

# STANDARD DER THERAPEUTISCHEN APHERESE 2023

der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V.

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

**Update 2025 für den Aspekt Kostenerstattung der  
Therapeutischen Apherese im stationären Bereich**

## Impressum

### Autoren

W. Bernhardt, Hannover  
K. de Groot, Offenbach  
C. Fassbender, Köln  
P. Grützmaker, Frankfurt a. M.  
F. Heigl, Kempten  
B. Hohenstein, Villingen-Schwenningen  
U. Julius, Dresden  
J. Kielstein, Braunschweig  
R. Klingel, Köln  
W. Köhler, Leipzig  
A. Kribben, Essen  
W. Ramlow, Rostock  
V. Schettler, Göttingen  
G. Schlieper, Hannover  
C.-P. Schmitt, Heidelberg  
C. Taylan, Köln  
J. Thumfart, Berlin  
A. Vogt, München  
N. Weiss, Dresden

### Koordinator

V. Schettler, Göttingen

### Redaktionsschluss

21.12.2023

## Haftungsausschluss

Dieser vorliegende Standard der Therapeutischen Apherese entspricht einer Leitlinie in Form von strukturierten Handlungsempfehlungen für bestimmte Erkrankungen. Dieser Standard wurde durch formale Vorgaben bestimmter Qualitätskriterien sowie umfassender Literaturrecherche und strukturierter Konsensfindung der beteiligten Autoren erstellt. Die Autoren übernehmen trotz sorgfältiger Kontrolle keine Gewähr für die Richtigkeit aller Informationen. Dosierungsanweisungen und/oder Applikationsformen sind immer anhand der aktuellen Fachinformationen zu prüfen. Dieser Standard soll turnusmäßig aktualisiert werden und reflektiert den aktuellen Wissensstand bis zum in der Fußleiste angegebenen Zeitpunkt. Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Herausgebers. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Präambel</b> .....	5	Familiäre Hypercholesterinämie im Kindes- und Jugendalter.....	33
<b>Einleitung</b> .....	5	Schwere Hypertriglyzeridämie, Chylomikronämie-Syndrom.....	33
Autoren des Standards der Therapeutischen Apherese.....	5	<b>Kardiologie</b> .....	36
Methodisches Vorgehen bei der Erstellung des Standards.....	5	Dilatative Kardiomyopathie.....	36
<b>A. Definition des Begriffs „Apherese“</b> .....	7	Akuter Myokardinfarkt.....	38
A.1 Indikationsstellung.....	7	<b>Nephrologische Krankheitsbilder</b> .....	41
A.2 Dosis der Therapeutischen Apherese.....	7	Thrombotische Mikroangiopathien.....	41
A.3 Antikoagulation bei der Therapeutischen Apherese.....	8	Nierentransplantation.....	44
A.4 Kritische Begleitmedikation bei der Therapeutischen Apherese.....	8	Vaskulitis.....	48
<b>B. Verfahren und Durchführung der Therapeutischen Apherese</b> .....	9	ANCA-assoziierte Vaskuliden.....	48
B.1 Plasmaaustausch.....	12	Kryoglobulinämische Vaskulitis.....	51
B.2 Lipoproteinapherese (LA)-Verfahren.....	12	Glomerulonephritis.....	52
B.3 Immunadsorption zur Entfernung von Immunglobulinen und Immunkomplexen.....	13	Fokal-segmentale Glomerulosklerose.....	54
B.4 Viskositätsbeeinflussende Aphereseverfahren.....	13	Anti-GBM Erkrankung oder Goodpasture-Syndrom.....	55
B.5 Pathogen- oder Toxinelimination durch Adsorption.....	13	<b>Neurologie</b> .....	56
B.6 Aphereseverfahren zur extrakorporalen Leberunterstützung.....	14	Multiple Sklerose.....	56
B.7 Zytapherese, Zellapherese.....	14	Spezielsituation: MS-Schub in der Schwangerschaft und Stillphase.....	58
B.8 Extrakorporale Photopherese.....	14	Spezielsituation: Therapie der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie bei MS.....	58
B.9 Strukturelle Voraussetzungen zur Durchführung der Therapeutischen Apherese.....	15	Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankung (NMOSD).....	60
<b>Kostenerstattung der Therapeutischen Apherese</b> .....	17	Autoimmunenzephalitis.....	62
Vergütung der Apheresetherapie im Krankenhaus.....	17	Myasthenia gravis und Lambert Eaton Myasthenie Syndrom.....	65
Dokumentation für mehr Abrechnungssicherheit.....	18	Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP).....	68
Vergütung der ambulanten Apheresetherapie.....	22	Guillain-Barré-Syndrom (GBS).....	71
Einzelfallantrag für Therapeutische Aphereseverfahren.....	22	<b>Ophthalmologie</b> .....	73
<b>Angiologie</b> .....	23	Altersabhängige Makuladegeneration (AMD).....	73
Aphereseindikation bei angiologischen Krankheitsbildern.....	23	<b>Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde</b> .....	75
<b>Lipidologie</b> .....	28	Hörsturz (akuter idiopathischer sensorineuraler Hörverlust, engl. SSSL).....	75
Indikation für die Lipoproteinapherese-Therapie mit geregelter Erstattung in der gesetzlichen Krankenversicherung.....	28	<b>Dermatologie</b> .....	77
LA bei Familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung.....	29	Idiopathische Inflammatorische Myopathie (früher auch Dermatomyositis/ Polymyositis).....	77
LA bei schwerer Hypercholesterinämie.....	30	Pemphigus vulgaris/foiaceus und bullöses Pemphigoid.....	78
LA bei Lp(a)-Hyperlipoproteinämie.....	31	Atopische Dermatitis (Neurodermitis).....	80
		<b>Hämatologie</b> .....	82
		Erworbene Hemmkörperhämophilie.....	82
		<b>Therapeutische Apherese bei Kindern und Jugendlichen</b> .....	84
		Dosis der therapeutischen Apherese.....	84

Antikoagulation bei der therapeutischen Apherese .....	84
Behandlungsverfahren .....	84
Plasmapherese .....	84
Lipoproteinapherese-Verfahren .....	85
Immunadsorption .....	85
Strukturelle Voraussetzungen zur Durchführung .....	85
Personelle Voraussetzungen .....	85
Technische Voraussetzungen .....	85
Indikationen für die TA .....	85
Familiäre Hypercholesterinämie .....	85
LA-Verfahren und Therapieschema .....	86
Nephrologie .....	86
Fokale segmentale Glomerulosklerose .....	86
ABO inkompatible Nierentransplantation .....	87
Transplantation bei HLA-Sensibilisierung und Antikörper-vermittelte Transplantatabstoßung .....	87
Immunologie .....	88
ANCA-Vaskulitis .....	88
Neurologie .....	88
Antikörper vermittelte Enzephalitis .....	88
Myasthenia gravis .....	88
Erworbene inflammatorische demyelinisierende Erkrankungen .....	88
Guillain-Barré-Syndrom .....	89
<b>Pflegestandard – Apherese</b> .....	90
Einleitung .....	90
Strukturelle Voraussetzungen im Bereich der Pflege .....	90
Aufgaben des Pflegepersonals bei der Standard-Lipoproteinapherese-Behandlung .....	91
Übergeordnete Aufgaben zur Verbesserung des Behandlungserfolgs .....	96
Schlussbemerkungen .....	98
<b>Interessenskonflikte der Autorinnen und Autoren</b> .....	100

## 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. Die nach Veröffentlichung des Apherese Standards 2023 vom BfArM am 26. Oktober 2023 publizierte OPS Version 2024 enthält umfangreiche Änderungen und Umstrukturierungen für die Verfahren der therapeutischen Apherese hinsichtlich der Systematik und der Kode-Ziffern. Damit der Apherese Standard die für die Budgetverhandlungen der Kliniken aktuellen Informationen zur Kodierung der verschiedenen Aphereseverfahren beinhaltet, wurde beschlossen, kurzfristig 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 Jugendliche 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].**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Methodische Qualität der Evidenz	Schlussfolgerungen
Grad 1A	Starke Empfehlung auf Grundlage von Evidenz hoher Qualität	Randomisierte kontrollierte Studien ohne wesentliche Schwächen oder überragender Effektnachweis aus Beobachtungsstudien	Starke Empfehlung, kann für die meisten Patienten 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

## A. Definition des Begriffs „Apherese“

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

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

### A.1 Indikationsstellung

Die Indikationsstellung zum Einsatz der Therapeutischen Apherese (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.

### A.2 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 Plasma-veränderung 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]:**

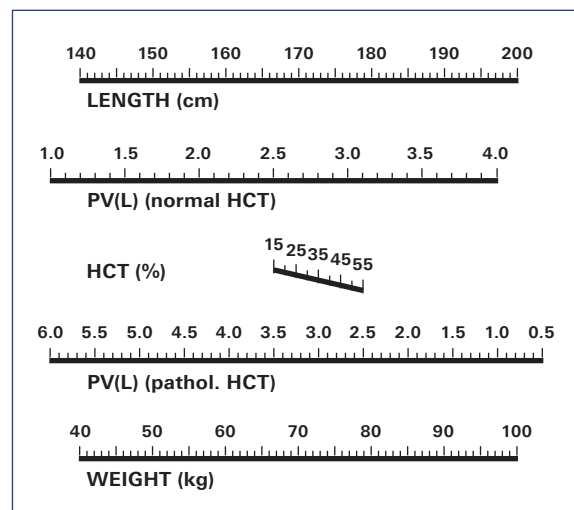
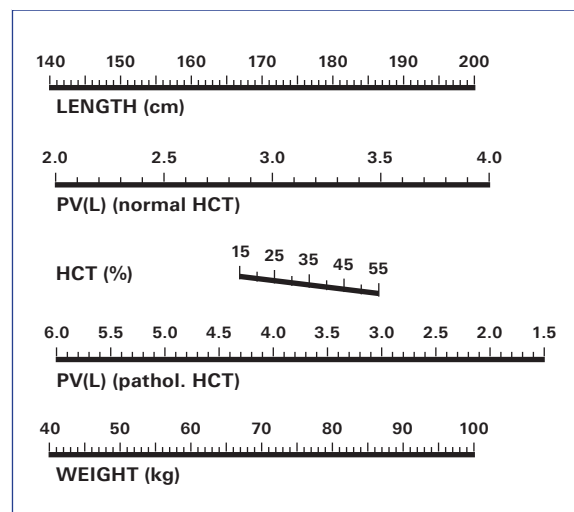
- Mann:  $BV(\text{ml}) = 1000 \text{ ml} \times (0,3669 \times (\text{Körpergröße in m})^3 + 0,03219 \times \text{Körpergewicht in kg} + 0,6041)$
- Frau:  $BV(\text{ml}) = 1000 \text{ ml} \times (0,3561 \times (\text{Körpergröße in m})^3 + 0,03308 \times \text{Körpergewicht in kg} + 0,1833)$

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

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

Überarbeitet wurden die Volumenberechnungen auch von Sprenger et al. und in den beiden folgenden 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)-Cholesterinkonzentrationsabsenkung (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).

### A.3 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 Heparin-gabe 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 Verstoffwechslung 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 Antikoagulations-effektes mit einem für das Antikoagulant 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.

### A.4 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.

## B. 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

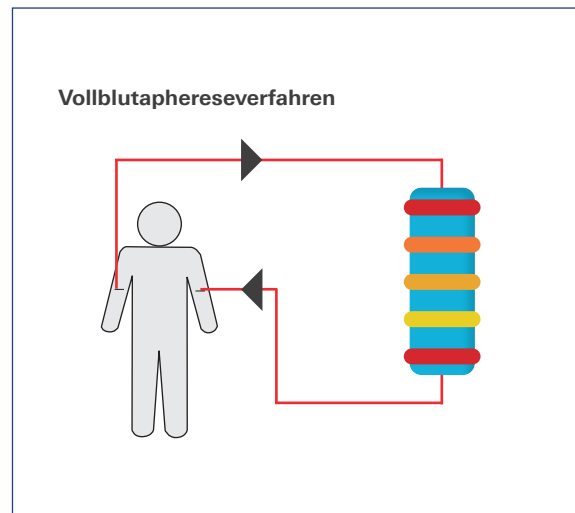
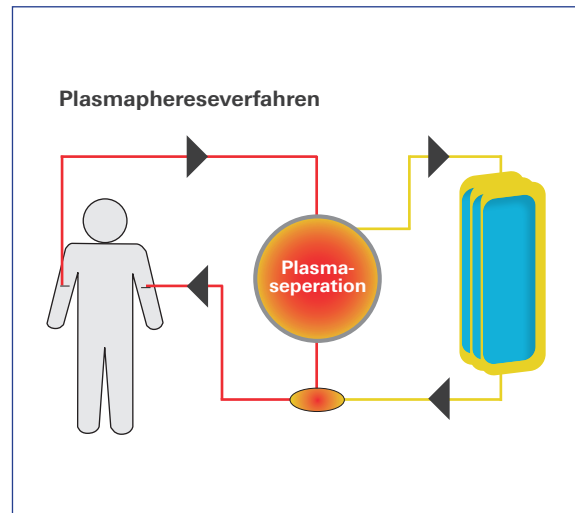


Tabelle 3: Therapeutische Apherese – Empfehlungen und Erläuterungen zur Terminologie.

<b>Definition der Unterscheidung von Selektivität und Spezifität der Verfahren der therapeutischen Apherese</b>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Unselektive = nicht-selektive Aphereseverfahren:</b> Das gesamte vom Aphereseverfahren extrakorporal prozessierte Blut bzw. Plasma wird verworfen und nach Notwendigkeit durch geeignete Substitutionslösungen ersetzt.</li> <li>■ <b>Selektive Aphereseverfahren:</b> 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.</li> <li>■ <b>Spezifische Aphereseverfahren:</b> Ermöglicht durch die Methodik des Aphereseverfahrens werden ausschließlich 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.</li> </ul>
<b>Plasmapherese/ Plasmaseparation</b>	<p>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.</p> <p>Im medizinischen Sprachgebrauch und in der Fachliteratur wird der Begriff Plasmapherese häufig synonym mit den Begriffen therapeutische Plasmapherese oder Plasmaaustausch verwendet.</p>
<b>Plasmaaustausch/ Therapeutische Plasmapherese</b>	<p>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.</p>
<b>Adsorption</b>	<p>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.</p> <p>Bestimmt durch die Eigenschaften der in Wechselwirkung tretenden Blut- bzw. Plasmakomponenten und der Liganden-Matrices ist eine Adsorption grundsätzlich immer selektiv oder spezifisch.</p>
<b>Hämoperfusion (Vollblut-Adsorption)</b>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Im OPS 2024 wird die Hämoperfusion/Vollblut-Adsorption, Synonym auch Hämoadsorption, in den Codebereich Adsorption und verwandte Verfahren verschoben (siehe Abschnitt Kostenerstattung).</p>

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

<b>Adsorption, selektiv</b>	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.
<b>Adsorption, spezifisch</b>	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.
<b>Immunadsorption</b>	Der Begriff Immunadsorption wird historisch bedingt in zwei unterschiedlichen Bedeutungen verwendet: <ul style="list-style-type: none"><li>■ 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 Immunglobulin-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 Immunglobulinen und Immunkomplexen wurden auch die Bezeichnungen Breitband- oder Breitspektrum-Immunadsorption verwendet. Im Apherese-Standard wird unter Immunadsorption in der Regel die Adsorption zur Entfernung von Immunglobulinen und Immunkomplexen verstanden.</li><li>■ 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 mitunter in der Fachliteratur oder Produktbeschreibungen.</li></ul> Eine Immunadsorption ist immer selektiv oder spezifisch. In der deutschsprachigen Fachliteratur, sowie auf den Internetseiten von Fachgesellschaften und Behandlungszentren findet man vereinzelt den Begriff Immunapherese. Dieser Begriff wird häufig weder hinsichtlich der bezeichneten Aphereseverfahren (z. B. Plasmaaustausch, Immunadsorption oder Doppelfiltrations-Plasmapherese) noch hinsichtlich der angesprochenen 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.
<b>Adsorber, Einmalprodukt, nicht regenerierbar</b>	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.
<b>Adsorber, Einmalprodukt, regenerierbar</b>	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.
<b>Adsorber, mehrfach verwendbar, regenerierbar</b>	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 Folgeinsatz wiederverwendet werden. Plasma-Adsorber mit diesen Eigenschaften sind in der Praxis verfügbar.
<b>Doppelfiltrations-Plasmapherese (Abkürzung DFPP für Double Filtration Plasmapheresis)</b>	Verfahren der therapeutischen Apherese, bei dem im extrakorporalen Kreislauf einer Membran-Plasmaseparation eine Plasma-Filtration folgt. Plasmafiliter 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, einheitlich nur noch DFPP zu verwenden. Eine DFPP ist immer selektiv.

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

<b>Plasmafiltration</b>	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.
<b>Lipoproteinapherese</b>	Der Begriff Lipoproteinapherese ersetzt seit einigen Jahren die älteren Synonyme Lipid-apherese 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 <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Polyacrylat-Vollblut-Adsorption mit nicht-regenerierbaren Einmaladsorbern,</li> <li>■ Dextransulfat-Vollblutadsorption mit nicht regenerierbaren Einmaladsorbern,</li> <li>■ HELP-Apherese (Plasma-Präzipitation),</li> <li>■ Dextransulfat-Plasma-Adsorption mit regenerierbaren Einmaladsorbern,</li> <li>■ Schaf-anti-human-apoB-Plasma-Adsorption (Plasma-Immunadsorption) mit regenerierbaren, mehrfach verwendbaren Adsorbern,</li> <li>■ DFPP mit Plasmafiltern geeigneter Porengrößenverteilung.</li> </ul> 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.
<b>Extrakorporale Leberersatztherapie, leberunterstützende Therapie oder Leberdialyse (synonym im praktischen und wissenschaftlichen Sprachgebrauch)</b>	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.
<b>Spezielle Zellapherese-verfahren</b>	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.

## B.1 Plasmaaustausch

Beim Plasmaaustausch erfolgt zunächst eine Plasma-separation, 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 Apherese Standards verwiesen.

## B.2 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.

### B.2.1 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 Glykosylierung 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.

### B.2.2 Dextransulfatadsorption

Bei diesem Verfahren wird positiv geladenes Apolipoprotein B-100, das in LDL, VLDL und Lp(a) enthalten ist, an immobilisiertes, negativ geladenes niedermolekulares Dextran gebunden. Dabei gibt es basierend auf der Grundlage dieses Behandlungsprinzips 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.

### B.2.3 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.

### B.2.4 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.

### B.2.5 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.

## B.3 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.

## B.4 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).

## B.5 Pathogen- oder Toxin-elimination 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 Hämo-perfusion oder Hämo-adsorption genannt, entfernt (siehe Tab. 3). Das Ausmaß der Giftelimination wird durch die Affinität des Giftes zum Adsorbens, das Verteilungsvolumen im Körper und die Äquilibriumrate 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).

### **B.6 Aphereseverfahren zur extrakorporalen Leberunterstützung**

Die fallpauschalenbezogene DRG-Statistik der Krankenhäuser in Deutschland zeigt seit Jahren ohne große Schwankungen, dass der Einsatz der extrakorporalen Leberunterstützung in spezialisierten Kliniken einen etablierten Bestandteil der interdisziplinären Intensivtherapie darstellt. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit werden einige der in der Praxis eingesetzten Verfahren im Folgenden beschrieben. Es existieren inzwischen weitere Modifikationen einzelner Verfahren und technische Lösungen. Auf eine ausführliche Bewertung der Indikationsstellung, die bei wenigen schwerst erkrankten Patienten individuell erfolgt, wurde im Rahmen des AphereseStandards verzichtet.

Molecular Adsorbend Recirculating System (abgekürzt MARS) ist ein von der Hämodialyse abgeleitetes Verfahren, das aus einem sekundären rezirkulierenden Dialysatkreislauf mit Albumin als Transportprotein besteht, das albumingebundene Toxine über einen für Albumin im permeablen Hohlfaserfilter aus dem extrakorporalen Kreislauf aufnimmt. Das albuminhaltige Dialysat wird über einen weiteren Dialysator sowie über zwei Adsorbersäulen (Aktivkohle und Anionenaustauscher) geleitet, welche die albumingebundenen Toxine binden. Im sekundären Dialysator werden in einem tertiären Dialysatkreislauf sowohl wasserlösliche Toxine entfernt als auch Störungen des Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes ausgeglichen.

