring (Marburg), Astellas (München), Chiesi (Hamburg), Bayer (Leverkusen), GSK (München), Vifor (München), Stadapharm (Bad Vilbel). Er erhielt Lizenzzahlungen für die Verwendung des Neutrophil gelatinase-associated lipocalin assay via Columbia University.

- Herr Dr. Martin Späth gibt an, in den letzten 5 Jahren Honorare für Vorträge und Kompensationen für die Teilnahme an Advisory Boards von den Firmen Fresenius Medical Care, Bayer AG, SERB, STADA Arzneimittel AG erhalten zu haben.

- Frau Dr. Christina Taylan erhielt in den letzten 5 Jahren Vortragshonorare, Honorare für die Teilnahme an Advisory Boards und Reisekostenunterstützungen von den Firmen Sanofi-Aventis (Berlin, Deutschland), Takeda (Berlin, Deutschland), Asahi-Kasei Medical Europe (Düsseldorf, Deutschland), Aphereseforschungsinstitut (Köln, Deutschland).

- Frau Priv. Doz. Dr. Julia Thumfart gibt an, keine Interessenskonflikte zu haben.

- Frau Dr. Anja Vogt erhielt Vortragshonorare, Kompensationen für die Teilnahme an Advisory Boards und/oder Forschungsmittel von den Firmen Aegerion Pharmaceuticals (München, Deutschland), Akcea Therapeutics (München, Deutschland), Amgen (München, Deutschland), Amryt (Niefern-Öschelbronn, Deutschland), Daiichi Sankyo (München, Deutschland), streamed-up (Wiesbaden, Deutschland), Novartis Pharma (Nürnberg, Deutschland), Sanofi-Aventis (Berlin, Deutschland), Swedish Orphan Biovitrum (Martinsried, Deutschland). Unentgeltliche Aktivitäten, z. B. für Non-Profit Organisationen: CholCo e. V., Herzstiftung, DGFF e. V.

- Herr Prof. Dr. Norbert Weiss gibt an, keine Interessenskonflikte zu haben.