

Therapeutischer Plasmaaustausch

mit der multiFiltratePRO – Grundlagen und Indikationen



Diese Broschüre enthält allgemeine Ausführungen über die Grundlagen und Indikationen des therapeutischen Plasmaaustausches und ist ausschließlich für informationelle Zwecke bestimmt. Die hierin enthaltenen Informationen stellen keinen medizinischen Rat dar und ersetzen nicht das Urteil oder die Erfahrung des jeweils behandelnden Arztes und des Pflegepersonals. Die Behandlung der Patienten sowie die Entscheidung über konkrete Behandlungsmaßnahmen, einschließlich die Entscheidung für oder gegen den Einsatz des therapeutischen Plasmaaustausches, liegen in der alleinigen Verantwortung der behandelnden Ärzte bzw. des jeweiligen Gesundheitsdienstleiters.

Die in dieser Broschüre aufgeführten Therapien sind teilweise noch nicht etablierte Standards und Gegenstand intensiver Forschung. Um zu gewährleisten, dass die bereitgestellten Informationen den Stand des publizierten Wissens zum Zeitpunkt der Veröffentlichung entsprechen, haben die Verfasser sich daher Quellen bedient, die als zuverlässig einzustufen sind: Medizinische Leitlinien, Übersichtsarbeiten und ausgewählte klinische Studien. Trotz größtmöglicher Sorgfalt kann nicht gewährleistet werden, dass die darin enthaltenen Informationen fehlerfrei sind. Daher kann keine Haftung für etwaige Folgen aus dem Gebrauch dieser Informationen übernommen werden. Den Lesern wird empfohlen, sich nicht allein auf die in dieser Broschüre enthaltenen Informationen zu stützen, sondern sich selbst ein Bild anhand der aktuellen wissenschaftlichen Literatur zu machen. Darüber hinaus ersetzt diese Broschüre nicht die sorgfältige Lektüre der Gebrauchsanweisung der jeweils eingesetzten Medizinprodukte und Arzneimittel. Die jeweiligen Gebrauchsanweisungen, die geltenden Richtlinien und Vorschriften der örtlichen Behörden sowie die jeweils gültigen Hygienevorschriften sind stets zu beachten.

Bei Zeichen bzw. Namen, die mit ® gekennzeichnet sind, handelt es sich um eingetragene Marken der Fresenius-Gruppe in den jeweiligen Ländern.

Therapeutischer Plasmaaustausch mit der multiFiltratePRO – Grundlagen und Indikationen	1
1. Wirkprinzip des therapeutischen Plasmaaustauschs	4
1.1. Funktionsweise	4
1.2. Zielmoleküle	6
1.3. Substitutionslösungen	7
2. Anwendung der Plasmaseparation mit der multiFiltratePRO	8
2.1. Technische und personelle Voraussetzungen	8
2.2. Antikoagulation	8
2.3. Substitutionsvolumen (Dosis)	9
2.4. Zyklen und Therapieregime	10
2.5. Monitoring	12
2.6. Vermeidung von Komplikationen	12
3. Einsatzbereiche für den Plasmaaustausch in der Intensivmedizin	14
3.1. Akute, lebensbedrohliche Pankreatitis mit ausgeprägter Hypertriglyzeridämie	16
3.2. Thrombotische Mikroangiopathien	17
3.3. Vaskulitiden	18
3.4. Rasch progrediente Glomerulonephritis (Rapidly Progressive Glomerulonephritis / RPGN)	20
3.5. Fokal-segmentale Glomerulosklerose	21
3.6. Anti-GBM-Erkrankung (Goodpasture-Syndrom)	22
3.7. Autoimmune Enzephalitiden	23
3.8. Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS)	24
3.9. Guillain-Barré-Syndrom (GBS) und chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)	26
3.10. ABO-inkompatible Transplantation, Transplantation bei HLA-sensibilisierten Empfängern und antikörpervermittelte Transplantatabstoßung	28
Abkürzungsverzeichnis	30
Literatur	31

1 Wirkprinzip des therapeutischen Plasmaaustauschs

1.1. Funktionsweise

Der therapeutische Plasmaaustausch (TPE), auch als Plasmapherese bezeichnet, ist ein Verfahren zur unspezifischen Entfernung hochmolekularer, nicht-zellulärer Bestandteile aus dem Blut. TPE ist das am längsten angewandte Verfahren zur Entfernung pathogener Proteine aus dem Blut und hat die meisten Kategorie 1-Indikationen in den Leitlinien der AFSA.¹