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

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

Die Bilirubin-Gallensäure-Adsorption kann sowohl aus Vollblut als auch aus Plasma erfolgen. Bei den Plasmatherapieverfahren werden nach vorgeschalteter Plasmaseparation besonders das negativ geladene Bilirubin und Gallensäuren an eine geeignete Adsorberoberfläche (z. B. ein Styrol-Divinyl-Benzol-Copolymer Harz) gebunden. Das behandelte Plasma wird anschließend wieder re-infundiert. Mit einem Plasmaadsorber können 3 bis 7 Liter Plasma behandelt werden. Für die Durchführung einer Leberersatztherapie bei Kindern und Jugendlichen siehe SOP des Arbeitskreises Kinderdialyse der GPN [Extrakorporale Leberbridging-Verfahren C. P. Schmitt, L. Pape, M. Kreuzer, U. Querfeld. S. 197–205, 3. Auflage 2019].

### **B.7 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.

### **B.8 Extrakorporale Photopherese**

Die extrakorporale Photopherese (extrakorporale Photochemotherapie) wird bei bestimmten Lymphomen der Haut und bei Transplantat-Abstoßungsreaktionen (Graft-versus-host disease GvHD) eingesetzt. Der Patient nimmt eine photosensibilisierende Substanz (Methoxypsoralen) in Tablettenform ein, welche an Leukozyten binden kann. Nachfolgend werden die Leukozyten extrakorporal über eine Zentrifuge wie bei der Leukozytapherese vom Blut getrennt und außerhalb des Körpers mit UVA-Licht bestrahlt.

Alternativ kann die photosensibilisierende Substanz auch nach der Separation extrakorporal den Leukozyten hinzugegeben werden. Zum Abschluss der Behandlung werden die Leukozyten wieder intravenös rückinfundiert. Zur Behandlung existieren unterschiedliche, erkrankungsspezifische Therapieregimes. Die Durchführung der Photopherese erfolgt meistens in transfusionsmedizinischen und hämatologischen Kliniken und wird im Folgenden nicht näher abgehandelt.

## B.9 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 Apherese Standards 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

### B.9.1 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 beispielhaft 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 Bundesausschusses 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) indikationspezifisch – 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 indikationspezifischen 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 Apherese Standards 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 Apherese Standards wird gleichfalls verwiesen. Darüber hinaus ist eine Einweisung in die ordnungsgemäße Handhabung des jeweiligen Aphereseverfahrens erforderlich (MPBetreibV § 4 (3), § 10) und nachzuweisen.

### B.9.2 Technische Voraussetzungen

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

Grundsätzlich müssen alle Geräte über eine Zulassung gemäß Medizinprodukterichtlinie 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 Betriebens 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 Mindestaustattung 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.

### B.9.3 Qualitätssicherungsregister

Randomisiert kontrollierte Studien, die die Indikationen und Verfahren der therapeutischen Apherese untersuchten, sind nicht zahlreich und ihre Durchführung wesentlich aufwändiger 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 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;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 krankenhausespezifisches Pflegebudget nach dem Selbstkostendeckungsprinzip finanziert. Bis zu der erstmaligen Vereinbarung eines krankenhausespezifischen 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-Code für die Plasmapherese, synonym für den Plasmaaustausch verwendet, und der 2010 eingeführte OPS-Code 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 krankenhausespezifisch 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 Codebereich 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 Adsorbentien bleibt bestehen, neu hinzu kommt ein Kode für nicht wiederverwendbare, während einer Behandlung regenerierbare Adsorbentien.

In der OPS Version 2025 wurde neu der OPS-Code 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 Adsorbentien 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 krankenhausespezifisch 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 krankenhausespezifisch 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 Einmaladsorbentien sequentiell im extrakorporalen Kreislauf eingesetzt werden, kann der OPS-Code 8-821.44 für die Immunadsorption mit nicht wiederverwendbarem und nicht regenerierbarem Adsorbentien zweimal kodiert werden.

Der bisherige Kode für die Hämo-perfusion/Vollblut-Adsorption (8-856) wurde bereits ab 2024 in den Codebereich 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 Code 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 Hämo-perfusion und der zum Teil synonym verwendete Begriff Hämo-adsorption einer Adsorption aus Vollblut gleichzusetzen sind.

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

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

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)
<b>Adsorption zur Entfernung von Immunglobulinen und/oder Immunkomplexen</b> Inkl.: <b>Spezifische Adsorption</b> zur Entfernung von Immunglobulinen und/oder Immunkomplexen	<b>8-821.4</b>		
Mit nicht wiederverwendbarem und regenerierbarem Adsorber	<b>8-821.41</b>		
Mit wiederverwendbarem und regenerierbarem Adsorber, Erst-anwendung Hinweis: dieser Kode ist nur einmal pro therapeutisches Protokoll anzugeben. Jede weitere Anwendung ist gesondert zu kodieren (8-821.43)	<b>8-821.42</b>	<b>ZE2025-13</b> <sup>(1)</sup>	krankenhausindividuelle Verhandlung
Mit wiederverwendbarem und regenerierbarem Adsorber, weitere Anwendung	<b>8-821.43</b>	<b>ZE2025-13</b> <sup>(1)</sup>	
Mit nicht wiederverwendbarem und nicht regenerierbarem Adsorber	<b>8-821.44</b>	<b>ZE2025-13</b> <sup>(1)</sup>	
Mit nicht wiederverwendbarem und nicht regenerierbarem Adsorber, spezifische Adsorption Inkl.: spezifische Adsorption zur Entfernung von Blutgruppenantikörpern (Isohämagglutinine)	<b>8-821.45</b>	<b>ZE2025-13</b> <sup>(1)</sup>	
<b>C-reaktives-Protein-Apherese (CRP-Apherese)</b>	<b>8-821.5</b>		
Mit wiederverwendbarem und regenerierbarem Adsorber, Erst-anwendung Hinweis: dieser Kode ist nur einmal pro therapeutisches Protokoll anzugeben. Jede weitere Anwendung ist gesondert zu kodieren (8-821.51)	<b>8-821.50</b>	kein zugeordnetes ZE	
Mit wiederverwendbarem und regenerierbarem Adsorber, weitere Anwendung	<b>8-821.51</b>	kein zugeordnetes ZE	
Sonstige	<b>8-821.x</b>	kein zugeordnetes ZE	
<b>Lipoproteinapherese</b> 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	<b>8-822</b>	<b>ZE61</b>	<b>1.064,17 €</b>

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)
<b>Zellapherese</b> 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.	<b>8-823</b>	<b>ZE2025-15</b> <sup>(1)</sup>	krankenhausindividuelle Verhandlung
<b>Photopherese</b> Hinweis: Es ist jede durchgeführte Photopherese zu kodieren.	<b>8-824</b>	<b>ZE37</b>	<b>1.321,89 €</b>
<b>Spezielle Zellaphereseverfahren</b>	<b>8-825.*</b>	<b>ZE2025-15</b> <sup>(1)</sup>	krankenhausindividuelle Verhandlung
<b>Doppelfiltrationsplasmapherese (DFPP)</b> Exkl: DFPP zur Apherese von Lipoproteinen (8-822)	<b>8-826</b>		
Ohne Kryofiltration	<b>8-826.0</b> nach Anzahl: <b>8-826.00 = 1 DFPP bis 8-820.0t ≥ 50 DFPP</b>	nach Anzahl differenziert in:	<b>1.129,30 € bis 58.723,60 €</b>
Mit Kryofiltration	<b>8-820.1</b> nach Anzahl: <b>8-820.10 = 1 DFPP bis 8-820.1t ≥ 50 DFPP</b>	<b>ZE36.01 = 1 DFPP bis ZE36.27 = ≥ 50 DFPP</b>	
<b>Extrakorporale Leberersatztherapie (Leberdialyse)</b>	<b>8-858</b>		
Bei Indikation zur Leberersatztherapie	<b>8-858.0</b>	<b>ZE2025-10</b> <sup>(1)</sup>	krankenhausindividuelle Verhandlung
Bei Indikation zur Leberersatztherapie und zum Azidoseausgleich. Hinw.: Dieser Kode ist anzugeben, wenn der Azidoseausgleich durch gezielte pH-Steuerung erfolgt.	<b>8-858.1</b>	<b>ZE2025-10</b> <sup>(1)</sup>	
Bei Indikation zum Azidoseausgleich Hinw.: Dieser Kode ist anzugeben, wenn der Azidoseausgleich durch gezielte pH-Steuerung erfolgt.	<b>8-858.2</b>	<b>ZE2025-10</b> <sup>(1)</sup>	

<sup>(1)</sup> Nach Paragraph 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 krankenhausesindividuellen Entgelts verhandelt werden. Die vereinbarten NUB sind innerhalb der GKV solange erstattungsfähig, bis der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) diese bewertet hat. Entweder erfolgt dann die Überführung in einen neuen OPS oder die Erstattungsfähigkeit entfällt. 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 Kostenersatzung 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 medizinischen Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung steht, von der Leistung einer von ihm gewählten, ärztlich angewandten Behandlungsmethode auszuschließen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.“ Dem Begriff der lebensbedrohlichen Erkrankung gleichgestellt, sind andere Erkrankungen, bei denen die körperliche Unversehrtheit dauerhaft beeinträchtigt zu werden droht (z. B. eine akut drohende schwere, irreversible Behinderung, wie der Verlust eines 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 Apherese 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](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](http://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](http://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 Extremitäten-bedrohender Ischämie und (3) gegenüber konventioneller Therapie refraktäre Fälle der Thrombangiitis obliterans.

### Extrakardiale atherosklerotische Gefäßerkrankungen

#### a) 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 [Goesens 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 [Lawall H et al. 2015; Kronenberg F et al., 2022, Mach F et al. 2019].

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 wird [Franchini M et al. 2015; Leebsmann et al. 2013; Poller et al. 2017; Berent et al., 2019]. 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**

#### **a) Rationale**

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

Bei Vorliegen einer chronischen Extremitätenbedrohenden 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 Niereninsuffizienz 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 fehlenden distalen Anschlussgefäßen oder kardiopulmonalen 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 kathetergestützter 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, ist aber noch keine zugelassene Therapieform.

In der Pathophysiologie der Ulkulentstehung 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] 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 (HELP-Apherese, Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP)/Rheopherese, Dextransulfatadsorption, Fibrinogen-Adsorption) bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom beschrieben [Weiss N 2009; Weiss N 2012]. Der Einsatz verschiedener Aphereseverfahren ist zudem bei Patienten mit CLTI beschrieben worden. Hier sind Fallserien mit etwas mehr als 200 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]. 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 Revaskularisations. Es fehlen jedoch kontrollierte Studien zur Apherese versus die beste medizinische Behandlung mit standardisiertem hämodynamischen und Wundassessment, objektiven Endpunkten und mittelfristigem



Follow-up. Derartige Studien werden derzeit durchgeführt (z. B. RHEO-PAD, NCT03975946), mit ersten Ergebnissen ist Ende 2024 zu rechnen. 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].

### b) 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 Interventionisten mit Blick auf alle Möglichkeiten zur Revaskularisierung und stadiengerechten Wundbehandlung versus Amputation erforderlich.

### c) Voraussetzungen vor extrakorporaler Therapie

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

### d) Extrakorporale Therapieoptionen

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

### e) Monitoring des Therapieverlaufs

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

#### Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Connelly-Smith et al. 2023)

Kategorie der Indikation:	II
Empfehlungsgrad:	1B

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

### a) Rationale

Die Thrombangiitis obliterans (TAO) oder Morbus Winiwarter-Buerger ist eine nicht-atherosklerotische segmentale Vaskulitis, welche kleine und mittelgroße Arterien und Venen der Extremitäten betrifft. Eine viszerale, kardiale oder zerebrale Beteiligung ist äußerst selten. Die Erkrankung tritt weltweit mit unterschiedlicher Inzidenz auf, vermutete Ursachen für die deutlichen geografischen Unterschiede in der Prävalenz sind Unterschiede in der genetischen Prädisposition aufgrund 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. Hypothesiert wird derzeit, dass TAO eine immunvermittelte Erkrankung ist. Die durch Immunreaktionen ausgelöste Inflammation der Intima geht einher mit der Bildung intraluminaler Thromben, die ebenfalls Entzündungszellen enthalten [Ketha SS et al. 2013]. Darüber hinaus spielen humorale Faktoren eine wichtige pathogenetische Rolle [Fazeli B et al. 2014]. Bei einer Mehrzahl der Patienten wurden ein oder mehrere agonistische Autoantikörper gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren nachgewiesen, die eine vasoconstriktorische 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 immunmedierte Erkrankung darstelle, bei der humorale Faktoren eine herausragende Rolle in der Pathogenese spielen, wurde in einer Pilotstudie die Immunadsorption untersucht [Bauman G et al. 2011]. Es zeigte sich eine rasche Schmerzfreiheit der Patienten, ein Anstieg des tcPO<sub>2</sub>, verbunden mit einem Abfall des pCO<sub>2</sub>, eine verbesserte 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].

### b) Diagnostische Grundlagen

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

### c) Voraussetzungen vor extrakorporaler Therapie

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

### d) Extrakorporale Therapieoptionen

In den publizierten Serien wurde die Immunadsorption mit einem Immunglobulinadsorber an 5 konsekutiven Tagen über täglich 5 bis 6 h vorgenommen, wobei

eine Clearance des 2,5-fachen Plasmavolumens angestrebt wird. Am Ende des 5-tägigen Behandlungszyklus wurde 0,5 g/kg Polyglobulin substituiert [Baumann G et al. 2011].

### e) Monitoring des Therapieverlaufs

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

#### Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)

Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	2B

### Literatur

- 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, 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.
- 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.
- Connelly-Smith L, Alquist CR, Aquilino 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(6S): 3S-125S.
- Fazeli B, Rafatpanah H, Ravari H, et al. Sera of patients with thromboangiitis obliterans activated cultured human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) and changed their adhesive properties. *Int J Rheum Dis* 2014; 17: 106-112.

- 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.
- 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 P, Volz TS, Richter J. Thromboangiitis obliterans (Morbus Winiwarter-Buerger): Update 2015. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 1486-1489.
- Klein-Weigel PF, Bimmler M, Hempel P, et al. G-protein coupled receptor auto-antibodies in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) and their removal by immunoadsorption. *Vasa* 2014; 43: 347-352.
- Klein-Weigel PF, Koning C, Hartwig A, et al. Immunoadsorption in thromboangiitis obliterans: a promising therapeutic option: results of a consecutive patient cohort treated in clinical routine care. *Zentralbl Chir* 2012; 137: 460-465.
- 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* 202; 27: 361-369.
- 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.
- Lawall H, Huppert P, Rumenapf G, et al. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. <http://www.awmforg/leitlinien/detail/II/065-003.html> 2015.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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, Shih A. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 18-24.
- Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 2000; 343: 864-869.
- 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 extracorporeal 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.
- 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.
- 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.
- 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. Lipid apheresis and rheopheresis for treatment of peripheral arterial disease. *Atheroscler Suppl* 2009; 10: 62-69.
- Welten GM, Schouten O, Hoeks SE, et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1588-1596.

## Lipidologie

### Grundlagen

Blutfette werden als Lipoproteine transportiert, insbesondere very low density lipoproteins (VLDL), VLDL remnants, low density lipoproteins (LDL), high density lipoproteins (HDL), Chylomikronen und Lipoprotein(a) (Lp(a)). Fettstoffwechselstörungen sind häufig und stellen neben der arteriellen Hypertonie, dem Diabetes mellitus, der chronischen Nierenerkrankung und dem Nikotinabusus einen wesentlichen Risikofaktor für das Auftreten von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen (zerebrovaskuläre Erkrankung, koronare Herzerkrankung, Atherosklerose der Aorta oder der Mesenterialarterien, periphere arterielle Gefäßerkrankung) dar. Eine positive Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Ereignisse, 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) gilt möglicherweise noch als atheroprotektiv. Allerdings scheint es keinen direkten Zusammenhang zwischen der HDL-C Konzentration und den potentiell protektiven Effekten zu geben, u. a. lassen sich für extrem hohe HDL-C-Konzentrationen proatherogene Effekte finden.

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

**Hypercholesterinämie:** familiär (heterozygot oder homozygot) auf der Basis autosomal dominanter Mutationen im LDL-Rezeptorgen, im Proproteinconvertase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK9)-Gen (gain-of-function-Mutation), im Apolipoprotein B-Gen und autosomal rezessiver Mutationen im LDL-Rezeptor Adaptor Protein 1-Gen oder Abweichungen im 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 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. 2019, Parhofer et al. 2023] erfolgt meist stufenweise und wird mit einem Statin (bevorzugt einem hochpotenten Statin, also Atorvastatin oder Rosuvastatin) begonnen und die Dosis wird in der Regel bis zur maximal zugelassenen Dosis gesteigert. Das Ansprechen sollte engmaschig dokumentiert werden. Wenn der Zielwert für LDL-Cholesterin darunter nicht erreicht ist, erfolgt die Kombination mit Ezetimib. Insbesondere bei bekannter Atherosklerose bedingter kardiovaskulärer Krankheit (ASCVD) kommen dann auch die neueren Präparate zum Einsatz, um den Zielwert für LDL-C von < 55 mg/dl (1,4 mmol/l) zu erreichen. Nach einem Schlaganfall 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]. Im nächsten Schritt kann die Therapie um Bempedoinsäure erweitert werden. Abhängig vom Ansprechen und dem individuellen Risikoprofil kann die Therapie um einen PCSK9-Inhibitor, wofür die Arzneimittelrichtlinie [G-BA.de/Beschluesse 2023] zu beachten ist, oder ein Anionenaustauscherharz erweitert 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 so weit wie möglich optimiert worden sein (z. B. Einstellen des Hypertonus und des Blutzuckers).

Es gibt (juristisch) kein Lebensführungsverschulden, so dass die Therapie nicht z. B. wegen Übergewichts oder Adipositas verweigert werden kann. Außerdem ist keine Altersgrenze definiert. Jedoch 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 prognosebestimmend zu bewerten.

Jeder Patient, der für eine LA-Therapie vorgesehen ist, sollte umfassend kardiologisch und angiologisch (Halsgefäße, Beinarterien, 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]. Bei Verwendung von Vollblut-Adsorptionssystemen muss wegen einer ausgeprägten Bradykininwirkung darauf geachtet werden, dass die Patienten nicht mit ACE-Hemmern behandelt werden.

In Deutschland gibt es drei als Regelleistung der gesetzlichen Krankenversicherung anerkannte 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. Oktober 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger [BAnz AT 13.01.2023 B3] in Kraft getreten am 14. Januar 2023).

## 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).

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 Folgeerkrankungen 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 im Kindesalter. 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 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 bereits im Kindesalter mit der LA begonnen werden. Grundsätzlich sollte die LA-Therapie mit der maximal möglichen lipidsenkenden Pharmakotherapie kombiniert werden. Parallel zur Basis-Therapie mit Statin und Ezetimib plus Bempedoinsäure und einem Anionenaustauscher-Harz kann der PCSK9-Inhibitor Evolocumab eingesetzt werden. Evolocumab sollte auch den Patienten angeboten werden, bei denen die LA schon durchgeführt wird, um das individuelle Ansprechen zu testen. Die Effektivität aller lipidsenkenden Medikamente hängt von der LDL-Rezeptoraktivität ab, weshalb das Ansprechen bei hoFH individuell gering oder gar nicht vorhanden sein kann, abhängig von der zugrundeliegenden Mutation.

Durch die zusätzliche Verordnung des MTP-Inhibitors Lomitapid [D'Erasmus L et al. 2017], der LDL-C-rezeptorunabhängig hochsignifikant senkt, wird LDL-C deutlich weiter gesenkt, so dass die LA weniger häufig oder gar nicht mehr erforderlich ist (keine Endpunktstudien, Zulassung in Europa für hoFH, individuelle Kostenübernahme durch die Krankenkassen muss beantragt werden). Ähnliches gilt ab September 2023 für Evinacumab, einem monoklonalen Antikörper gegen Angiopoetin-ähnliches Protein 3 (ANGPTL3) [Raal et al. 2020], der ab 12 Jahren zugelassen ist.

#### Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)

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 schweren 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 risikoadjustierten 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.

Daraus resultieren die entsprechenden Krankheitsbilder – wie unter anderem ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Bei diesen Patienten werden häufig rezidivierende Ereignisse beobachtet. Aus den umfangreichen Studien mit Statinen kann abgeleitet werden, dass in linearer Beziehung eine Reduktion des LDL-C um 39 mg/dl (1 mmol/l) zu einer relativen Risikoreduktion schwerer koronarer Ereignisse um 25 % führt (CTT 2015). Damit verbleibt aber ein nicht unerheblicher Anteil von Patienten, die trotz Statintherapie neue kardiovaskuläre Ereignisse erleiden. Das gilt insbesondere für Patienten, die trotz maximaler lipidsenkender Pharmakotherapie nicht den risikoadjustierten Zielwert für LDL-C erreichen. Maßgeblich beachtet werden diesbezüglich die Leitlinien der European Society for Cardiology und European Atherosclerosis Society [ESC/EAS Mach et al. 2019, ESC Visseren et al. 2021]. Bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, 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, 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 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 Apherese Standards 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 sollte auch den Patienten angeboten werden, bei denen die LA schon durchgeführt wird. Patienten, bei denen LDL-C durch einen PCSK9-Inhibitor sehr gut abgesenkt wird, sollte das LA-Therapie-regime 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. Die mittlere LDL-C-Konzentration zwischen 2 LA-Behandlungen kann herangezogen werden, um die Zielwertnähe zu bewerten.

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 bei diesen Hochrisikopatienten klinisch 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 Monate 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 anpassen zu können und die Daten im DLAR dokumentieren zu können.

Erfahrungsgemäß ist das übliche Behandlungsintervall eine LA-Sitzung pro Woche. Da es in den Tagen nach den LA-Sitzungen zu einem individuell unterschiedlich

raschen Wiederanstieg von LDL-C kommt, ist das Behandlungsintervall dem anzustrebenden mittleren LDL-C-Zielwerte ggf. anzupassen (s. o.).

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 Endpunktstudie, die den Effekt der LA belegt.

#### Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)

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 und bei Niereninsuffizienz ansteigen. 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. Mit steigender absoluter Lp(a)-Konzentration nimmt der Effekt ab. 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 (HORIZON,

voraussichtliches Ende 2025) wird gezeigt, ob dies auch zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt. In der Entwicklung sind auch zwei siRNA-Präparate Olparisan, SLN360), die den Lp(a)-Spiegel senken können.

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 der Vielzahl der unterschiedlich großen 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, sondern der individuellen ärztlichen Beurteilung überlassen. 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 ist, sollte auf den Nachweis der Progredienz verzichtet 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 in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)**

Kategorie der Indikation:	II
Empfehlungsgrad:	1B

**Familiäre Hypercholesterinämie 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 (vorallem 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, LDL-Apherese oder DFPP). 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 in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)****Schwere HTG und akute Pankreatitis**

Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	1C

**Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)****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
- Carillo 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, Aquilino 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'Erasmus 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 immunoabsorption 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 17.01.2006 zuletzt geändert am 20. Oktober 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 13.01.2023 B3) in Kraft getreten am 14. Januar 2023.
- 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 long-term treatment with double-filtration plasmapheresis. *Blood Purif* 2020;49:457-467. doi: 10.1159/000506506.
- 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.
- 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. 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.
- 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.
- 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 Hypertriglyceridämie – 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.
- 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 disease by 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.
- 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.
- 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* 2019;00:1-78. doi: org/10.1093/eurheartj/ehz826.
- 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 clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013; 34: 3478-3490. doi: 10.1093/eurheartj/ehz273.
- 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.
- 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.
- 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, 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.
- 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, Schettler E, *Ther Apher Dial.* 2022; 26 Suppl 1:35-40. doi: 10.1111/1744-9987.13857.
- 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.atherosclerosis-sup.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.atherosclerosis-sup.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.atherosclerosis-sup.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.atherosclerosis-sup.2015.02.038.
- Tsimikas S, Karwowska-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.

## 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 medikamentösen 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 Herzmuskelschäden 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,  $\beta$ 1-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 Auswurfraction 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  $\beta$ 1-adrenerge Rezeptoren sein könnte. Im Augenblick handelt es sich jedoch immer noch um eine experimentelle Therapie. Evidenzgrad und Empfehlungen zur Indikationsstellung einer IA bei DCM sollten vom Ergebnis einer derzeit laufenden randomisierten prospektiven Multicenter-Studie abhängig gemacht werden [Felix 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 10l) behandelt. Als Adsorbersysteme kommen im Allgemeinen regenerierbare Doppelsäulen zum Einsatz, die als IgG-bindende Liganden entweder an Sepharose gebundenes Staphylokokken-Protein A, Antihuman-IgG-Antikörper vom Schaf oder vollsynthetische Peptidliganden beinhalten. Im Rahmen einer Behandlung kommt es zu einer Reduktion von IgG-AK von über 80%. Nach Abschluss der letzten IA erhält der Patient eine Substitution mit humanem polyklonalem IgG (0,5g/kg Körpergewicht). Als Gefäßzugang fungiert im Allgemeinen ein zentralvenöser

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

### Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlung der DCM mittels IA findet unter stationären Bedingungen, idealerweise auf einer kardiologischen Intensivstation statt. Die Vergütung erfolgt über ein im Voraus vom Krankenhaus individuell zu verhandelndes Zusatzentgelt (ZE 13). Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Adsorber (OPS 8-821.44) und Behandlungen mit regenerierbaren Adsorbersystemen unterschieden (OPS 8-821.41, .42, .43), siehe Kapitel Kostenerstattung der Therapeutischen Apherese.

### Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)

Kategorie der Indikation:	II
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 immunoabsorption therapy', *Eur Heart J* 2013, 34: 666-75.
- Bulut DM, Scheeler LM, Niedballa T, et al. Effects of immunoabsorption 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 immunoabsorption 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.
- Conelly-Smith L, Alquist CR, Aquilino 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 cardiomyopathy.', <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](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 Koronarintervention (PCI) ist die bevorzugte Reperfusionstrategie 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 Antikoagulanzen) [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 Gewebnekrose, 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 verwandt 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 Akute-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 Aktivierungsprozesse des angeborenen 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 Gewebhypoxie/-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  $24 \pm 12$  Stunden durchgeführt. Die erste Behandlung soll bei Erreichen von  $CRP > 18 \text{ mg/l}$  innerhalb 48h nach dem Auftreten der Symptome beginnen. Wenn der CRP-Wert innerhalb von 6h nach Abschluss der 2. Behandlung auf  $> 20 \text{ mg/l}$  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 Codes für die CRP-Apherese eingeführt (8-821.5ff.) (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 in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023, 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, Hirschfeld 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.
- Szumner 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.

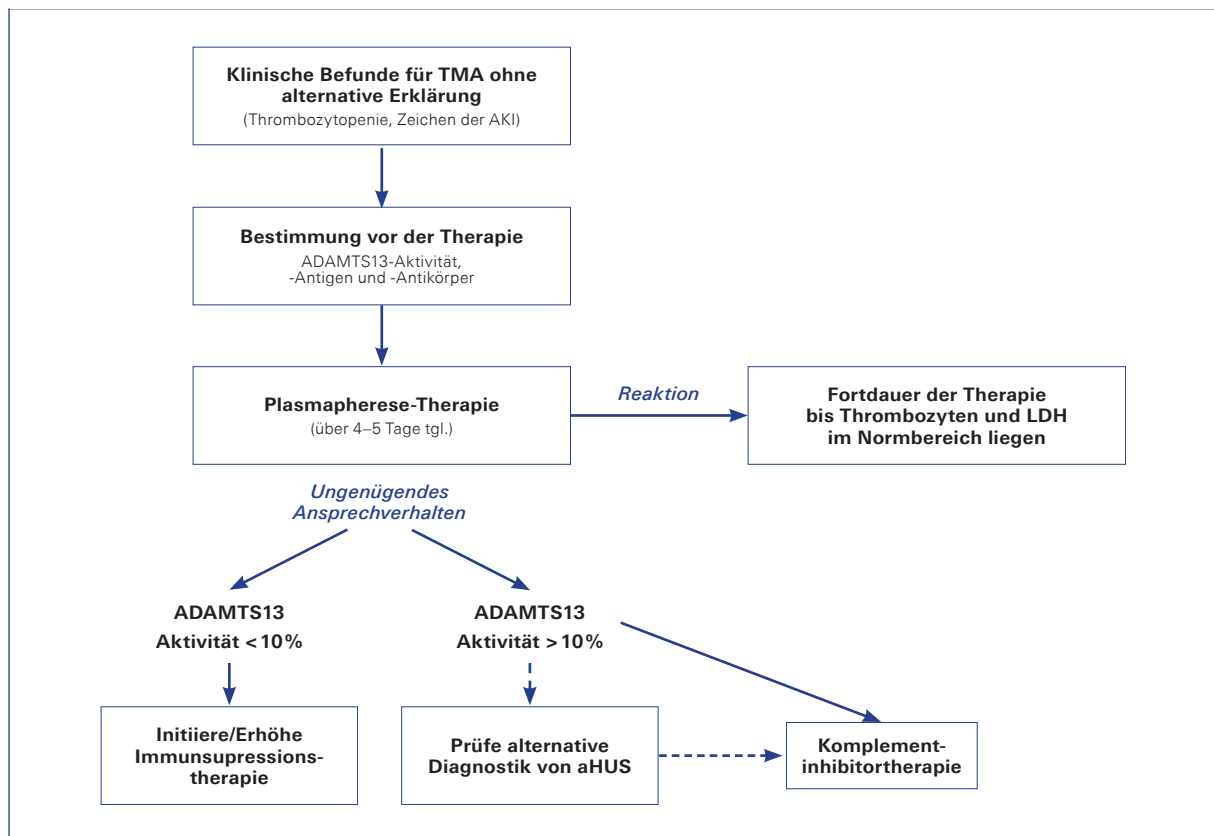
### Thrombotische Mikroangiopathien

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

#### Kurze Beschreibung der Krankheitsbilder und Nomenklatur

Die Erkenntnisse zur Pathophysiologie der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA) haben sich in den vergangenen Jahren stetig weiterentwickelt. Alle Krankheitsentitäten eint ein Thrombozytenabfall und eine hämolytische Anämie, charakterisiert durch eine erhöhte LDH sowie ein vermindertes Haptoglobin, bei zugleich negativem Coombs-Test. Eine klare Trennung von thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) vom hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) und atypischen HUS (aHUS) allein unter Berücksichtigung der klinischen Symptome ist nahezu unmöglich [Phillips, et al. 2016]. Um insbesondere die TTP und das Shiga-toxin-bildende *Escherichia coli*(STEC)-HUS von anderen, im Erwachsenenalter vorwiegend aHUS Fällen zu trennen steht in der diagnostischen Aufarbeitung der TMA die initiale Bestimmung von „A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motif, member 13“ (ADAMTS13), dessen enzymatische

Abbildung 4: Möglicher Therapiealgorithmus für TTP und aHUS (Cataland, et al. 2014); AKI = acute kidney injury.



Aktivität (und Autoantikörper) sowie den Shigatoxin-nachweis vor.

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

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

Patienten gastrointestinale Symptome dem HUS häufig mehrere Tage vorausgehen.

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

Für das aHUS ist die medikamentöse Therapie mit dem monoklonalem anti-Komplementfaktor C5 Antikörper Eculizumab bzw. der Weiterentwicklung Ravulizumab in Studien evaluiert und klinisch etabliert [Licht et al. 2013, Cataland and Wu 2014, Rondeau et al. 2020]. Für die TTP ist inzwischen Caplacizumab, ein humanisierter anti-von-Willebrand-Faktor-Nanobody erfolgreich in klinischen Studien getestet und zur Therapie der TTP zugelassen [Scully et al. 2019]. Langzeitdaten bestätigen die primäre Wirksamkeit der Therapie [Scully et al. 2022]. Im Zusammenhang mit dem Einsatz der Apherese ist insbesondere zu beachten, dass auch

Caplacizumab durch den Plasmaaustausch eliminiert wird und daher entsprechend der Herstellerangaben verfahren werden sollte.

### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

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

Während beim STEC-HUS in der pädiatrischen Nephrologie regelhaft auf eine Plasmaseparationstherapie verzichtet wird [Loos, Ahlenstiel et al. 2012], erfolgt die Indikationsstellung in der Erwachsenenephrologie wesentlich häufiger [Colic, Dieperink et al. 2011].

Dies gilt auch für sekundäre Ursachen einer TMA. Insbesondere bei akuter Nierenschädigung mit Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie wird der PA unter der Rationale einer Toxinelimination und Normalisierung des häufig temporär aktivierten Komplementsystems durchgeführt. Randomisierte Daten liegen hierzu nicht vor. Aus der letzten STEC-HUS Pandemie

in Deutschland gibt es aber auch Hinweise, dass damit neurologische Symptome aggraviert werden können [Menne, et al. 2012] und in Falle eines STEC-HUS die wirksame antibiotische Therapie in den Vordergrund gestellt werden sollte.

### Erstattungssituation in Deutschland

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

#### Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)

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.
- Clark WF, Huang SS, Walsh MW, et al. Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. *Kidney Int* 2016;90:974-984.
- Colic E, Dieperink H, Titlestad K, et al. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet* 2011;378:1089-1093.
- Conelly-Smith L, Alquist CR, Aquil 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.
- Keir LS, Firth R, Aponik L, et al. VEGF regulates local inhibitory complement proteins in the eye and kidney. *J Clin Invest* 2016;127:199-214.
- Laurence J, Haller H, Mannucci PM, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14 Suppl 11;2-15.

- Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169-2181.
- Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, et al. An outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 hemolytic uremic syndrome in Germany: presentation and short-term outcome in children. *Clin Infect Dis* 2012;55:753-759.
- Menne J, Nitschke M, 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.
- Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1844-1859.
- Noris M, Mescia F and Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:622-633.
- Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, Artoni A, Westwood JP, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichs H, Duby C, Tersago D, TITAN Investigators. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *New Engl J Med* 2016; 374: 511-522.
- Phillips EH, Westwood JP, Brocklebank V, et al. The role of ADAMTS-13 activity and complement mutational analysis in differentiating acute thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2016;14:175-185.
- Rogers HJ, Allen C and Lichtin AE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: The role of ADAMTS13. *Cleve Clin J Med* 2016;83:597-603.
- 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.
- Schmidt JJ, Asper F, Einecke G, Eden G, Hafer C, Kielstein JT. Therapeutic plasma exchange in a tertiary care center: 185 patients undergoing 912 treatments – a one year retrospective analysis. *BMC Nephrol* 2018; 19: 12.
- Scully M and Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol* 2014;164:759-766.
- 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.

- Sellier-Leclerc AL, Fremaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2392-2400.
- Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020;18:2496-2502.

## Nierentransplantation

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

#### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Die ABO-inkompatible Organtransplantation und die Transplantation HLA-sensibilisierter Empfänger ist angesichts der unzureichenden Verfügbarkeit von Spenderorganen eine 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. Weder national noch international existiert ein generell akzeptierter Standard für die NTx bei ABO-Inkompatibilität oder HLA-Sensibilisierung. Aber die im Einsatz befindlichen Protokolle weisen gemeinsame Prinzipien auf, die jedoch nicht immer alle zum Einsatz kommen [Becker et al. 2013]: pharmakologische Antikörper-Depletion und Reduktion des B-Zell-Pools oder Unterdrückung der Antikörperbildung durch Rituximab oder Bortezomib vor der NTx in Kombination mit Plasmaaustausch oder Immunadsorption, die Immunmodulation des Empfängers durch Gabe intravenöser Immunglobuline, die Komplementblockade durch Eculizumab und die wirksame langfristige Immunsuppression.

#### Transplantation bei ABO-Inkompatibilität

Im Jahre 2022 wurden in Deutschland 1.431 Nieren postmortal gespendet, 6.636 Patient:innen warteten jedoch auf eine Niere. Um diese Bedarfslücke zu füllen, werden immer häufiger Lebendspenden von Nieren durchgeführt. Im Jahre 2022 waren dies 535. [<https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202022.pdf>]. Ca. 30% der geplanten Lebendspenden könnten trotz ABO-Inkompatibilität realisiert werden, wenn eine Überkreuz-Lebendspende (Crossover-Spende) stattfinden würde, was in Deutschland nicht erlaubt ist. Daher ist die Desensibilisierung der Empfänger:in durch eine Entfernung der ABO-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. Im Jahr 2004 erhielt der Ansatz in Deutschland einen nachhaltigen An Schub mit dem ersten Einsatz der in Schweden entwickelten ABO-Antikörper-spezifischen Immunadsorption an der Universitätsklinik in Freiburg [Langhorst, et al. 2021].

Die wiederholt aufgearbeiteten Freiburger Erfahrungen zeigten im Vergleich von 137 ABO-inkompatiblen NTx zu 346 ABO-kompatiblen NTx, dass die ABO-Inkompatibilität in Bezug auf Transplantatfunktion, Abstoßungen, Infekt komplikationen und 15 Jahres Empfänger:innen-Überleben gleichwertige Ergebnisse lieferte [Langhorst, et al. 2021, Wilpert et al. 2010, Zschiedrich et al. 2016]. Eine internationale Meta-Analyse, die 4.943 Patient:innen mit ABO-kompatibler NTx mit 1.346 ABO-inkompatiblen Nierentransplantierten einbezog, fand jedoch eine geringere 1-Jahres-Transplantatüberlebensrate, mehr Antikörper-vermittelte Abstoßungen und deutlich mehr Todesfälle durch Infektionen bei den inkompatibel Transplantierten [de Weerd und Betjes 2018]. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die initialen, mehr als 10 Jahre zurückliegenden Protokolle eine deutlich intensivere Immunsuppression vorsahen als dies gegenwärtig praktiziert wird und verschiedenste selektive Aphereseverfahren allein oder in Kombination mit dem dominierenden unselektiven Plasmaaustauschs ausgewertet wurden. Die Freiburger Erfahrungen beruhen auf dem Einsatz der selektiven oder spezifischen Immunadsorption, wobei in 40% der Patienten ein ergänzender Plasmaaustausch erfolgte [Langhorst et al. 2021]. Die auf Basis von 40 bzw. 100 ABO-inkompatiblen NTx berichteten vermehrte Blutungskomplikationen blieben bei der Analyse von 137 Fällen nicht mehr bestehen [Langhorst et al. 2021, Wilpert et al. 2010, Zschiedrich et al. 2016]. Jüngst vorgestellte Freiburger Ergebnisse des Vergleichs von 81 ABO-inkompatiblen NTx unter Einsatz der spezifischen Immunadsorption versus 57 ABO-inkompatiblen NTx unter Einsatz der selektiven Immunadsorption mit einem Vorteil der spezifischen Immunadsorption hinsichtlich postoperativer Infektionskomplikationen sollten weiterverfolgt werden [Matuschik et al. 2022].

Die in Deutschland etablierten Protokolle zur ABOi-Nierentransplantation beruhen allesamt auf einer initialen pharmakologischen B-Zell Depletion, die in sehr wenigen Fällen bereits ausreicht, den Isohämagglutinin-Titer zu senken. In den Tagen vor der geplanten Transplantation erfolgt dann der Einsatz der Therapeutischen Apherese zur raschen extrakorporalen Elimination der Isohämagglutinine (Plasmaaustausch, selektive Adsorption der Immunglobuline inklusive der Isohämagglutinine oder spezifische Adsorption der Isohämagglutinine [Terminologie siehe Tab. 3]). Die Intensität der extrakorporalen Elimination richtet sich nach dem

Erreichen empirischer Zieltiter der Isohämagglutinine. Kurz nach der NTx ist in wenigen Fällen eine weitere Apheresebehandlung erforderlich.

Während in frühen Protokollen zunächst der Plasmaaustausch eingesetzt wurde und in den USA mangels Zulassung der Immunglobulin-Adsorber unverändert den Standard darstellt [Lawrence, et al. 2011], führte die Entwicklung Isohämagglutinin-spezifischer Adsorber zu deren vermehrtem Einsatz [Langhorst et al. 2021]. Unverständlicherweise ist die ABO-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 und insbesondere der Immunadsorption betrifft [Langhorst et al. 2021]. Seit einigen Jahren wird daher die spezifische Immunadsorption in einigen Zentren durch die selektive Immunadsorption mit regenerierbaren Adsorbersystemen ersetzt, zu Teil in fixer Kombination mit dem Plasmaaustausch, um eine ausreichend wirksame Absenkung der IgM-Isohämagglutinine zu erreichen [Morath et al. 2012, Speer et al. 2019].

Die Zieltiter der Isohämagglutinin IgG und IgM werden in Deutschland wie international unterschiedlich gehandhabt, was auch durch die verwendete, international nicht standardisierte Messmethodik bedingt ist [Shim et al. 2020, Zschiedrich et al. 2016]. Die Höhe des Titers unmittelbar vor der NTx wird als Risikofaktor einer akuten antikörpervermittelten Abstoßung (ABMR) nach Transplantation angesehen, insbesondere die Schwelle von 1:32 für IgG zum Zeitpunkt der NTx. In Freiburg wird IgG und IgM  $\leq 1:4$  vor Transplantation verlangt [Langhorst et al. 2021], in München, Dresden, Heidelberg, Hannover und Münster  $\leq 1:8$ . Die ersten 14 Tage post NTx sind die kritischsten bzgl. ABMR. Ein Titer  $\geq 1:64$  in den ersten 14 Tagen post NTx scheint ein Risikofaktor einer ABMR zu sein [Tobian et al. 2010].