Beim TPE wird das Plasma extrakorporal von den zellulären Blutkomponenten abgetrennt und meist durch isovolämische, isoonkotische Flüssigkeit wie Humanalbumin oder Frischplasma (FFP) ersetzt, die mit den zellulären Blutbestandteilen retransfundiert

wird. Die Abtrennung erfolgt über Filtermembranen oder durch Zentrifugation. Die multiFiltratePRO arbeitet nach dem Prinzip der Membranplasmaseparation (MPS) und ist damit eine spezifische Form des TPE. Neben der Abtrennung des Plasmas können auch spezifische Plasmafaktoren mittels FFP als therapeutische Maßnahme verabreicht werden (Abbildung 1).²

Der Plasmaaustausch ist ein Verfahren, mit dem Plasmabestandteile unspezifisch entfernt werden; spezifische Verfahren zur Entfernung einzelner Plasmabestandteile sind z.B. die Lipoproteinapherese oder die Immunapherese.

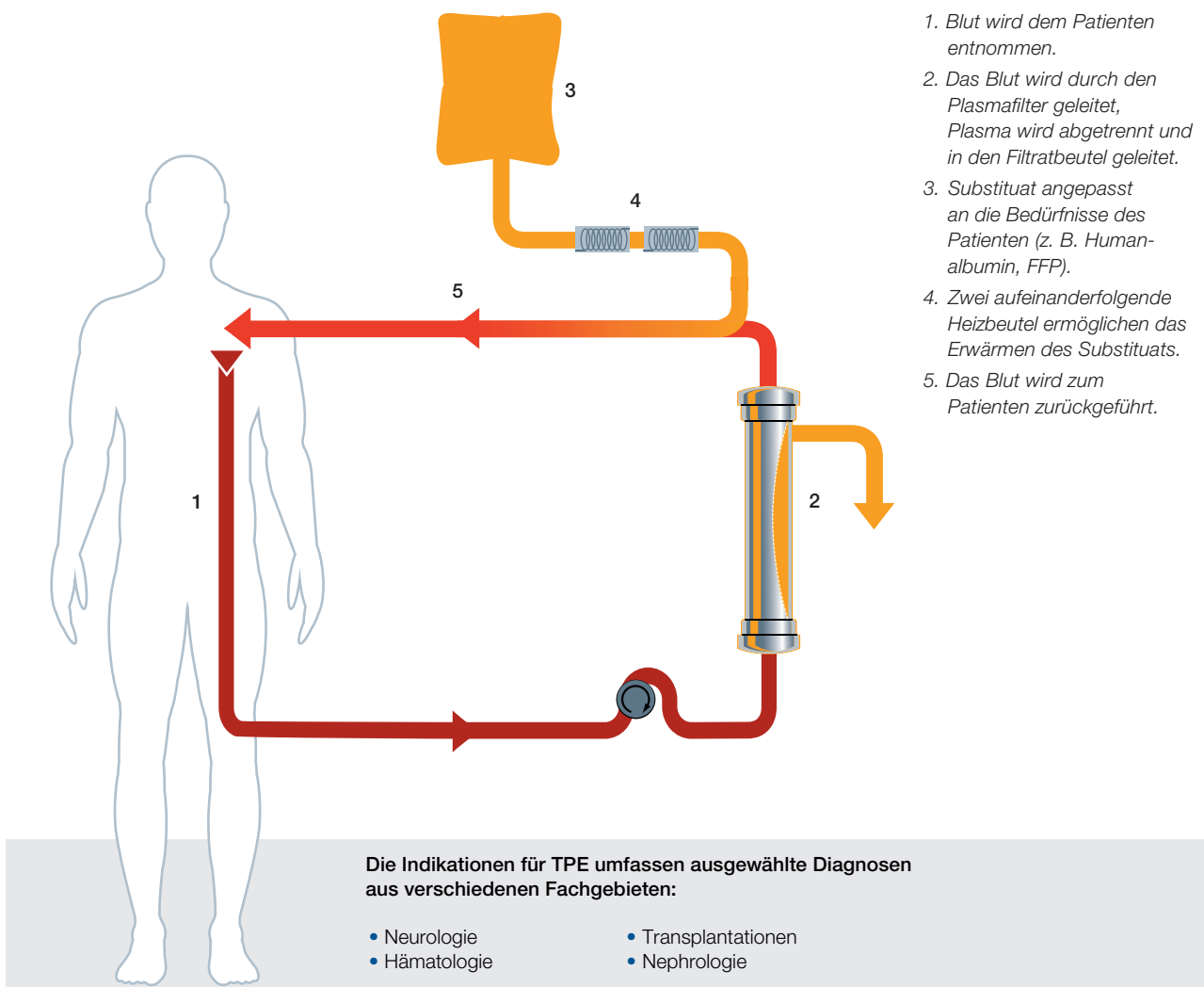


Abbildung 1: Funktionsprinzip des TPE mittels Membranplasmaseparation (MPS)

Die multiFiltratePRO

Einfaches Aufrüsten

Die Touchscreen-Bedienoberfläche führt den Anwender durch den Aufbau des Systems für den TPE einschließlich Spülen und Vorfüllen.