Der Einsatz der selektiven Immunadsorption in komplexer Kombination mit einer Plasmafiltration wurde wegen der wirksameren Absenkung der IgM Antikörper und einer ergänzenden Komplementdepletion vorgeschlagen, hat aber keine Verbreitung in der Praxis gefunden [Eskandary, et al. 2014]. Nach Immunadsorption oder zusätzlicher Plasmafiltration wird ein höheres intra- und postoperatives Blutungsrisiko berichtet [Biesenbach et al. 2016, de Weerd et al. 2015]. Trotz weit verbreiteter klinischer Erfahrungen mit dem Einsatz der Immunadsorption in der Vorbereitung für eine ABO-inkompatible NTx sind aussagekräftige Vergleiche verschiedener Protokolle nur eingeschränkt möglich [Langhorst et al. 2021]. Eine Standardisierung der Komponenten der multimodalen Protokolle wäre wünschenswert. Randomisierte Studien durchzuführen, erscheint angesichts der vielen Variablen der Pharmakotherapie und der kombinierten Aphereseverfahren

nicht realistisch. Ein nationales Register wäre ein wichtiges Instrument.

Anders als bei der Nierentransplantation ist die ABO-inkompatible Transplantation von Leber [Jadaun et al. 2023] und Lunge [Strüber et al. 2008, Chen-Yoshikawa et al. 2023] noch die Ausnahme, die aber an Interesse gewinnt. Auch hier ist die Ausweitung des Spenderpools das Hauptargument für das Vorgehen. Generell gelten für Leber und Lunge die gleichen Erwägungen wie bei der ABO-inkompatiblen NTx. Bei der postmortalen Spende von Organen ist eine im Vergleich zur geplanten Lebendspende schnellere Absenkung des Isoagglutinin-Titers notwendig und somit der Einsatz von Aphereseverfahren umso wichtiger.

### **Transplantation bei HLA-Sensibilisierung und Antikörper-vermittelte 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 Antikörper-vermittelter Abstoßungen assoziiert [Peräsaari et al. 2016, Schwaiger et al. 2016]. Der Benefit der Nierentransplantation für das Gesamtüberleben der Patienten rechtfertigt trotzdem das Vorgehen [Orandi et al. 2016]. 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 DAS. Daher waren die IA mit regenerierbaren Säulen und der PA der DFPP überlegen [Noble et al. 2021].

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

Für die Therapie der chronisch aktiven ABMR setzen 62% der in einer Umfrage kontaktierten Transplantationszentren in Europa die therapeutische Apherese ein, wobei es sich hierbei am ehesten um den PA

handelt [Rostaing et al. 2023], der auch in einem Experten Konsens der Transplantation Society Working Group aus dem Jahre 2019 empfohlen wird [Schinstock et al. 2020].

### **Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie**

Die NTx bei ABO-Inkompatibilität erfolgt an den deutschen Transplantationszentren mit Protokollen, die immer eine über die Standard-Immunsuppression hinausgehende Pharmakotherapie und den Einsatz von Aphereseverfahren beinhalten, im Detail aber differieren. Die Durchführung erfordert individualisierte Anpassungen, daher wird insbesondere die in Deutschland gegebene Verfügbarkeit der verschiedenen Aphereseverfahren sehr begrüßt und sollte in patientengerechter Wahl ohne primär ökonomische Limitierungen erfolgen können.

Bisher ist für die Situation der humoralen Abstoßungsreaktion, die mit einer hohen Rate an Transplantatverlusten assoziiert ist, kein standardisiertes und umfassend akzeptiertes Therapieschema etabliert [Schinstock et al. 2020]. Die Apherese in Form einer Immunadsorption wurde bisher nur in einem einzigen randomisierten Ansatz an insgesamt 10 nierentransplantierten Patienten untersucht [Bohmig, et al. 2007]. Über die exakten Mechanismen und günstigen Effekte der IA-Therapie ist abseits einer temporären und quantitativ limitierten Reduktion der Autoantikörper nichts bekannt. Dennoch zeigte die additive Immunadsorption in dieser Studie auf den Verlauf der humoralen Rejektion einen deutlich günstigeren Einfluss als die medikamentöse Therapie alleine [Böhmig, et al. 2007]. Therapieansätze unter dem Einsatz von intravenösen Immunglobulinen (IVIg) oder Plasmaaustausch alleine 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, PA und Rituximab führte dagegen zu primären Erfolgsraten von 70–100% [Lefaucheur, et al. 2009]. Insgesamt beruhen aber alle verfügbaren Daten auf kleinen, in aller Regel unkontrollierten Serien von 4–12 Patienten, sodass derzeit der Einsatz zwar rational und andeutungsweise günstig erscheint, in der Ausführung aber an spezifische Protokolle der einzelnen Transplantationszentren gebunden sein sollte [Lo et al. 2016].

### **Erstattungssituation in Deutschland**

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

**Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA** (Conelly-Smith et al. 2023)

Kategorie der Indikation:	I
Empfehlungsgrad:	1A

**Literatur**

- Becker LE, Süsal C, Morath C. Kidney transplantation across HLA and ABO antibody barriers. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18:445–454.
- Biesenbach P, Eskandary F, Ay C, Wiegele M, Derfler K, Schaden E, Haslacher H, Oberbauer R, Böhmig GA. Effect of combined treatment with immunoadsorption and membrane filtration on plasma coagulation – results of a randomized controlled crossover study. *J Clin Apher* 2016; 31: 29-37.
- 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. ABO blood type incompatible lung transplantation. *J Thorac Dis* 2023;15:3437-3442.
- Conelly-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 Weerd AE, Betjes MGH. ABO-incompatible kidney transplant outcomes – a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1234-1243.
- de Weerd AE, van Agteren M, Leebeek FW, Ijzermans JM, Weimar W, Betjes MG. ABO-incompatible kidney transplant recipients have a higher bleeding risk after antigen-specific immunoadsorption. *Transpl Int* 2015; 28: 25-33.
- Eskandary F, Wahrmann M, Biesenbach P, et al. ABO antibody and complement depletion by immunoadsorption combined with membrane filtration – a randomized, controlled, cross-over trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:706-714.
- Jadaun SS, Agarwal S, Gupta S, Saigal S. Strategies for ABO 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 ABO incompatible kidney transplantation recipients: a single center experience. *PLoS One* 2016; 11(1): e0146075.
- Langhorst C, Ganner A, Schneider J, et al. Long-term Follow-up of ABO-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 ABO-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 ABO-Incompatible Living Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation* 2016;100:933-942.
- Matuschik I, Lammich K, Schneider J, et al. Non-antigen-specific immunoadsorption is a risk factor for severe postoperative infections and increased mortality in ABO-incompatible kidney transplant recipients. *German Transplant Society. (2022). Abstracts of the 31st Annual Meeting of the German Transplantation Society, Erlangen, Germany, 29 September–1 October 2022. DOI: 10.3389/978-2-88976-968.*
- Morath C, Becker LE, Leo A, et al. ABO-incompatible kidney transplantation enabled by non-antigen-specific immunoadsorption. *Transplantation* 2012;93:827-834.
- Morath C, Zeier M, Döhler B, Opelz G, Süsal C. ABO-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.
- Opelz G, Morath C, Süsal C, Tran T, Zeier M, Döhler B. Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers. *Transplantation* 2015; 99: 400-404.
- 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. Pre-transplant donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies are associated with high risk of delayed graft function after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 672-678.
- 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 Transplantation Society Working Group. *Transplantation* 2020;104:911-922.
- Schwaiger E, Eskandary F, Kozakowski N, Bond G, Kikic Z, Yoo D, Rasoul-Rockenschau 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.
- 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).

- Shim H, Hwang JH, Kang SJ, et al. Comparison of ABO isoagglutinin titres by three different methods: tube haemagglutination, micro-column agglutination and automated immunohematology analyzer based on erythrocyte-magnetized technology. *Vox Sang* 2020;115:233-240.
- Speer C, Kälble F, Pego da Silva, et al. Effectiveness of different immunoabsorption columns for anti-A/B antibody depletion. *Atherosclerosis Suppl* 2019;40:68-72.
- Strüber M, Warnecke G, Hafer C, et al. Intentional ABO-incompatible lung transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:2476-8.
- Tobian AAR, Shirey RS, Montgomery RA, Cai W, Haas M, Ness PM, King KE. ABO antibody titer and risk of antibody mediated rejection in ABO-incompatible renal transplantation. *Am J Transplant* 2010; 1247-1253.
- Tyden G, Kumlien G, Genberg H, et al. ABO-incompatible kidney transplantation and rituximab. *Transplant Proc* 2005;37:3286-3287.
- Wilpert J, Fischer KG, Pisarski P, et al. Long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation based on antigen-specific desensitization. An observational comparative analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3778-3786.
- Zschiedrich Z, Jänigen B, Dimova D, Neumann A, Seidl M, Hils S, Geyer M, Emmerich F, Kirste G, Drognitz O, Hopt UT, Walz G, Huber TB, Pisarski P, Kramer-Zucker A. One hundred ABO-incompatible kidney transplantations between 2004 and 2014: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:663–671.

## Vaskulitis

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

## ANCA-assoziierte Vaskulitiden

### Kurze Beschreibung der Krankheitsbilder

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

besteht eine Assoziation mit dem Nachweis von anti-nukleären zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA), deren direkte pathogenetische Bedeutung in zahlreichen experimentellen Ansätzen gezeigt wurde [Jennette et al. 2013 und 2014].

Die Prävalenz der AAV beträgt in Deutschland im Jahr 2006 ca. 150/Million Einwohner [Herlyn et al. 2014, Watts et al. 2015], in Olmsted county, Minnesota, USA beträgt sie 2015 ca. 420/Mio Einwohner [Berti et al. 2017]. Zur jährlichen Inzidenz findet sich die Angabe von 13–20/Million [Watts et al. 2015], mit Manifestation einer rasch progressiven Glomerulonephritis (RPGN) in 8–9 Fällen/Million [Connelly-Smith et al. 2023]. Für Deutschland wird die Inzidenz der ANCA-assoziierten Glomerulonephritis (GN) mit 5,4 pro Million angegeben, d. h. ca. 450/Jahr insgesamt [Braun et al. 2011]. Die Inzidenz hat in den letzten 30 Jahren zugenommen, stagniert aber seit ca. 2.000 in Europa, d. h. die Zunahme war eher ein Effekt von verbesserter Routine-Diagnostik und längerem Überleben [Watts et al. 2015]. Die Inzidenz steigt mit höherem Lebensalter [Watts et al. 2015]. Die verbesserte Diagnostik mit frühzeitiger Diagnosestellung führt zur Abnahme der schweren Fälle. Gleichzeitig steigt durch verbesserte Therapien die Überlebenschancen der Patienten in den letzten 30 Jahren und damit die Prävalenz der Erkrankungen.

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

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

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



Nierenbeteiligung (rasch progressive 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]. Nachdem eine Remission erreicht wurde, ist die persistierende Hämaturie, nicht aber die Proteinurie [Rhee et al. 2018], sowie ein vorangegangenes renales Rezidiv [Wester Trejo et al. 2019] Prädiktoren renaler Rezidive. Ein Anstieg des ANCA Titers ist nicht besonders sensitiv und spezifisch für ein Rezidiv und im klinischen Alltag nicht gut verwertbar. Allerdings geht ein PR3-ANCA Titer Anstieg in Vollremission nach Rituximabtherapie mit einer hohen HR für ein Rezidiv einher, bei Patienten, die sich initial mit renaler Beteiligung und alveolärer Hämorrhagie präsentierten [Fussner et al. 2016].

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

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

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

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

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

erleiden nachfolgend aufgrund des urämischen Immundefektes seltener Rezidive. Bei der größten Plasmaaustauschstudie bei AAV (PEXIVAS) erfolgt der Plasmaaustausch (7 Behandlungen) mit 60 ml/kg was dem ~ 1,6-fachen des berechneten Plasmavolumens entspricht [Walsh et al. 2013].

Bereits vor Entdeckung der ANCA im Rahmen der pauci-immunen Glomerulonephritis im Jahr 1982 wurde aufgrund von Erfolgen im Rahmen der anti-GBM Erkrankung auf den PA zurückgegriffen. Auf Basis der Entdeckung der pathogenetisch relevanten ANCA ergibt sich auch eine rationale für den systematischen Einsatz dieser Therapieverfahren bei einer Vaskulitis der Nieren- und Lungengefäße. Aufgrund von Erfahrungen bei ANCA-negativen Kleingefäßvaskulitiden, die ca. 5 % der Kleingefäßvaskulitiden ausmachen, ist aber auch von einer Wirksamkeit des PA jenseits der Autoantikörperelimination auszugehen. Der PA führt insbesondere auch zu einem Austausch pathophysiologisch relevanter Komplementkomponenten, von Gerinnungsfaktoren, Immunglobulin-Subklassen, Lymphokinen und Adhäsionsmolekülen [Casian et al. 2011].

Insgesamt 9 randomisierte kontrollierte Studien belegen die Wirksamkeit des PA bei Patienten mit schwerer Nierenbeteiligung, definiert als ein Serumkreatinin über  $500 \mu\text{mol/l}$  bzw. 5,8 mg/dl. Die größte Studie hierzu schloss insgesamt 132 Patienten mit schwerer renaler Beteiligung ein und konnte nach 12 Monaten eine 24%ige Reduktion der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz bei Patienten mit zusätzlichem PA zeigen (MEPEX) [Jayne et al. 2007]. Dieser Benefit war bei einer Nachverfolgung der Patienten über 48 Monate nicht mehr signifikant nachweisbar [Walsh et al. 2013a]. Eine sehr große multizentrische Studie hierzu ist abgeschlossen (PEXIVAS) [Walsh et al. 2013b]. Sie schließt Patienten mit Glomerulonephritis und einer eGFR  $< 50 \text{ ml/min}$  und/oder alveolärer Hämorrhagie ein.

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

### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Wie vorangehend erläutert, gibt es in Deutschland keinen breit etablierten Therapiestandard für den Einsatz der TA bei den AAV. In den nephrologischen Kliniken besteht am ehesten Konsens bzgl. des Einsatzes des PA bei schwerer Nierenbeteiligung. Die aktuellen Leitlinien der KDIGO empfehlen in Summe eindeutig die

Durchführung eines PA bei dialysepflichtigen Patienten oder Patienten mit einem rasch ansteigenden Serum-Kreatinin. Analog wird auch die Durchführung eines PA bei diffus pulmonalen Hämorrhagien vorgeschlagen. 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 findet unter stationären Bedingungen, idealerweise auf einer Intensivstation statt. Die Vergütung von TA-Verfahren (i. d. R. der PA) erfolgt als Zusatzentgelt (siehe Abschnitt Kosten-erstattung).

#### Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)

##### GPA und schwere renale Beteiligung

Kategorie der Indikation:	I
Empfehlungsgrad:	1A

### 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, Gründemann C, Kundt G, Gröne HJ. Epidemiology of glomerulonephritis in Northern Germany. *Int Urol Nephrol* 2011; 43: 1117-1126.

Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, Tryfon S, Fervenza FC, Ytterberg SR, Specks U. Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1467-76.

Casian A and Jayne D. Plasma exchange in the treatment of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and renal limited vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:12-17.

Conelly-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.

Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, Höglund P, Jayne D, Luqmani R, Mahr A, Mukhtyar C, Pusey C, Rasmussen N, Stegeman C, Walsh M, Westman K; European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:488-94.

Furuta S, Jayne DRW. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: recent developments. *Kidney Int* 2013; 84: 244-249.

Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Cartin-Ceba R, Snyder MR, Hoffman GS, Kallenberg CG, Langford CA, Merkel PA, Monach PA, Seo P, Spiera RF, William St Clair E, Tchao NK, Stone JH, Specks U; Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group. Factors Determining the Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1700-10.

Heijl C, Mohammad AJ, Westman K, Höglund P. Long-term patient survival in a Swedish population-based cohort of patients with ANCA-associated vasculitis. *RMD Open* 2017;3:e000435.

Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Keller ER. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitis and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in Northern Germany. *Rheumatology* 2014;53: 882-889.

Hilhorst M, Wilde B, van Paassen P, Winkens B, van Breda Vriesman P, Tervaert JWC. Improved outcome in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis: a 30 year follow-up study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 373-379.

Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaiyer M, Venning MC, Hamilton P, Burst V, Grundmann F, Jadoul M, Szombati I, Tesai V, Segelmark M, Potarca A, Schall TJ, Bekker P, CLEAR STUDY Group. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2756-2767.

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

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

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

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

Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S, et al. Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Positive and ANCA-Negative Patients With Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): Distinct Patient Subsets. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2945-2952.

Rhee RL, Davis JC, Ding L, Fervenza FC, Hoffman GS, Kallenberg CGM, Langford CA, McCune WJ, Monach PA, Seo P, Spiera R, St Clair EW, Specks U, Stone JH, Merkel PA. The utility of urinalysis in determining the risk of renal relapse in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 251-257.

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.

- Schönermarck U. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:25-36.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-232.
- 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, 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 vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: i60-i66.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75: 1583–1594.

## Kryoglobulinämische Vaskulitis

### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Kryoglobuline sind monoklonale und/oder polyklonale Immunglobuline, sowie gemischte Immunglobulin-Isootypen und Komplementkomponenten, welche in kühler Umgebung präzipitieren. Zu den wesentlichen Ursachen ihrer Entstehung gehören lymphoproliferative Erkrankungen (meist monoklonale IgM), Infektionen (HCV, HBV und EBV) oder eine Reihe von Autoimmunerkrankungen (Sjögren, SLE, RA) [Ramos-Casals, et al. 2012, Siami, et al. 2001]. Die unter Einhaltung optimierter Abnahmekautelen und Präanalytik direkt nachweisbaren Kryoglobuline führen zu einer Reihe unterschiedlicher Organmanifestationen, einschließlich der kryoglobulinämischen Vaskulitis. Pathogenetisch spielen dabei sowohl die Präzipitation der Kryoglobuline in der Mikrozirkulation, wie auch die

Immunkomplex-vermittelte Entzündungsreaktion der Blutgefäße eine zentrale Rolle (Dammacco et al. 2013). Aufgrund der häufigen Assoziation einer gemischten Kryoglobulinämie mit der Hepatitis C ist durch die Etablierung neuer Therapieansätze ein Rückgang dieser Krankheitsbilder zu erwarten [Bacon et al. 2011, Poordad 2011]. Diese neuen Behandlungsregime könnten auch zur effizienteren Therapie der Kryoglobulinämie beitragen [Gagnani, et al. 2014]. Während primär die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund steht, besteht bei schweren klinischen Verläufen oder refraktärer, lebensbedrohlicher Erkrankung, wie im Rahmen einer rapid-progressiven Glomerulonephritis, schwerer Beteiligung des zentralen Nervensystems oder Ischämie von Organen die Indikation zur Elimination der Kryoglobuline mittels extrakorporaler Verfahren [Ramos-Casals, et al. 2012]. Da in Anwesenheit großer Kryoglobulinmengen (hoher sogenannter Kryokrit) auch ein Hyperviskositätssyndrom auftreten kann, besteht auch in diesem Fall die Indikation zur extrakorporalen Therapie. Der Kryokrit korreliert häufig mit der Schwere der klinischen Symptome. Für eine verlässliche Elimination der Kryoglobuline kommen derzeit einerseits der PA und andererseits die Kryofiltration in Frage. Diese gelingt beispielsweise durch Anwendung einer Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP) mit einem Plasmafilter geeigneter Porengröße [Nakajima, et al. 2014].

### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Alle Verfahren führen zu einem raschen Abfall des Kryokrit, sind aber als symptomatische Therapie zu werten, da sie nicht zur Therapie der Grunderkrankung beitragen. Die spezifische Therapie sollte daher parallel zur extrakorporalen Elimination der Kryoglobuline begonnen werden. Die Wirksamkeit der Apherese lässt sich am Abfall des Kryokrit messen, sollte aber letztlich nach der Remission der klinischen 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 in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)

#### 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.
- Conelly-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.
- Gragani L, Fabbri A, Triboli E, et al. Triple antiviral therapy in hepatitis C virus infection with or without mixed cryoglobulinaemia: a prospective, controlled pilot study. *Dig Liver Dis* 2014;46:833-837.
- 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. Immuno-adsorption 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 erythematoses

#### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Der systemische Lupus erythematoses (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 frühzeitiger Diagnosestellung führt zur Abnahme der schweren Fälle und damit der potentiellen Kandidaten zur Apherese. Der Befund einer Lupus-Nephritis erhöht die Mortalität um den Faktor 3.2; die kumulative 10-Jahres Inzidenz von Dialysepflichtigkeit und Tod beträgt 10,1% vs 5,9% ohne Lupus-Nephritis (Anders et al. 2016). Mit den aktuellen Therapiestrategien beträgt das Risiko der Dialysepflichtigkeit bei Lupus-Nephritis nach 5, 10 und 15 Jahren 11%, 17% bzw. 22% [Hoover et al. 2016].

Zur Prävalenz des SLE finden sich für Deutschland Angaben von 36,7/100 000 (d. h. ca. 30.000 Patienten in Deutschland), im Kindesalter ist die Prävalenz des SLE wahrscheinlich um eine Zehnerpotenz geringer [Kuhn et al. 2015]. Frauen sind im Verhältnis 4:1 häufiger betroffen als Männer. 1%, also für Deutschland ca. 300 Patienten, könnte eine Näherung für die Patienten sein, die medikamentös unbefriedigend behandelt sind. Angaben für die USA liegen zwischen 20–120/100.000 [Aringer 2016]. Zahlen zur Inzidenz aus den USA liegen bei 1,5–7.6/100.000. Zur jährlichen Inzidenz der Lupus-Nephritis in Deutschland findet sich eine Angabe von 2,9/Million, d. h. ca. 250 Patienten/Jahr [Braun et al. 2011]. In den USA wird das Auftreten von Dialysepflichtigkeit infolge einer Lupus-Nephritis bei Weißen mit 2,5/Million/Jahr angegeben [KDIGO 2012]. Die Mortalität ist in den letzten 50 Jahren dramatisch zurückgegangen und wird bei Erreichen einer Remission aktuell mit 5% nach 5 Jahren und 8% nach 10 Jahren angegeben [Kuhn et al. 2015]. Das Erreichen einer kompletten Remission (Crea unter 1,4 mg/dl; keine Proteinurie) ist prognostisch besonders günstig.

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

### Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)

#### 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 erythematoses. *Internist* 2016; 57: 1052–1059.
- Braun N, Erley C, Klein R, Kötter I, Saal J, Risler T. Immuno-adsorption 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, Gründemann C, Kundt G, Gröne HJ. Epidemiology of glomerulonephritis in Northern Germany. *Int Urol Nephrol* 2011; 43: 1117–1126.
- Conelly-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. Immuno-adsorption 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 erythematoses. *Dt Ärzteblatt* 2015; 112: 423–432.

Stummvoll G, Aringer A, Handisurya A, Derfler K. Immuno-adsorption in autoimmune diseases affecting the Kidney. *Semin Nephrol* 2017; 37: 478-487.

Stummvoll GH, Aringer M, Smolen JS, et al. IgG immuno-adsorption 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 immuno-adsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27;618-626.

Wilhelmus S, Bajema IM, Bertias 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 Rezidivrate nach Nierentransplantation für die idiopathische FSGS wird mit etwa 30–50% angegeben, deutlich häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen.

Die FSGS ist, ebenso wie idiopathische Formen des NS, in 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, Büsselmeier 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 in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)

##### 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. Immuno-adsorption 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, Gründemann C, Kundt G, Gröne HJ. Epidemiology of glomerulonephritis in Northern Germany. *Int Urol Nephrol* 2011; 43: 1117-1126.
- Büsselmeier E, Passauer J, Franz T, Gross P. Tryptophan immuno-adsorption strongly reduces proteinuria in recur-

rent 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. Conelly-Smith L, Alquist CR, Aquina 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, Glasscock RJ, Fervenza FC. Differentiating primary, genetic, and secondary FSGS in adults: a clinicopathologic approach. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 759-774.

Fencel F, Vondrak K, Osik TR, Zieg J, Chadimova M, Hacek J, Dusek J, SEEMAN T. Recurrence of nephrotic proteinuria in children with focal segmental glomerulosclerosis: early treatment with plasmapheresis and 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 immunoadsorption. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 965–969.

Haas M, Godfrin Y, Oberbauer R, Yilmaz N, Borchardt K, Rgele H, Druml W, Derfler K, Mayer G. Plasma immunoadsorption treatment in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. *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, Vlachopoulos G, Georgalis A, Liapis G, Skalioti C, Zavos G, Boletis JN. 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 in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Connelly-Smith et al. 2023)

##### 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 mehr als 250.000 Betroffene in Deutschland, zwei Drittel davon sind Frauen [Hemmer 2021]. 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 [Thompson et al. 2018].

#### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Die Therapie der MS wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in einem Stufenschema zusammengefasst [Hemmer 2021; 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, bewertet und es werden Handlungsempfehlungen für die klinische Praxis gegeben. Zur Behandlung der MS stehen verlaufsmodifizierende und immun-supprimierende 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)-Puls-therapie (0,5 bis 1 g Methylprednisolon an drei bis fünf Tagen), möglichst unter stationären Bedingungen. Bleiben die Symptome des Schubes nach GKS-Puls-therapie funktionell beeinträchtigend, ist die Eskalation mit Plasmaaustausch (Synonym Plasmapherese)



oder Immunadsorption empfohlen, 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 [Hemmer 2021]. Aktuelle Studien sprechen jedoch für eine Überlegenheit der Aphereseverfahren gegenüber einer zweiten Steroidpulstherapie [Pfeuffer et al. 2019, 2022]. Eine effiziente Schubtherapie kann einen positiven Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf der MS haben [Novotna et al. 2015].

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

Das Immunsystem spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der MS. Die humorale Immunantwort mit antikörpervermittelter Demyelinisierung, Axonschädigung und Aktivierung von Komplement wird als ein entscheidender Faktor der Immunpathogenese bei MS angesehen [Haase, Linker 2021]. Membranproteine auf Gliazellen, der Myelinscheide und den Ranvier'schen Schnürringen sind mögliche Antigene (z. B. MOG, Neurofascin, Contactin, KIR4.1) [Hemmer et al. 2015]. 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 Plasmaaustausch oder Immunadsorption 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 sowie die Freisetzung leukozytenaktivierender Zytokine [Klingel et al. 2013, Boedecker et al. 2022, Pfeuffer et al. 2022].

### Indikation für die TA

Bei steroidrefraktären Schüben der MS sind der Plasmaaustausch und die Immunadsorption als Eskalationstherapie indiziert [Hemmer 2021, 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]. In

der bislang größten Studie mit 147 Patienten wurde in 98,9 Prozent eine gute Verträglichkeit der Immunadsorption dokumentiert [Schimrigk et al. 2016]. Bei der Immunadsorption wird das Blutplasma über einen Adsorber geleitet, von Immunglobulinen und Immunkomplexen befreit und reinfundiert. Im Gegensatz dazu werden beim Plasmaaustausch wichtige Proteine, wie z. B. Gerinnungsfaktoren und Hormone, mit dem Plasma verworfen und in der Regel durch eine Humanalbuminlösung, seltener durch Frischplasma, substituiert. Es kommt zu einer vorübergehenden Depletion von Gerinnungsfaktoren [Koessler et al. 2015]. Auch bestimmte Medikamentenspiegel können, abhängig von der Proteinbindungsaffinität und dem intravasculären Verteilungsvolumen des jeweiligen Wirkstoffs, durch den Plasmaaustausch stark beeinflusst werden [Cheng et al., 2017]. 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. 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 [Klinge et al. 2020].

Die mit der Substitutionslösung verbundenen Risiken einer allergischen Reaktion sowie einer Erregerübertragung entfallen [Köhler et al. 2019, Hoffmann et al. 2022]. Im direkten Vergleich erwies sich die Immunadsorption bei autoimmun vermittelten neurologischen Erkrankungen als signifikant nebenwirkungsärmer und besser verträglich [Köhler et al. 2011, Schneider-Gold et al. 2016, Klinge 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 Therapie-schemata

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 2021]. 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 (ZE2024-13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Adsorber (OPS 8-821.44) und Behandlungen mit regenerierbaren Adsorbersystemen unterschieden (OPS 8-821.41, .42, .43) [Fallpauschalenkatalog InEK 2024].

#### Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Connelly-Smith et al. 2023)

Kategorie der Indikation:	II
Empfehlungsgrad:	1B

### Spezielsituation: 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 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 [Park-Wyllie et al. 2000; Gur et al. 2004]. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft und in der Stillphase wird der Einsatz von GKS weniger kritisch gesehen, steroidrefraktäre Verläufe kommen jedoch vor.

Die Indikation für eine therapeutische Apherese, insbesondere für die Immunadsorption, ist auch in der Schwangerschaft gegeben bei einer Kontraindikation für Steroide (insbesondere im ersten Trimenon), bei steroidrefraktären Schüben oder optional als

Erstlinientherapie bei schweren MS-Schüben [Hemmer 2021, 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.

### Spezielsituation: Therapie der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie 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-assoziiierter PML unverzichtbar.

## Literatur

- Boedecker SC, Luessi F, Engel S, et al. Immunoabsorption and plasma exchange – Efficient treatment options for neurological autoimmune diseases. *J Clin Apher* 2022; 37: 70-81.
- 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.
- 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.
- Dorst J, Fangerau T, Taranu D et al. Safety and efficacy of immunoabsorption 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.
- Fallpauschalenkatalog 2024 InEK Institut für das Entgelt-system im Krankenhaus: <https://www.g-drg.de/ein-spaltig/ag-drg-system-2024/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20242> (Stand 20.11.2023)
- Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004; 18(1):93-101.
- Haase S, Linker R. Inflammation in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14:1-16
- Heigl F, Hettich R, Arendt et al. Immunoabsorption 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 et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitisoptica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen 2021. <https://www.dgn.org/leitlinien>. Zugegriffen 18.04.2023
- Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune response in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2015; 14:406-419
- Hoffmann F, Köhler W, Kleiter I. Position der therapeutischen Apherese in der Leitlinie zur Diagnose und Therapie der multiplen 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 immunoabsorption during pregnancy and breastfeeding in patients with acute relapse of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11:1-12.
- Keegan M, König 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.
- Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Neurologic diseases of the central nervous system with pathophysiologically relevant autoantibodies – perspectives for immunoabsorption. *Atheroscler Suppl* 2013; 14:161-165.
- Klinge 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 immunoabsorption with the immusorba TR-350 on coagulation compared to plasma exchange. *Vox Sanguinis* 2015; 108:46-21.
- Kurtzke JF Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444-1452.
- 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.
- Köhler W, Bucka C & Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoabsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apher* 2011; 26:347-355.
- 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. Immunoabsorption or plasma exchange in steroid-refractory multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Clin Apher* 2019; 34:381-391.
- Novotna M, Solán M, Zeid N et al. Poorly relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 85(8):722-729
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62(6):385-392.
- 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. Immunoabsorption 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 immunoabsorption – 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.
- Thompson A J, Banwell B L, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018. 17(2):162-173.
- Trebst C, Jarius, S, Berthele A et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014; 261-16.
- 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 multifocal 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 seltene, schubförmige Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems. Das klinische Bild ist durch Optikusneuritiden und Myelitiden gekennzeichnet. Schübe zeichnen sich bei NMOSD häufig durch eine schlechte bzw. fehlende Rückbildungstendenz aus, die rasch in eine höhergradige Behinderung münden [Trebst et al. 2014]. Die NMOSD ist mit einer Prävalenz von 1–4/100.000 in Europa eine seltene Erkrankung, die überwiegend Frauen betrifft. [Jarius et al. 2020]. Historisch wurde die Neuromyelitis optica lange Zeit als Subtyp der Multiplen Sklerose (MS) klassifiziert. Die Entdeckung spezifischer Autoantikörper (Aquaporin-4-Antikörper) im Serum betroffener Patienten erlaubt eine klare Abgrenzung zur MS. Die Autoantikörper gelten als pathogen. 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 [Jarius et al. 2018]. Die Diagnosestellung der NMOSD erfolgt anhand der zuletzt 2015 revidierten Wingerchuk-Kriterien [Wingershuk et al. 2015].

### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Die Therapie der NMOSD wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zusammengefasst [Hemmer 2021; 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 2021]. 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 heute verschiedene monoklonale Antikörper, darunter Eculizumab (monoklonaler Antikörper gegen die Komplementkomponente C5), Satralizumab (monoklonaler Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor) und Inebilizumab (monoklonaler Antikörper gegen CD19 von B-Zellen) zur Verfügung [Hemmer 2021; Wingershuk et al. 2022].

### Rationale für den Einsatz der TA

Bei der NMOSD handelt es sich um eine autoimmunvermittelte Erkrankung. Die spezifische Elimination pathogener Aquaporin-4-Antikörper bzw. IgG Antikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoproteine (MOG) im Serum 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 [Trebst et al. 2014; 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. Beide Aphereseverfahren kommen optional auch als Ersttherapie oder in Kombination mit der laufenden Steroidgabe in Betracht, insbesondere bei anamnestic gutem Ansprechen sowie bei Myelitis. Die Wirksamkeit der Aphereseverfahren bei NMOSD-Schüben wurde in zahlreichen retrospektiven Studien gezeigt [Hemmer 2021; Connelly-Smith et al. 2023; Köhler et al. 2019; Hoffmann et al. 2018; Liu et al. 2022]. 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 2021, 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 2021, Hoffmann et al. 2022].

Retrospektive Analysen zeigten eine Stabilisierung schwerer, therapierefraktärer NMOSD-Verläufe mit regelmäßigem Plasmaaustausch bzw. Immunadsorption als Langzeittherapie [Hemmer 2021; 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 Disability Status Scale) verwendet [Kurzke 1983]. Bei Patienten mit einer Optikusneuritis als Schubsymptom wird die Veränderung des Visus als Wirksamkeitskriterium herangezogen.

### Eingesetzte Verfahren der Therapeutischen Apherese und Therapieschema

Sowohl der Plasmaaustausch als auch die Immunadsorption sind bei Schüben der NMOSD wirksam [Kleiter 2018]. Zur Behandlung eines schweren NMOSD-Schubes werden in der Regel 5 bis 7 Plasmaaustausch bzw. Immunadsorptionsbehandlungen innerhalb von 14 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 Adsorbentien werden pro Therapie in der Regel 2 bis 2,5 Liter Plasma behandelt, mit regenerierbaren Adsorbentien das bis zu 2,5-fache Patientenplasmavolumen. Beim Plasmaaustausch wird in der Regel das 1 bis 1,5-fache Patientenplasmavolumen pro Therapie ausgetauscht. 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. Die damit verbundenen Risiken einer allergischen Reaktion sowie einer Erregerübertragung entfallen [Köhler et al. 2019]. Eine Immunadsorptionsbehandlung kann auch während der Schwangerschaft und Stillzeit ohne Gefahr für Mutter und Kind durchgeführt werden [Hoffmann et al., 2018]. Der Gefäßzugang erfolgt bevorzugt über periphere Venen oder alternativ über zentralvenöse Katheter. Die Antikoagulation kann mit Heparin oder Citrat erfolgen.

Ohne eigene Evidenzbewertung wird an dieser Stelle eine Ausführung zu den bereits oben erwähnten seltenen MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen ergänzt. Die MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen zeigen Überlappungen mit dem klinischen und radiologischen Bild

der Aquaporin-4-Antikörper positiven NMOSD, werden jedoch als eigenständige Krankheitsentität gesehen [Jarius et al. 2018; Hemmer 2021]. Für die Behandlung der MOG-IgG-assoziierten Erkrankung liegen allerdings noch keine kontrollierten klinische Studien vor. In den aktuellen neurologischen Leitlinien wird bei akuten Schüben im Erwachsenenalter eine Steroid-Puls-therapie empfohlen, in steroidrefraktären Fällen können der Plasmaaustausch oder die Immunadsorption erwogen werden [Hemmer 2021]. Für eine Rezidivprophylaxe werden bei nachgewiesenen MOG-IgG-Antikörpern im Serum intravenöse Immunglobuline oder Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Rituximab) empfohlen [Hemmer 2021].

### 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 (ZE2024-13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Adsorber (OPS 8-821.44) und Behandlungen mit regenerierbaren Adsorbentensystemen unterschieden (OPS 8-821.41, .42, .43) [Fallpauschalenkatalog InEK 2024].

### Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)

**NMOSD-Schub** (Empfehlung als First-line Therapie unter oben genannten Voraussetzungen, sowie klare Akzeptanz als Second-line Therapie)

Kategorie der Indikation:	I
Empfehlungsgrad:	1C

#### Langzeittherapie

Kategorie der Indikation:	II
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, Aquilino 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.

- Fallpauschalenkatalog 2024 InEK Institut für das Entgelt-system im Krankenhaus: <https://www.g-drg.de/ein-spaltig/ag-drg-system-2024/fallpauschalen-katalog/fall-pauschalen-katalog-20242> (Stand 20.11.2023)
- Heigl F, Hettich R, Fassbender C et al. Immunoabsorption as maintenance therapy for refractory neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ther Adv Neurol Disord* 2023; 16:1-12
- Hemmer B et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitisoptica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen 2021. <https://www.dgn.org/leitlinien>. Zugegriffen 18.04.2023
- Hoffmann F Köhler, W, Kleiter I. Position der therapeutischen Apherese in der Leitlinie zur Diagnose und Therapie der multiplen 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 immuno-adsorption during pregnancy and breastfeeding in patients with acute relapse of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11:1-12.
- Jarius S, Paul F, Aktas O et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation* 2018; 15:134
- Jarius S, Paul F, Weinshenker B et al. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6:85
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Apheresis therapies for NMO attacks: a retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5:e504. doi:10.1212/NXI.0000000000000504.
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelitis optica: evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol* 2016; 79(2):206-216.
- Kurtzke JF Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444-1452.
- 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.
- Liu et al. A prospective study on tryptophan immuno-adsorption in AQP4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Clin Apher* 2022;1-8
- Trebst C, Jarius S, Berthele A et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014; 261:1-16.
- 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.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85:177-189.
- Wingershuk DM, Zhang I, Kielhorn A et al. Network meta-analysis of Food and Drug Administration-approved treatment options for adults with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Ther* 2022;11:123-135.

## Autoimmunenenzephalitis

### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Unter dem Begriff Autoimmunenenzephalitis wird eine heterogene Gruppe antikörperassoziiierter, nicht eregerbedingter, entzündlicher Erkrankungen der grauen Substanz zusammengefasst. Die Entdeckung von Autoantikörpern gegen Nerven- oder Gliazellen hat in den letzten 15 Jahren zu einem Paradigmenwechsel in der Diagnose und Behandlung von Autoimmunenenzephalitiden geführt. Häufigkeit, klinisches Bild und Outcome hängen stark von den spezifisch auslösenden Autoantikörpern ab. Die Ätiologie kann paraneoplastisch (als limbische Enzephalitis), idiopathisch oder para-/postinfektiös bzw. -vakzinal sein. Die kumulative Inzidenz der verschiedenen Autoimmunenenzephalitiden wird mit 8–15 pro 1 Million Einwohner angenommen [Brämer et al. 2023]. Therapeutisch bedeutsam ist die Unterscheidung in Autoimmunenenzephalitiden 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 [Heine et al. 2023]. 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 [Leypoldt et al. 2015].

Die vielgestaltigen, trotzdem charakteristischen klinischen Symptome bei einer Autoimmunenenzephalitis treten oft subakut auf und beinhalten Veränderungen des Bewusstseins, rasch verlaufende Gedächtnisdefizite, psychotische Symptome, Myoklonien, epileptische Anfälle und Schlafstörungen. Bis zu 70 % der Patienten werden intensivpflichtig [Titulaer et al. 2013; 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]. Unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ist eine S2k-Leitlinie Autoimmune Enzephalitiden für Dezember 2023 angekündigt [<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-139>].

Bei Verdacht auf eine autoimmune Enzephalitis sollte im Liquor und Serum auf spezifische Autoantikörper getestet werden. Schon vor Eintreffen des Antikörperbefundes sollte rasch mit einer Immuntherapie begonnen werden. Ein früher Behandlungsbeginn korreliert mit einer besseren Prognose [Rössling, Prüss 2020a,b]. Als multimodale First-Line-Therapie wird eine Kombination aus hochdosierten Steroiden mit mindestens einer weiteren Immuntherapie empfohlen, wozu der Plasmaaustausch und die Immunadsorption sowie die intravenösen Immunglobuline gehören [Köhler et al. 2019; Heine, Prüss 2020b]. Die Immunadsorption wird als eine oft wirksamere und/oder verträglichere Alternative zum Plasmaaustausch angesehen. Bei Nichtansprechen sowie bei protrahiertem Verlauf kommen als Second-Line Therapeutika Rituximab und Cyclophosphamid in Betracht [Köhler et al. 2019; Heine, Prüss 2020a].

## Rationale für den Einsatz der TA

Gegen neuronale Oberflächenstrukturen gerichtete Autoantikörper tragen direkt zur Krankheitsentwicklung einer Autoimmunenzephalitis bei. Pathophysiologisch spielen dabei unterschiedliche Mechanismen, z. B. 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, zunächst ohne dass die Nervenzellen zugrunde gehen [Leypoldt et al. 2015]. In der frühen Phase der Erkrankung sind die Symptome potentiell reversibel. Autoantikörper mittels Plasmaaustausch oder selektiv mit Immunadsorption rasch zu entfernen stellt einen pathophysiologisch plausiblen Therapieansatz dar. Durch die Immunadsorption wird die Autoantikörper- und Immunkomplekonzentration im Intravasalraum unmittelbar reduziert, es folgt eine gepulste Induktion der Antikörperumverteilung aus dem Extravasalraum mit nachfolgenden immunmodulatorischen Veränderungen [Klingel et al. 2013]. Die Antikörperumverteilung wurde bei Patienten mit Autoimmunenzephalitis eindrücklich bestätigt. Nach

Immunadsorption war die Konzentration der spezifischen Autoantikörper nicht nur im Serum, sondern auch im Liquor signifikant reduziert [Dogan Onugoren et al. 2016; Zhang et al. 2021].

## Indikation für die TA

Der Plasmaaustausch und die Immunadsorption sind als First-Line Immuntherapien bei Autoimmunenzephalitis im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes indiziert [Köhler et al. 2019; Rössling, Prüss 2020a,b]. Die Effektivität des Plasmaaustausches bei Enzephalitis wurde in zahlreichen Einzelfallberichten und z. T. kontrollierten Fallserien bei Erwachsenen und Kindern beschrieben [Fassbender et al. 2017; Rössling, Prüss 2020a; Nunez-Enamorado et al. 2012; Zhang et al. 2023]. Meist wurde der Plasmaaustausch im Rahmen einer kombinierten Immuntherapie mit Hochdosiscortison eingesetzt. Ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Einsatz des Plasmaaustausches und dem klinischen Ansprechen, sowie die Verbesserung steroidrefraktärer Verläufe nach wenigen therapeutischen Sitzungen sprechen für die Effektivität der Apherese. In einer Vergleichsuntersuchung hatte die Gruppe mit einer kombinierten Therapie aus Plasmaaustausch und Hochdosiscortison ein besseres Outcome als die Gruppe, die nur mit Hochdosiscortison behandelt wurde [DeSena et al. 2015].

Ergebnisse aus Fallsammlungen zum erfolgreichen Einsatz der Immunadsorption sprechen für eine mindestens gleichwertige Wirksamkeit bei Patienten mit Autoimmunenzephalitis [Fassbender et al. 2017]. 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 % 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 Therapie-schemata

Zur Behandlung einer schweren Autoimmunenzephalitis werden in der Regel 5 bis 10 Immunadsorptionen bzw. Plasmaaustauschbehandlungen innerhalb von 14 Tagen durchgeführt [Köhler et al. 2019]. Beim Plasmaaustausch wird jeweils das 1 bis 1,5 fache Patientenplasmavolumen ausgetauscht. Wichtige Plasmaproteine, wie z. B. Gerinnungsfaktoren und Hormone, werden verworfen und in der Regel durch eine Humanalbuminlösung, seltener durch Frischplasma, substituiert. Die Immunadsorption erwies sich im Vergleich als signifikant nebenwirkungsärmer und hat entscheidende Vorteile in der Schwangerschaft und bei kreislaufinstabilen Patienten [Köhler et al. 2019]. Bei der Tryptophan-Immunadsorption mit nicht regenerierbaren Adsorbentien werden pro Therapie in der Regel 2 bis 2,5 Liter Plasma behandelt, mit regenerierbaren Adsorbentien das bis zu 2,5-fache Patientenplasmavolumen. Prinzipiell ist der peripherenöse 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 (ZE2024-13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Adsorbent (OPS 8-821.44) und Behandlungen mit regenerierbaren Adsorbentensystemen unterschieden (OPS 8-821.41, .42, .43) [Fallpauschalenkatalog InEK 2024].

#### Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Connelly-Smith et al. 2023)

Kategorie der Indikation:	I
Empfehlungsgrad:	1B

### Literatur

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.
- Fallpauschalenkatalog 2024 InEK Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus: <https://www.g-drg.de/ein-spaltig/ag-drg-system-2024/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20242> (Stand 20.11.2023)
- Fassbender C, Klingel R, Köhler W. Immunoadsorption for autoimmune encephalitis. *Ather Suppl* 2017; 30:257-263
- Heine J, Duchow A, Rust R et al. Autoimmunenzephalitis – ein Update. *Der Nervenarzt* 2023; 94:525-537.
- Heine J, Lam-Thanh Ly, Lieker I, Slowinski T, Finke C, Prüss H, Harms L. Immunoadsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study. *J Neurol* 2016; 263(12):2395-2402.
- 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; DOI 10.1007/s42451-018-0051-1
- Köhler W, Ehrlich S, Dohmen C et al. Tryptophan immunoadsorption for the treatment of autoimmune encephalitis. *Eur J Neurol* 2015; 22:203-206.
- Leyboldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1338 (2015) 94-114
- Modifizierte Rankin Skala: <http://www.mdcalc.com/modified-rankin-scale-neurologic-disability/> (Zugriff 20.06.2023).
- Nunez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Belad-Hofheinz S et al. Fast and spectacular clinical response to plasma-pheresis in a paediatric case of anti-NMDA encephalitis. *Rev Neurol* 2012; 54(7):420-424.
- 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 encephalitis. *Neurological Research and Practice* 2020; <https://doi.org/10.1186/s42466-019-0048-7> (b)
- Titulaer M, McCracken L, Gabilondo I et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12:157-165.
- 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.



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

## Myasthenia gravis und Lambert Eaton Myasthenie Syndrom

### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Die Myasthenia gravis (MG) und das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) sind neurologische Autoimmunerkrankungen, die durch eine Störung der Signalübertragung zwischen Nerv und Muskel gekennzeichnet sind und zu einer unterschiedlich schweren belastungsabhängigen Muskelschwäche führen. Die autoimmunbedingten 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 Inzidenz von 1–3/100.000 und 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. Die myasthenische 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. 2022]. 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 Krankheits schwere und Verlauf, Begleiterkrankungen und individueller Verträglichkeit soll allen Patienten, neben einer symptomatischen Basistherapie mit Acetylcholinesterase-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, Cyclosporin A, Tacrolimus oder Methotrexat verwendet werden. Bei bereits initial hoher Krankheitsaktivität oder Krankheits schwere bzw. Therapierefraktärität kommen zusätzlich oder alternativ Komplementinhibitoren (Eculizumab, Ravulizumab), FcRn-Modulatoren (Efgartigimod) oder CD20-Antikörper (z. B. Rituximab) zum Einsatz. Die therapeutische Apherese kann in dieser Situation zur Zweitlinientherapie eingesetzt werden.

Jeder MG-Patient soll auf das Vorhandensein eines Thymoms hin 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. 2022]. 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. 2022, Schneider-Gold 2023; Dahhan, Behnke 2020; Klehmet et al. 2014; Wagner et al. 2008]. 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 immun-suppressiv mit oralen Glukokortikosteroiden, Azathioprin o. a. [Wiendl et al. 2022]. 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. 2022; 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. 2023]. 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]. 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].

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. 2022].

Durch die Immunadsorption wird die Autoantikörper- und Immunkonzentration 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; 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. 2022; Connelly-Smith et al. 2023]. Die Immunadsorption wird heute vielfach anstelle des klassischen Plasmaaustauschs durchgeführt und bei der Myasthenie als gleich wirksam betrachtet [Köhler et al. 2011]. In einer Fallserie von 72 Patienten wurde der Einsatz des Plasmaaustauschs, 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].

### 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. 2022; Connelly-Smith et al. 2023; Schneider-Gold 2023]. 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. 2022].

### Eingesetzte Verfahren der TA und Therapie-schemata

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 [Koessler et al.

2015]. Multimorbide Patienten, insbesondere mit Herz-erkrankungen, 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 Adsorbentien werden pro Therapie in der Regel 2 bis 2,5 Liter Plasma behandelt, mit regenerierbaren Adsorbentien 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. 2022].

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 (ZE2024-13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Adsorbentien (OPS 8-821.44) und Behandlungen mit regenerierbaren Adsorbentien unterschieden (OPS 8-821.41, .42, .43) [Fallpauschalenkatalog InEK 2024]. 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 [Fassbender 2013].

### Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Connelly-Smith et al. 2023)

#### Myasthene Krise

Kategorie der Indikation:	I
Empfehlungsgrad:	1B

#### Langzeittherapie

Kategorie der Indikation:	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, Aquilino 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
- Fallpauschalenkatalog 2024 InEK Institut für das Entgeltssystem im Krankenhaus: <https://www.g-drg.de/ein-spaltig/ag-drg-system-2024/fallpauschalen-katalog/fall-pauschalen-katalog-20242> (Stand 20.11.2023)
- Fassbender C, Heibges A. Therapeutische Apherese. Kostenerstattung in Deutschland. *Dialyse Aktuell* 2013; 17:531-534
- 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-analysis of comparative evidence. *Front Neurol* 2021; 12:662856; doi: 10.3389/fneur.2021.662856
- Klehmet J, Ohlraun S, Meisel A. Myasthenia gravis und Schwangerschaft. *Akt Neurol* 2014; 41:447-453
- Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Neurologic diseases of the central nervous system with pathophysiologically relevant autoantibodies – perspectives for immunoadsorption. *Atheroscler Suppl* 2013; 14:161-165.
- Koessler J, Kobsar A, Kuhn S et al. The effect of immunoadsorption with the immusorba TR-350 on coagulation compared to plasma exchange. *Vox Sanguinis* 2015; 108:46-21
- 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
- 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.

- Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: a multicenter analysis of 250 cases. *Neurology* 2020; 94:e299-e313
- Pfeuffer S, Rolfes L, Wirth T et al. Immunoabsorption versus doubledose methylprednisolone in refractory multiple sclerosis relapses. *J Neuroinflammation*. 2022;19:220.
- Schneider-Gold C, Krenzer M, Klinker E et al. Immunoabsorption 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. *DGN Neurologie* 2023; 6(1):52-62
- Wagner S, Janzen RW, Mohs C et al. Langzeitbehandlung der therapierefraktären Myasthenia gravis mittels Immunoabsorption. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133:2377-2382
- Wiendl H, Meisel A et al. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 12.06.2023)
- Yasuda M, Uzakawa A, Ozawa Y et al. Immunoabsorption apheresis versus intravenous immunoglobulin therapy for exacerbation of myasthenia gravis. *Scand j Immunol* 2021; 00e13122; <https://doi.org/10.1111/sji.13122>.

## 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) 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]. 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]. 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 werden für die First-Line Standardtherapie der akuten CIDP Plasmaaustausch, hochdosierte intravenöse Immunglobuline (IVIg) und Glukokortikosteroide als gleichwertig angesehen [Sommer et al. 2018]. Für die Immunoabsorption wird eine ähnliche Wirksamkeit angenommen, bei wahrscheinlich weniger Komplikationen [Köhler et al. 2019; Lieker et al. 2017; Fisse et al. 2020]. 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 (Glukokortikosteroide, IVIg, Plasmaaustausch oder Immunoabsorption) 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; 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 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].

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]. 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 [Liekert 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]. Bei akut schwerem Krankheitsverlauf ist eine schnelle, effektive therapeutische Intervention notwendig. Die Wirkung der therapeutischen Apherese erfolgt direkt und rasch über die gezielte Entfernung der Autoantikörper, die gepulste Induktion der Antikörperumverteilung und eine nachfolgende Immunmodulation, darunter eine Modulation der B-Zellfunktion und die Reduktion von B-Zellsubtypen [Klingel et al. 2013, Boedecker et al. 2022, Pfeuffer et al. 2022]. Ziel ist eine frühe und effektive Behandlung der CIDP, um die sekundär auftretende axonale Degeneration zu minimieren oder zu verhindern, die mit irreversiblen Nervenschädigungen einhergeht.

### 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]. 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; Iose et al. 2010;]. 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 Bein-funktionen erfasst wird [Hughes 2008].

### Eingesetzte Verfahren der TA und Therapie-schema

Zur Behandlung der akuten CIDP werden 5 Plasmaaustausch-Behandlungen innerhalb von 2 Wochen, bzw. 10 Plasmaaustausch-Behandlungen in 4 Wochen durchgeführt [Sommer et al. 2018]. 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 6 Wochen [Galldiks et al. 2011; Dorst et al., 2018]. Der Gefäßzugang kann über periphere Venen realisiert werden. Im intensivmedizinischen Bereich wird häufig ein zentralvenöser Katheter benutzt. Die Antikoagulation kann mit Heparin oder Citrat erfolgen.

### Erstattungssituation in Deutschland

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 (ZE2024-13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Adsorber (OPS 8-821.44) und Behandlungen mit regenerierbaren Adsorbersystemen unterschieden (OPS 8-821.41, .42, .43) [Fallpauschalenkatalog InEK 2024]. Wenn während einer stationären Behandlung an einem Tag zwei Einmaladsorber sequentiell im extrakorporalen Kreislauf eingesetzt werden, kann der OPS-8-821.0 zweimal angegeben werden [MDK 2017]. In seltenen, therapierefraktären Fällen kann eine chronische ambulante Therapie mit Immunadsorption notwendig werden. Die Kostenerstattung muss dann in Form eines individuellen Antrages bei der Krankenkasse des Patienten beantragt werden [Fassbender 2013].

#### Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Connelly-Smith et al. 2023)

Kategorie der Indikation:	I
Empfehlungsgrad:	1B

### Literatur

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

- Connelly-Smith L, Alquist CR, Aquino 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. Immunoabsorption 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 immunoabsorption in refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: 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
- Fallpauschalenkatalog 2024 InEK Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus: <https://www.g-drg.de/ein-spaltig/ag-drg-system-2024/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20242> (Stand 20.11.2023)
- Fassbender C, Heibges A. Therapeutische Apherese. Kostenerstattung in Deutschland. *Dialyse Aktuell* 2013; 17:531-534.
- 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.
- Fisse AL, Motte J, Grüter T et al. Versorgungssituation von CIDP-Patienten in neun deutschen Zentren des Neuritis Netzes. *Der Nervenarzt* 2023; 94:320-326.
- Galldiks N, Burghaus L, Dohmen C et al. Immunoabsorption 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.
- Isose S, Mori M, Misawa S et al. Long-term regular plasma-pheresis 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 immunoabsorption. *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 immunoabsorption with therapeutic plasma exchange for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Clin Apher* 2017; 32:486-493.

- 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.
- Pfeuffer S, Rolfes L, Wirth T, et al. Immunoadsorption versus double-dose methylprednisolone in refractory multiple sclerosis relapses. *J Neuroinflammation*. 2022;19:220.
- Shastri A, Aiyar 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](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 15.06.2023).
- 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.

## Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist ein akut auftretendes autoimmunvermitteltes neurologisches Krankheitsbild und potentiell lebensbedrohlich. Typischerweise entwickeln die Patienten symmetrisch aufsteigende Lähmungserscheinungen. Innerhalb weniger Tage kann es zu massiven motorischen Ausfällen bis hin zur Atemlähmung kommen. Die Symptomatik erreicht meist nach maximal vier Wochen ein Plateau und kann Tage bis Wochen bestehen bleiben. Je nach Ausprägung des Krankheitsprozesses kommt es danach zu einer vollständigen Rückbildung der Symptome oder aber zu einem mehr oder minder ausgeprägten Residualsyndrom. Die schwere generalisierte Manifestation des GBS tritt in 20 bis 30 % der Fälle auf. Mit einer Inzidenz von 0,8–1,9/100.000 gehört das GBS zu den seltenen Erkrankungen [Kieseier et al. 2018]. Die genaue Ursache für das Entstehen des GBS ist noch unklar. Mit dem Auftreten des GBS sind häufig vorausgehende bakterielle und virale Infektionen assoziiert, z. B. mit *Campylobacter jejuni*, Zytomegalie Virus, Epstein-Barr Virus, Varizella-Zoster Virus oder *Mycoplasma pneumoniae* [Kieseier et al, 2018]. GBS wurde ebenfalls im Zusammenhang mit COVID-19-Infektionen sowie Impfungen beschrieben [Malekpour et al. 2023]. Unter Berücksichtigung von pathophysiologischen und

topographischen Aspekten wird das GBS in mehrere Varianten eingeteilt. Die vorherrschende Form in der westlichen Welt ist die akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (AIDP), bei der primär eine Schädigung der Myelinschicht und möglicherweise sekundär eine Schädigung der Axone auftritt. Im Gegensatz dazu liegt der primären axonalen Pathologie bei Erwachsenen und insbesondere in (fern-)östlichen Ländern auch bei Kindern die akute motorische axonale Neuropathie (AMAN) zugrunde, die häufig vorkommt, sowie die seltener auftretende Variante mit zusätzlicher sensibler Schädigung (AMSAN). Das Miller-Fisher-Syndrom ist eine klinische Variante des GBS mit Störungen der Augenbewegungen und Ataxie. Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) unterscheidet sich vom GBS vor allem durch ihren subakuten, langsam progredienten oder schubförmigen Verlauf.

### Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie

Entsprechend der aktuell gültigen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden sind Plasmaaustausch und intravenöse Immunglobuline (IVIG) die Standardtherapien für das GBS und werden als gleichwertig angesehen [Sommer et al. 2018]. Zur Diagnose und Therapie des GBS im Kindes- und Jugendalter liegt eine separate S3 Leitlinie vor [Gesellschaft für Neuropädiatrie, 2019]. Ergänzend ist das neurologische Konsensuspapier zum Einsatz der therapeutischen Apherese anzuführen [Köhler et al. 2019]. Die Wirksamkeit des Plasmaaustausches bei schwerem GBS wurde in Studien mit hoher Evidenzstärke nachgewiesen [Kieseier et al., 2018, Köhler et al., 2019]. Die Immunadsorption wird in Bezug auf das Outcome als gleichwertige Alternative benannt. Die therapeutische Apherese ist bei mäßig schwerem bis schwerem Verlauf des GBS indiziert und hat sich auch bei leichtem GBS als wirksam erwiesen. Glukokortikosteroide haben beim GBS keinen Effekt auf die Rückbildung der Symptome oder den Langzeitverlauf und werden daher nicht empfohlen. Bei GBS-Patienten sollte die Möglichkeit einer intensivmedizinischen Versorgung gegeben sein [Sommer et al. 2018].

### Rationale für den Einsatz der TA

Beim GBS geht man von einer humoral vermittelten Autoimmunreaktion aus. Die Therapieempfehlungen lauten auch hier IVIG und Aphereseverfahren [Berlit, 2022]. 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]. 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]. 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 Tryptophan-Immunadsorption die geringsten Nebenwirkungen auf [Sommer et al. 2018]. Die Wirkung der Immunadsorption erfolgt direkt und rasch über die gezielte Entfernung der Autoantikörper, während die IVIG indirekt wirkt. Die Kombination von Plasmaaustausch oder Immunadsorption mit IVIG bringt keinen zusätzlichen Therapieeffekt [Sommer 2018; Köhler et al. 2019; Kieseier 2018].

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

### Eingesetzte Verfahren der TA und Therapie-schemata

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 substituiert [Sommer 2018]. Bei der Immunadsorption mit Einmaladsorbent (z. B. Tryptophan-Immunadsorption) werden 2 bis 2,5 l Plasma behandelt. Bei der Immunadsorption mit regenerierbaren Adsorbent (z. B. Protein A-Immunadsorption) 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) ist der Einsatz der therapeutischen Apherese nicht zwingend erforderlich, zwei Behandlungen mit Plasmaaustausch haben sich jedoch im Vergleich zur symptomatischen Therapie allein als klinisch wirksamer erwiesen [Sommer 2018]. Die Immunadsorption ist ein Ergebnis des medizintechnischen Fortschrittes im Bereich der therapeutischen Apherese und stellt eine selektive und nebenwirkungsarme Alternative zum Plasmaaustausch dar. Der Gefäßzugang kann über periphere Venen realisiert werden. Im intensivmedizinischen Bereich wird häufig ein zentralvenöser Katheter benutzt. Die Antikoagulation kann mit Heparin oder Citrat erfolgen.

### Erstattungssituation in Deutschland

Patienten mit GBS sollten in einer Klinik mit der Möglichkeit zur intensivmedizinischen Versorgung behandelt werden [Sommer 2018]. Im DRG System wird der Plasmaaustausch über ein bundeseinheitliches Zusatzentgelt (ZE 36, OPS-Kode 8-820) zusätzlich zur Fallpauschale vergütet. Die Immunadsorption wird über ein krankenspezifisch individuell zu verhandelndes Zusatzentgelt (ZE2024-13) abgerechnet. Es wird zwischen Behandlungen mit einem nicht regenerierbaren Adsorbent (OPS 8-821.44) und Behandlungen mit regenerierbaren Adsorbentensystemen unterschieden (OPS 8-821.41, .42, .43) [Fallpauschalenkatalog InEK 2024]. Für den Fall, dass zwei Anwendungen eines nicht regenerierbaren Immunadsorbenters an einem Tag durchgeführt werden, kann der OPS 8-821.44 zweimal angegeben werden [MDK 2017].



**Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA** (Conelly-Smith et al. 2023)

Kategorie der Indikation:	I
Empfehlungsgrad:	1A für PA 1B für IA

**Literatur**

- Berlit P. et al., Neurologische Manifestationen bei COVID-19, S2k-Leitlinie, 2022, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 28.06.2023)
- 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. Immunoabsorption and plasma exchange in seropositive and seronegative immune-mediated neuropathies. *J Clin Med*. 2020; 9:2025
- Fallpauschalenkatalog 2024 InEK Institut für das Entgeltssystem im Krankenhaus: <https://www.g-drg.de/ein-spaltig/ag-drg-system-2024/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20242> (Stand 20.11.2023)
- Gesellschaft für Neuropädiatrie: Diagnose und Therapie des Guillain-Barré Syndroms im Kindes- und Jugendalter, 4. Auflage, Version 1.0, 2019; verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-008.html>, Zugriff am 28.06.2023
- 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.
- Malekpour M, Khanmohammadi S, Meybodi M et al. COVID-19 as a trigger of Guillain-Barré syndrome: a review of the molecular mechanism. *Immun Inflamm Dis* 2023; 5:e875
- 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.
- Shastri A, Aiyar 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](http://www.dgn.org/leitlinien) abgerufen am 16.06.2023).

**Ophthalmologie****Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)****Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes**

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine Stoffwechselstörung der Fotorezeptoren und des retinalen Pigmentepithels mit Ansammlung von Lipofuszingranula in den Pigmentepithelzellen und Ablagerungen in der Bruchschichten Membran (Drusen). Neben dem Alter werden eine genetische Disposition und Umweltfaktoren als Ursachen angenommen. Die AMD ist in den Industriestaaten Hauptursache der Erblindung bei über Fünfzigjährigen, sie verursacht 32 % der Neuerblindungen. In Deutschland sind mehr als 7 Millionen Menschen von einer Frühform der AMD betroffen [Apte 2021, DOG/BVA Leitlinie AMD 2015, 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 Bruchschichten Membran oder im Spätstadium durch atrophische Prozesse gekennzeichnet. Gefäßneubildungen in der Netzhaut charakterisieren die feuchte Form der AMD.

**Für Deutschland maßgebliche Therapieleitlinie**

In der seit Oktober 2015 nicht mehr 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 Therapie verfügbar und augenärztlich empfohlen.

**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 Plasmaphosphat wird durch Elimination hochmolekularer Substanzen wie Fibrinogen, Cholesterin, von-Willebrand Faktor,  $\alpha_2$ -Makroglobulin und multimerem Vitronectin 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 Apherese Standards weiterhin erwähnt. Behandlungen in der Praxis beschränken sich auf wenige Einzelfälle im Sinne einer Ultima ratio.

### Eingesetzte Verfahren der TA und Therapie-schemata

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 in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)

Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	2B

### Literatur

- Apte RS. Age-related macular degeneration 2021;385:539-47.
- 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.
- 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: 30. Oktober 2015.
- Klingel R, Fassbender C, Heibges A et al. RheoNet registry analysis of rheopheresis for microcirculatory disorders with a focus on age-related macular degeneration. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2010, 14: 276-286.
- 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 Arztebl* 2020;117:513-20.

## Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde

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

#### Kurze Beschreibung des Krankheitsbildes

Der Hörsturz ist eine ohne erkennbare Ursache plötzlich auftretende, in der Regel einseitige Schallempfindungsschwerhörigkeit cochleärer Genese von unterschiedlichem Schweregrad bis hin zur Ertaubung. Schwindel und/oder Ohrgeräusche können zusätzlich auftreten. Für Deutschland wird eine Inzidenz von 160 bis 400 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr angenommen [Arnold et al. 2014, 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]. Eine aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie existiert nicht [Arnold et al. 2014, Michel 2022]. Es wird unverändert formuliert, dass bei geringfügigen Hörverlusten ohne Beeinträchtigung des sozialen Gehörs, zunächst wenige Tage lang im Einvernehmen mit dem Patienten eine Spontanremission abgewartet werden kann. 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]. Schemata der Infusionstherapie mit zusätzlicher Gabe von Vasodilatoren 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.

#### Rationale für den Einsatz der Therapeutischen Apherese

Die Blut- und Plasmasviskosität sowie die Aggregation von Erythrozyten und Thrombozyten werden durch Elimination hochmolekularer Substanzen wie Fibrinogen,  $\alpha_2$ -Makroglobulin, LDL-Cholesterin, von-Willebrand-Faktor und IgM aus dem Plasma abgesenkt. Die Rationale dieses Vorgehens beim Hörsturz ist die

Verbesserung der Mikrozirkulation im Innenohr mit nachfolgender Funktionsverbesserung [Canis et al. 2009]. 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 [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 Therapie-schema

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.) 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. Einzelkosten-erstattungsanträge haben im GKV-Bereich wenig Aussicht auf Erfolg, private Krankenversicherungen erstatten die Behandlungskosten häufig. Es empfiehlt

sich immer die Rücksprache mit der Krankenkasse vor der Durchführung der Behandlung. In den übrigen Fällen muss der Patient die Behandlungskosten selbst tragen. Aufgrund mangelnder Evidenz für die Wirksamkeit der 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 in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)

Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	2B

#### Literatur

- Arnold W, Brusis T, Canis M et al. als Konsensuskonferenz der Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie für HNO. Hörsturz (Akuter idiopathischer sensorineuraler Hörverlust) – S1-Leitlinie der Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Aktueller Stand 01/2014; AWMF-Leitlinien-Register Nr. 017/10.
- Bianchin G, Russi G, Romano N, Fioravanti P. Treatment with HELP-apheresis in patients suffering from sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized, controlled study. *Laryngoscope*. 2010;120:800-807.
- Canis M, Heigl F, Hettich R et al. H.E.L.P.-Apherese bei der Behandlung des Hörsturzes – Eine Anwendungsbeobachtung an 152 Patienten. *HNO* 2008;9:961-966.
- 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.
- Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss (Update) executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;16:195-210.
- Connelly-Smith I, Alquist CR, Aquil 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 therapy for patients with sudden sensorineural hearing loss – a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;148:5-11.

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

Mösger 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.

Mösger 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.

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 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. Angesichts der bestehenden unklaren Pathogenese ist das bisherige immunmodulatorische/immunsupprimierende Therapiekonzept weiterhin uneinheitlich [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 gibt 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) Myositishnachweis 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 uneinheitlichen Krankheitsentität liegt keine eindeutige Therapieleitlinie vor. Die Therapie erfolgt meist symptomatisch (z. B. Physiotherapie bei Kontrakturen) und wird bei verschiedenen Organkomplikationen meist interdisziplinär pädiatrisch behandelt, z. B. Intensivtherapie bei Ateminsuffizienz.

#### Rationale für den Einsatz der TA

Aufgrund der bisher vorliegenden Daten wird eine inflammatorische Komponente beider Erkrankungen diskutiert. Da der inflammatorische Faktor/die inflammatorischen Faktoren nicht bekannt ist/sind, wurden bei einer kleinen Anzahl von Patienten Apheresebehandlungen durchgeführt, die keine Verbesserung der Klinik der behandelten Patienten erbrachte. Auch der Einsatz von Leukozytapheresen konnte in keinem der behandelten Patienten eine klinische Verbesserung erbringen, so dass eine Rationale für den allgemeinen Einsatz therapeutischer Aphereseverfahren nach aktuellem Kenntnisstand nicht gegeben werden kann. Allerdings wird in der S2-Leitlinie bei Therapieresistenz unter Immunsuppression eine Kombination mit Plasmapherese im Einzelfall empfohlen.

## Indikationen für die TA

Aktuell kann bei dieser Krankheitsentität keine Empfehlung gegeben werden.

## Eingesetzte Verfahren der TA und Therapie-schemata

Bisher kamen nur Plasmaaustausch und Leukozyta-phereseverfahren zum Einsatz.

## Erstattungssituation in Deutschland

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

### Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)

Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	2B

## Literatur

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

## Pemphigus vulgaris/foliaceus und bullöses Pemphigoid

### Beschreibung des Krankheitsbildes

Blasenbildende Autoimmundermatosen sind organspezifische Erkrankungen, bei denen Autoantikörper gegen bestimmte Bindungsproteine der Haut bzw. Schleimhaut gerichtet sind. Dabei wird eine Spaltbildung hervorgerufen, bei der klinisch eine

Blasenbildung induziert wird. Pemphigus vulgaris und bullöses Pemphigoid bilden hierbei eine Krankheitsgruppe und sind die wichtigsten Vertreter dieser Krankheitsentität. Bei den Pemphiguserkrankungen ist eine intraepitheliale Spaltbildung zu beobachten. Im Unterschied dazu kommt es beim bullösen Pemphigoid zu einer subepidermalen Blasenbildung, die innerhalb der dermoepidermalen Junctionszone 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 Autoantikörperreaktion entsteht an Schleimhäuten eine suprabasale Spaltbildung. Auch gegen Desmoglein 1 gerichtete Autoantikörper können auftreten, wobei hier neben Schleimhautläsionen auch solche am verhornenden Integument zu beobachten sind.

Im Gegensatz hierzu finden sich beim Pemphigus foliaceus nur Autoantikörper gegen Desmoglein 1, nicht aber Desmoglein 3. Deshalb kommt es in diesem Fall nur an der verhornenden Haut 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 Basalmembranzzone 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/foiaceus eine systemische immunsuppressive/immunmodulierende Therapie in Kombination mit topischen antiseptischen Substanzen und ggf. topischen Kortikosteroiden empfohlen. Bei lokal begrenzter Manifestation und bei milder Intensität kann in Einzelfällen eine Monotherapie mit topischen Kortikosteroiden oder alternativ mit topischen Calcineurininhibitoren erwogen werden. Es gibt für viele Fälle Kombinationsansätze wie Kortison in Kombination z. B. mit Azathioprin oder Methotrexat etc. – für weitere Details verweisen wir hier auf die S2-Leitlinie (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-071>).

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

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

### Rationale für den Einsatz der Therapeutischen Apherese

Im Hinblick auf die Pathogenese der Erkrankung mit der Bildung von Autoantikörpern gegen Desmoglein 3,

Desmoglein 1 (Pemphigus vulgaris bzw. foliata) sowie BP230 (BP-Antigen 1) und BP180 (Kollagen XVII, BP-Antigen 2) (bullöses Pemphigoid) bieten sich in diesem Fall Plasmapherese bzw. Immunadsorptionsverfahren an. Angesichts der höheren Spezifität und der nicht erforderlichen Substitution von Plasmaproteinen sollte die Immunadsorption dem Plasmaaustausch vorgezogen werden [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 Therapie-schemata

Mit verschiedenen Immunadsorptionssystemen liegen Erfahrungen bei der Behandlung von Pemphigus-erkrankungen sowohl in der Akutsituation als auch als Bestandteil der langfristigen Therapie vor.

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

### Erstattungssituation in Deutschland

Die Behandlung der schweren Pemphiguserkrankungen mit 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 in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)

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>
- 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>
- 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11952295>
- 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10426901>
- 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>
- 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61140-4)
- 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10677092>

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

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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9326393>

## 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 schuppige, oder auch nässende Ekzeme auf der Haut, die mit starkem Juckreiz verbunden sind. Meistens verläuft die atopische Dermatitis schubweise. Sie ist häufig eine Erkrankung des Kindesalters – so leiden in Europa ca. 10–15 %, 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- $\alpha$  und IL-1 $\alpha$  in der Krankheitsaktivität eine wichtige Rolle zu spielen. Unklar bleibt, ob und in wieweit 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 kann.



## 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 3–4 beruhen dann zunehmend auf dem systemischen Einsatz von immunomodulierenden Medikamenten (u. a. Cyclosporin 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 immunomodulierenden Therapien der pos. Feedbackmechanismus durchbrochen werden kann, wodurch die Ausschüttung von Histamin erheblich reduziert werden kann. Bei moderaten IgE-Erhöhungen in Patienten mit atopischer Dermatitis konnte durch die Gabe des Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab gezeigt werden, dass das Ausmaß der Krankheitsaktivität reduziert werden konnte. Da bei der atopischen Dermatitis meist erheblich höhere IgE-Konzentrationen gemessen werden, liegt der Schluss nahe, dass gerade bei diesen betroffenen Patienten über eine zusätzliche extrakorporale Entfernung des IgE (IA) in Kombination mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab die IgE-Konzentration derat

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 Therapie-schemata

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

### Erstattungssituation in Deutschland

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

### Evidenzbewertung in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)

Kategorie der Indikation:	III
Empfehlungsgrad:	2B

### Literatur

- Connelly-Smith, L., Alquist, C. R., Aqil, N. A., Hofmann, J. C., Klingel, R., Onwumene, 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>
- 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>

- 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>
- 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>
- 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>
- Zink, A., Gensbaur, A., Zirbs, M., Seifert, F., Suarez, I. L., Mourantchianian, 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 verlängerte aPTT. Diese Laborauffälligkeit tritt dann erst auf, wenn die Serumaktivität des Gerinnungsfaktors VIII um mehr als 45% vermindert ist. Zur Diagnostik der Autoantikörperaktivität wird ein sog. 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 [Sbovov & 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<sup>2</sup> 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 in Anlehnung an die Methodik der ASFA (Conelly-Smith et al. 2023)

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 Haematology* 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 immunoabsorption 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.

## 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 Apherese-standards konzipiert. Für die Hintergründe der zugrundeliegenden Erkrankungen wird auf die jeweiligen Kapitel des Apherese-standards 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 Immunsorption des Arbeitskreises Kinderdialyse der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN)).

### Antikoagulation bei der therapeutischen Apherese

Als systemische Antikoagulantien werden während der TA in der Regel unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin und/oder Citratlösungen verwendet (siehe SOP Antikoagulation und des Arbeitskreises Kinderdialyse der GPN).

### 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.

## 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 des Patient:innen (siehe SOP LDL-Apherese des Arbeitskreises Kinderdialyse der GPN).

## 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 (Immunglobuline, Komplementfaktoren, Immunkomplexe) durch Adsorption entfernen. Für die technische Durchführung einer IA bei Kindern und Jugendlichen wird auf die SOP Immunadsorption des Arbeitskreises Kinderdialyse der GPN verwiesen.

## 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

Aus Expert:innensicht sollte die TA bei pädiatrischen Patient:innen von Fachärzt:innen für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Kinderneurologie durchgeführt werden, auch wenn pädiatrische Patient:innen grundsätzlich mit den gleichen Aphereseverfahren wie erwachsene Patient:innen 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 pädiatrische und psychosoziale Betreuung der Patient:innen gewährleisten kann.

Mit der Durchführung der extrakorporalen Aphereseverfahren ist examiniertes Fachpersonal zu betrauen, das Erfahrung im Umgang mit einem extrakorporalen Kreislauf 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 PA 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, die die Überlegenheit eines der beiden Verfahren, PE oder IA, zeigen kann. 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 [Taylan, 2022].

## Familiäre Hypercholesterinämie

Neben der SOP LDL-Apherese des Arbeitskreises Kinderdialyse der GPN existieren europäische [Nordestgaard, 2013] sowie aktuelle Empfehlungen einer großen internationalen Expertengruppe (Reijman D et al, submitted). Rationale und Indikation für den Einsatz der LA bei Kindern siehe auch Kapitel Lipidologie. Bisher erfolgt die LA bei Kindern in Deutschland bei HoFH, nicht bei anderen Formen der familiären Hypercholesterinämie oder der isolierten Lp(a)-Erhöhung. 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 und der ANGPTL3-Antikörper Evinacumab sind bei HoFH ab dem 10. bzw. 12. Lebensjahr zugelassen, ersterer setzt allerdings eine zumindest teilweise erhaltene LDL-Rezeptorfunktion voraus. Für Lovastatin wurde bei Kindern in einer internationalen Studie eine hohe Effizienz bezüglich LDL-C Senkung und gute Verträglichkeit gezeigt, 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  $> 300 \text{ mg/dl}$  ( $> 7.8 \text{ mmol/l}$ ) sind; bei Kindern mit nachweisbarer (subklinischer) arteriosklerotischer, kardiovaskulärer Erkrankung bereits bei Werten  $> 130 \text{ mg/dl}$  ( $> 3.4 \text{ mmol/l}$ ). Bisher sind

diese Zielwerte ohne LA in der Regel nicht erreichbar. Die LA sollte nach Diagnosestellung so früh wie möglich begonnen werden, d. h. bereits im Kleinkindesalter (Kategorie I Grad 1A).

### 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 Dextran-Sulphat-Adsorber LA-15 mit einem Blutvolumen von insgesamt 130 ml. Daneben sind Polyacrylat- und Dextran-Sulphat-Adsorber vergleichsweise selektiv und effektiv. Angestrebt werden sollte eine Reduktion von LDL-C um mindestens 60% pro Behandlung, eine Saturierung der Adsorber ist bei Kindern nicht zu erwarten, eine deutlich höhere Reduktion in vielen Fällen zu erreichen.

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 [Lischka, 2022, und Borzych-Duzalka, 2019]. 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.

Angestrebt werden sollte ein mittleres LDL-C < 115 mg/dl (< 3 mmol/L), bei Kindern mit atherosklerotischer Erkrankung < 70 mg/dl (< 1.8 mmol/L). Die Frequenz der LA sollte an diese Ziele angepasst werden. Inwieweit durch die neuen lipidsenkenden Therapien bei Kindern die LA reduziert bzw. beendet werden kann, ist 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 in der Regel

erforderlich, ACE-Inhibitoren dürfen bei Systemen mit 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 einschließlich der in klinischen Phase 2- und 3-Studien befindlichen Gentherapie 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 [Hildebrandt, 2010]. Ungefähr 20% der Patient:innen zeigen eine Steroidresistenz. Die Nierenbiopsien der Kinder mit steroidresistentem nephrotischen Syndrom zeigen eine fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS), minimale Change Disease (MCD) oder selten diffuse mesangiale Sklerose [Rovin, 2021]. Fast 50% der Kinder mit FSGS entwickeln eine terminale Niereninsuffizienz. Die Rezurrenz 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 [Fine, 2007]. 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 Lipoproteinapherese. Eine anhaltende Hyperlipidämie über längere Zeiträume ist nephrotoxisch und führt zu einer chronisch fortschreitenden glomerulären und tubulointerstitiellen Verletzung. Andere Daten zeigen auch eine prophylaktisch vorteilhafte Wirkung der LDL-Apherese in der Verhinderung der Entstehung einer Rezurrenz [Sannomiya, 2018]. Die Cochrane Database of Systematic Reviews zeigt jedoch, dass keine eindeutig vorteilhafte Wirkung des Absenkens von Serumlipiden in der Behandlung einer FSGS festzustellen ist [Kong, 2013].

Wie auch bei den erwachsenen Patient:innen ist bei Kindern aufgrund der mangelnden Kenntnis der genauen pathophysiologischen Zusammenhänge die Indikationsstellung zur Durchführung eines Aphereseverfahrens schwierig. Derzeit existiert keine ausreichende Evidenz um die Indikationsstellung für TA exakt festzulegen. Die Durchführung von TA ist damit eine Einzelfallentscheidung, die insbesondere beim frühen Rezidiv nach Nierentransplantation sinnvoll erscheint [Weber, 2021] (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. Ähnlich zur Situation bei Erwachsenen existiert kein generell akzeptierter Standard. Alle, oft Klinik spezifischen, Protokolle beinhalten gemeinsame Prinzipien, die jedoch nicht immer alle 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, eventuelle 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-ABO), die beide für den Einsatz bei Kindern geeignet sind. Es gibt jedoch Daten, die zeigen, dass die nicht blutgruppen-spezifische Antikörperentfernung mit regenerierbaren Säulen bei der Desensibilisierung vor ABOi NTx nicht unterlegen ist [Thölking, 2015].

Auf eine ausreichende IgM-Absenkung sollte geachtet werden. Die Isoagglutinititer, bei denen bedenkenlos eine Transplantation vorgenommen werden kann, werden nicht in allen pädiatrischen Dialyseeinrichtungen gleich bewertet. Die Höhe des Baseline-Titers vor NTx wird aber als Risikofaktor einer akuten Abstoßung post NTx angesehen. Ein IgG und IgM Titer  $\leq 1:4$  vor Transplantation wird von den Zentren mit der meisten Erfahrung in pädiatrischen ABOi NTx empfohlen ähnlich zu Empfehlungen bei Erwachsenen [Zschiedrich, 2016]. Es gibt aber auch Fallberichte über gute Ergebnisse ohne TA vor Transplantation im pädiatrischen Kollektiv bei Ausgangstitern  $\leq 1:64$  [Kawamura, 2020]. Das Langzeittransplantatüberleben bei Kindern und Jugendlichen ist vergleichbar zur Situation bei Erwachsenen gut, so dass ABOi NTx eine gute Therapieoption darstellt [Hew, 2023, und Hatton, 2018] (Kategorie I Grad 1A).

### Transplantation bei HLA-Sensibilisierung und Antikörpervermittelte Transplantatabstoßung

Trotz Fortschritten in der pädiatrischen Nierentransplantation bleibt eine langfristig stabile Transplantatfunktion und die Vermeidung von Abstoßungsreaktionen einer Herausforderung nach NTx. Die Antikörpervermittelte Abstoßung (ABMR) ist nach wie vor

der größte Risikofaktor für Transplantatfunktionseinschränkungen und -verlust [Chaudhuri, 2013].

Etwa 25 % der pädiatrischen Patient:innen auf der Warteliste zur NTx sind als sensibilisiert zu betrachten. Insbesondere Donor-spezifische Antikörper (DSA) müssen trotz der Anwendung von Desensibilisierungsprotokollen als problematisch gewertet werden und sind mit einer verzögerten Transplantatfunktion und einer erhöhten Rate an ABMR assoziiert. Der Benefit der Nierentransplantation für das Gesamtüberleben der Patient:innen rechtfertigt trotzdem das Vorgehen.

Bei den Desensibilisierungsprotokollen wird meist auch TA eingesetzt [Sharma, 2018]. Die PA ist generell mehr verbreitet, aber die IA ist spezifischer als die PE und erfordert keinen Volumenersatz. 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, was mit ABMR und Transplantatverlust in Verbindung gebracht wurde [Sharma, 2018]. Bei beiden Verfahren kommt es zu einem Antikörper-Rebound, wenn Antikörper aus dem Gewebe wieder in den Blutkreislauf freigesetzt werden, was eine Kombination mit anderen Behandlungen erforderlich macht, um die Antikörperreduktion aufrechtzuerhalten.

Die akute ABMR bei Kindern wird am häufigsten innerhalb der ersten Wochen nach NTx beobachtet. Es kann jedoch jederzeit nach der Transplantation beobachtet werden, häufig nach Perioden der Inadhärenz hinsichtlich der regelmäßigen Einnahme immunsuppressiver Medikamente. Bei einer Beeinträchtigung der Transplantatfunktion sollte eine Nierenbiopsie in Kombination mit einem serologischen DSA-Nachweis durchgeführt werden. Wenn eine ABMR diagnostiziert wird, ist eine rasche Steigerung der immunsuppressiven Therapie ratsam.

Protokolle sind angelehnt an die Therapie von erwachsenen Patient:innen [Bertacchi, 2022]. Bislang existiert kein Protokoll, das eine klare Überlegenheit gegenüber anderen Therapiestrategien demonstrieren konnte. Am häufigsten beginnt die Behandlung mit einer Steroidpulsstherapie, gefolgt von einer Antikörperentfernung durch IA oder PE und Rituximab und/oder Immunglobulinen. Bei Therapieversagen kommen in Einzelfällen adjuvante Therapien wie Eculizumab, Belatacept und Imifidase zum Einsatz [Bertacchi, 2022].

Auch die Behandlung der chronischen ABMR basiert hauptsächlich auf zwei Prinzipien: der Eliminierung der Antikörper, die die Antikörpervermittelte Abstoßung verursachen, und der Modulation der adaptiven und/oder angeborenen Immunität, um die zukünftige Produktion neuer Antikörper zu verringern. Primär wird intravenöses Immunglobulin als nicht-invasive Therapie zur Bindung und Entfernung von DSAs verwendet. Wenn nach einem Therapiezyklus

von 3–4 Gaben innerhalb von 3–4 Wochen keine Verbesserung der Transplantatfunktion nachgewiesen werden kann, werden PE oder IA verwendet, um Antikörper direkt zu entfernen. Je nach Schwere des Transplantatfunktionsverlust kann die TA früher zum Einsatz kommen. Als sehr wirksame Methode hat sich die alleinige IA erwiesen [Böhmg, 2007] (Kategorie II Grad 2C).

## Immunologie

### ANCA-Vaskulitis

Pulmonale und renale Beteiligungen im Rahmen einer ANCA-Vaskulitis sind 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 [Rovin, 2021]. 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 [Shah, 2022]. Hierzu existieren allerdings keine klaren Kriterien, wonach eine Risikoabschätzung erfolgen kann (Kategorie II Grad 2C).

## Neurologie

### Antikörper vermittelte Enzephalitis

Durch die Identifizierung neuer Antikörper wird die Diagnose einer Antikörper vermittelten Enzephalitis immer häufiger gestellt; am häufigsten ist die NMDA-Rezeptorenzephalitis. Im Gegensatz zu Erwachsenen treten die Antikörper vermittelten Enzephalitiden im Kindes- und Jugendalter meist spontan und nicht paraneoplastisch auf.

Ein internationales pädiatrisches Konsensuspapier empfiehlt die sofortige TA und/oder Immunglobuline bei schwerem Krankheitsverlauf oder fehlendem Therapieansprechen nach einer Therapie mit Glukokortikoiden bei leichterem Krankheitsverlauf [Nosadini, 2021].

Bei den Myelin-Oligodendrozyten-Glycoprotein Antikörper assoziierten Krankheiten werden Immunglobuline oder eine TA als Zweitlinientherapie empfohlen, wenn 3 Tage nach intravenösen Methylprednisolonpuls 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 [Bruijstens, 2020]. 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 [Janus, 2016] (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 TA ist als Interventionstherapie im Rahmen einer drohenden bzw. bestehenden myasthenen Krise indiziert (Kategorie I Grad 1C). Auch bei dauerhaft therapieresistenten, schwer beeinträchtigendem Verlauf ist die TA eine langfristige Therapieoption (Kategorie II Grad 2C) [Ipe, 2021]. 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%) [Liew, 2014].

### Erworbene inflammatorische demyelinisierende Erkrankungen

Zu den erworbenen inflammatorischen demyelinisierenden Erkrankungen zählen die akut disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), die multiple Sklerose (MS) und isolierte Syndrome wie die Opticusneuritis und die transverse Myelitis.

Bislang gibt es keine prospektiven Studien zur Behandlung der erworbenen inflammatorischen demyelinisierenden Erkrankungen im Kindesalter. Steroidpulse stellen die primäre Therapie dar. Bei schweren, steroidrefraktären Schüben wird möglichst zeitnah eine TA empfohlen (Kategorie II Grad 2C) [Savransky, 2019, und Huppke, 2016].

Zwei bis zehn Prozent der MS-Patient:innen haben ihre ersten Symptome während der Kindheit [Narula 2015]. 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. Die Diagnosekriterien für MS (McDonald-Kriterien



von 2017) gelten auch für die Diagnose einer MS bei Kindern und Jugendlichen [Huppke, 2016].

ADEM ist eine seltene entzündliche demyelinisierende Erkrankung des ZNS, die häufiger im Kindesalter nach einem Infekt vorkommt. Klar definierte diagnostische Kriterien für die ADEM existieren nicht, und die sichere Differenzierung einer ADEM gegenüber dem ersten Schub einer MS ist nicht immer möglich.

## Guillain-Barré-Syndrom

Zur Behandlung des Guillain-Barré-Syndroms (GBS) im Kindes- und Jugendalter existiert eine S3 Leitlinie [Gesellschaft für Neuropädiatrie, 2019]. In dieser wird eine immunmodulierende Behandlung 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 (Kategorie II Grad 2C).

## Literatur

- Bertacchi M, Parvex P, Villard J. Antibody-mediated rejection after kidney transplantation in children; therapy challenges and future potential treatments. *Clin Transplant* (2022) 36:e14608. doi: 10.1111/ctr.14608
- Borzych-Duzalka D, Shroff R, Ariceta G, Yap Y-C, Paglialonga F, Xu H, Kang HG, Thumfart J, Aysun KB, Stefanidis CJ, et al. Vascular Access Choice, Complications, and Outcomes in Children on Maintenance Hemodialysis: Findings From the International Pediatric Hemodialysis Network (IPHN) Registry. *Am J Kidney Dis* (2019) 74:193–202. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.02.014
- Bruijstens AL, Wendel E-M, Lechner C, Bartels F, Finke C, Breu M, Flet-Berliac L, de Chalus A, Adamsbaum C, Capobianco M, et al. E. U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 – Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *European Journal of Paediatric Neurology* (2020) 29:41–53. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.10.005
- Böhmig GA, Wahrmann M, Regele H, Exner M, Robl B, Derfler K, Soliman T, Bauer P, Müllner M, Druml W. Immunoabsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* (2007) 7:117–121. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01613.x
- Chaudhuri A, Ozawa M, Everly MJ, Ettenger R, Dharnidharka V, Benfield M, Mathias R, Portale A, McDonald R, Harmon W, et al. The clinical impact of humoral immunity in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* (2013) 24:655–664. doi: 10.1681/ASN.2012070663
- Fine RN. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* (2007) 22:496–502. doi: 10.1007/s00467-006-0361-6
- Gesellschaft für Neuropädiatrie: Diagnose und Therapie des Guillain-Barré Syndroms im Kindes- und Jugendalter, 2019, 4. Auflage, Version 1.0, verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-008.html>, Zugriff am: 26.09.2023
- Hattori M, Mieno M, Shishido S, Aikawa A, Ushigome H, Ohshima S, Takahashi K, Hasegawa A, Japan Society for Transplantation and Japanese Society for Clinical Renal Transplantation. Outcomes of Pediatric ABO-incompatible Living Kidney Transplantations From 2002 to 2015: An Analysis of the Japanese Kidney Transplant Registry. *Transplantation* (2018) 102:1934–1942. doi: 10.1097/TP.0000000000002259
- Hew EY, Kessar N, Stojanovic J, Jones H, Christian M, Edwards A, Milford DV, Ognjanovic M, Shenoy M, Baker RJ, et al. Successful ABO and HLA incompatible kidney transplantation in children in the UK. *Pediatr Nephrol* (2023) 38:529–535. doi: 10.1007/s00467-022-05583-5
- Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet* (2010) 375:1287–1295. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60236-X
- Huppke DP, Gärtner DJ. S1 Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose. 2016. AWMF-Register Nr. 022/014
- hölking G, Koch R, Pavenstädt H, Schuette-Nuetgen K, Busch V, Wolters H, Kelsch R, Reuter S, Suwelack B. Antigen-Specific versus Non-Antigen-Specific Immunoabsorption in ABO-Incompatible Renal Transplantation. *PLoS One* (2015) 10:e0131465. doi: 10.1371/journal.pone.0131465
- Ipe TS, Meyer EK, Sanford KW, Joshi SK, Wong ECC, Raval JS. Use of therapeutic plasma exchange for pediatric neurological diseases. *J Clin Apher* (2021) 36:161–176. doi: 10.1002/jca.21850
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisov N, Asgari N, Pitarkoili K, Pache F, Stich O, Beume L-A, Hümmert MW, et al. 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* (2016) 13:280. doi: 10.1186/s12974-016-0718-0
- Kawamura T, Hamasaki Y, Takahashi Y, Hashimoto J, Kubota M, Muramatsu M, Itabashi Y, Hyodo Y, Ohashi Y, Aikawa A, et al. ABO-incompatible pediatric kidney transplantation without antibody removal. *Pediatr Nephrol* (2020) 35:95–102. doi: 10.1007/s00467-019-04376-7
- Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (2013) CD005425. doi: 10.1002/14651858.CD005425.pub2
- Liew WKM, Powell CA, Sloan SR, Shamberger RC, Weldon CB, Darras BT, Kang PB. Comparison of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin as maintenance therapies for juvenile myasthenia gravis. *JAMA Neurol* (2014) 71:575–580. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.17
- Lischka J, Arbeiter K, de Gier C, Willfort-Ehringer A, Waliczek N-K, Gellai R, Boehm M, Wiegman A, Greber-Platzer S. Vascular access for lipid apheresis: a challenge in young children with homozygous familial hypercholesterolemia. *BMC Pediatr* (2022) 22:131. doi: 10.1186/s12887-022-03192-7

- Narula S, Hopkins SE, Banwell B. Treatment of pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* (2015) 17:336. doi: 10.1007/s11940-014-0336-z
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* (2013) 34:3478–3490a. doi: 10.1093/eurheartj/eh273
- Nosadini M, Thomas T, Eyre M, Anlar B, Armangue T, Benseler SM, Cellucci T, Deiva K, Gallentine W, Gombolay G, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2021) 8:e1052. doi: 10.1212/NXI.0000000000001052
- Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdige KA, Chan TM, Cook HT, Fervenza FC, Gibson KL, Glassock RJ, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International* (2021) 100:S1–S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
- 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. doi: 10.1155/2018/8926786
- Savransky A, Rubstein A, Rios MH, Vergel SL, Velasquez MC, Sierra SP, Marcarian G, Alba R, Pugliese AM, Tenenbaum S. Prognostic indicators of improvement with therapeutic plasma exchange in pediatric demyelination. *Neurology* (2019) 93:e2065–e2073. doi: 10.1212/WNL.00000000000008551
- Shah S, Joseph C, Srivaths P. Role of therapeutic apheresis in the treatment of pediatric kidney diseases. *Pediatr Nephrol* (2022) 37:315–328. doi: 10.1007/s00467-021-05093-w
- Sharma A, Durkan AM. Desensitisation strategies in high-risk children before kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* (2018) 33:2239–2251. doi: 10.1007/s00467-017-3882-2
- Taylan C, Schaaf A, Dorn C, Schmitt CP, Loos S, Kancelmeyer N, Pape L, Müller D, Weber LT, Thumfart J. Safety of Therapeutic Apheresis in Children and Adolescents. *Front Pediatr* (2022) 10:850819. doi: 10.3389/fped.2022.850819
- Weber LT, Tönshoff B, Grenda R, Bouts A, Topaloglu R, Gülhan B, Printza N, Awan A, Battelino N, Ehren R, et al. Clinical practice recommendations for recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Transplant* (2021) 25:e13955. doi: 10.1111/ptr.13955
- Zschiedrich S, Jänigen B, Dimova D, Neumann A, Seidl M, Hils S, Geyer M, Emmerich F, Kirste G, Drognitz O, et al. One hundred ABO-incompatible kidney transplantations between 2004 and 2014: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* (2016) 31:663–671. doi: 10.1093/ndt/gfv388

## 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 Therapie durchführung 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 regenerierbaren 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 Apherese geräte 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 Dialysestandard 2016 fordert [Dialysestandard 2016]. Mindestens 2 Behandlungsplätze für Apherese patienten 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 Apherese station 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 Apherese standards sprengen, umfassende Empfehlungen zur Behandlung von Apherese patientinnen 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 Infrastruktur) auch eine Therapie in der Pandemie erforderlich gemacht hat. Dies war für das involvierte Personal sehr fordernd, da es auch mit einem erhöhten persönlichen Infektionsrisiko einherging [Tjoelker, Vrieling 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 Elektrolytlösungen 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 Verbotswort (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 nicht-ärztliches 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 Punktions-technik bei dem mit einem AV-Shunt versehenen Patienten betrifft, so gelten – ebenso wie für die Shunt-desinfektion – 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. Gerätespezifisch 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 Antikoagulanzen 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 Antikoagulanzen (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 Antikoagulanzen 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 Apheresezugenehmigung, vorgesehene Untersuchungstermine, Fußkontrolle, Ernährungsberatung, aktuelle Laboruntersuchung am Behandlungstag), Pflegeanamnese, Körpergewicht, Herzfrequenz und Blutdruck vor Beginn der aktuellen Apheresebehandlung, Behandlungsziel (Plasma- bzw. Blutvolumen und gegebenenfalls Ultrafiltrationsvolumen), Vitalparameter (Herzfrequenz und Blutdruck in 60-minütigen Abständen), Blutfluss und Plasmafluss sowie Maschinendruck während der Behandlung, Dosierung und Dauer der Antikoagulation („Heparinabschaltzeit“), arterielle und venöse Drücke, Ergebnisse der point of care Laboranalysen (insbesondere ionisiertes Calcium und pH unter Citratantikoagulation), 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 therapeutischen 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 wie in den USA [Ravi et al. 2021].

### **Grunderkrankungen und Aphereseindikationen: 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 Herzkrankung (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-/Apherese-fachpersonal 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 Apheresechwester [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 gilt 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, Psychiatrie 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 Behandlungserfolgs den Patientinnen und Patienten ein ganzheitliches Therapiekonzept angeboten werden, das über die Durchführung des extrakorporalen Eliminationsverfahrens hinausgeht und vorrangig von den nicht-ärztlichen 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 nutzen, die Patienten unter Verweis auf die hervorragenden prognostischen Aussichten nicht nur zu einer konsequenten Inanspruchnahme der Apheresebehandlungen und zu einer Fortführung der Medikamenteneinnahme, sondern auch zur Umstellung ihres Lebensstils im Alltag und zur Wahrnehmung der regelmäßig angebotenen kardiovaskulären Kontrolluntersuchungen zu motivieren [Schulz-Merkel et al. 2011; Heigl et al. 2013; Heigl et al. 2012; Ramlow et al. 2012; Heigl et al. 2009].

### Interdisziplinäre Versorgung bei Aphereseindikationen im Intensivbereich

Im Gegensatz zur langfristigen Beziehung des Aphereseteams zu chronischen Patienten ist die nicht selten im Intensivbereich angesiedelte akutmedizinisch



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):					
<b>Medi- blatt- kontrolle mind. 1x/ Monat</b>	<b>Ernährungs- beratung 1x/Monat</b>	<b>Letzer Brief</b>	<b>Laborvisite</b>	<b>Genehmigung bis</b>	<b>Praxis- termin</b>	<b>Kalendereintrag</b>
			Dat			heute:
			Dat			nä. Termin:
Laborabnahme:	vor:	nach:	Verschiedenes:			
Pflegeanamnese:						
Beginn:		Ziel Plasmavolumen:	ml	Anfangs-RR:	mmHg	HF: /min
Anfangsgewicht:	kg	Punkteur:	Anschließende Pflegekraft:			

**Behandlung/Therapie**

Uhrzeit	Start				Medikamente:  Repatha/Praluent/Leqvio letzte Injektion:
Therapiezeit					
Blutdruck (mmHg)					
Puls (n/min)					
Plasmamenge (ml)					
Plasmafluss (ml/min)					
Blutfluss (ml/min)					
Artieller Druck (mmHg)					UAW:  Statine: Bempedoinsäure: Evolocumab: Alirocumab: Indisiran:
Venöser Druck (mmHg)					
Plasmaseparator TMP (mmHg)					
Lipidfilter TMP (mmHg)					
Heparin initial (IE)					
Heparin kont. Fluss (ml/h)					
NaCl 0,9%ig Zulauf					
Ende:	Erreichtes Plasmavolumen:	ml	Abschluss-RR:	mmHg	HF: /min
Abschlussgewicht:	kg	Abschließende Pflegekraft:			

**Bemerkungen/Besonderheiten während der Behandlung/Ärztliche Visite:**

Datum und Unterschrift Arzt	

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 frustrierte 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 angstgetriggelter vasovagaler Reaktionen), sondern trägt auch maßgeblich zur Therapietreue und damit zur Verbesserung von Prognose und Lebensqualität bei [Heigl, Hettich, Lotz et al. 2015; Schulz-Merkel et al. 2011; Heigl et al. 2013; Heigl et al. 2012; Ramlow et al. 2012; Heigl et al. 2009].

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

In die wichtige Aufgabe der psychologischen Unterstützung können durchaus auch Sozialpädagogen und Psychologen sowie nicht zuletzt sogar andere 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 Aphereseabteilung 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 intensivierete 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 nicht-medizinisches 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 Apherese- und Dialysemaschinen 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; doi: 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 neuro-myelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1-12.

Hoffmann F, Kraft A, Heigl F, et al. Tryptophan-Immuno-adsorption bei Multipler Sklerose und Neuro-myelitis 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, Vrieling 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 Lipid-apherese 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-1 study. *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.atherosclerosis.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, Vrieling 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.

## Interessenskonflikte der Autorinnen und Autoren

Für die Erstellung dieses Standards der Therapeutischen Apherese 2023 wurden keine Honorare oder Reisekosten gezahlt.

- 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 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), Böhlinger-Ingelheim (Ingelheim/Rhein, Deutschland).
- Frau Dr. Cordula Fassbender erhielt als Leiterin Gesundheitswesens 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 Prof. Dr. Peter Grützmacher erhielt Vortragshonorare und Reisekostenerstattungen von den Firmen Amgen (München, Deutschland), B. Braun Avitum (Melsungen, Deutschland), Diamed (Köln, Deutschland), Daiichi-Sankyo (München, Deutschland), Fresenius Medical Care (Bad Homburg, Deutschland), Merck Sharp & Dohme (Haar, Deutschland), Sanofi-Aventis (Berlin, Deutschland).
- 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), Astra Zeneca (Hamburg, Deutschland), Bayer Vital (Leverkusen, Deutschland), Cyto Sorbents Europe (Berlin, Deutschland), GlaxoSmithKline (München, Deutschland), Vifor

Pharma (München, Deutschland) und Stada-pharm (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), Astra Zeneca (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).
- 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), Apherese-forschungsinstitut (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.