Wichtige Informationen auf dem Bildschirm

Druckanzeige, ausgetauschtes Volumen und Ziel-Plasmavolumen, Behandlungszeit, Flüsse und Druckhistorie.

Automatische Steigerung der Plasmafiltrationsmenge

Die multiFiltratePRO hat ein Verfahren zum schrittweisen Hochlauf des Plasma-Blut-Verhältnisses implementiert, um für einen sanfteren Start der Plasmaseparation sowie für stabilere Filtrationsbedingungen zu sorgen. Gegenüber einer manuellen schrittweisen Steigerung des Plasma-Blut-Verhältnisses ist dies mit Zeitersparnis für den Anwender verbunden (Abbildung 2).



Integrierte automatische Berechnung des Plasmavolumens

Das Plasmavolumen des Patienten und das entsprechende Plasmaaustauschvolumen können mit Hilfe des Plasmarechners der multiFiltratePRO berechnet werden.³

Plasmabeutelhalter

In die obere Waagschale gestellt vereinfacht der Plasmabeutelhalter den Umgang mit Flasche und Beutel in Augenhöhe.

Zwei integrierte Heizbeutel für Substitut

Zwei integrierte Heizbeutel wärmen die Substitutlösung behutsam an, um das Auskühlen des Patienten zu reduzieren.

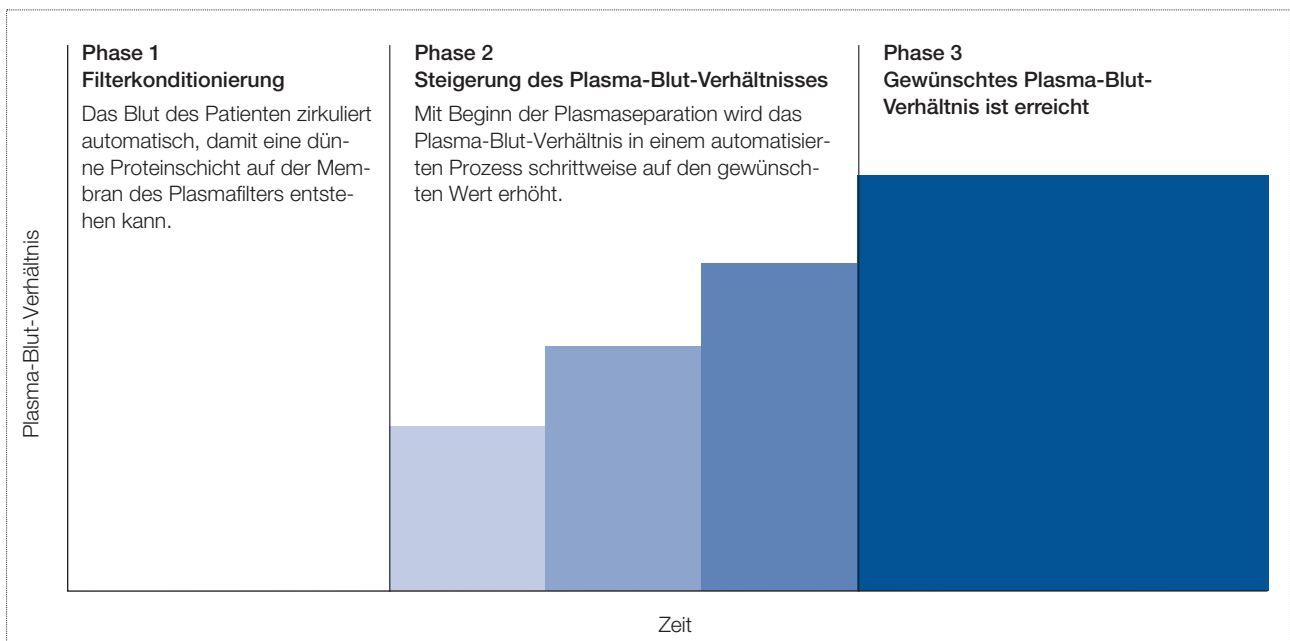


Abbildung 2: Automatische Steigerung des Plasma-Blut-Verhältnisses mit der multiFiltratePRO, um stabile Filtrationsverhältnisse aufzubauen⁴

1.2. Zielmoleküle

Der Plasmaaustausch entfernt einen Großteil der Proteine und proteingebundene Substanzen aus dem Blut. Dazu zählen autoimmune Antikörper, Immunkomplexe oder proteinbasierte Toxine, aber auch niedermolekulare Pathogene mit einem geringen Verteilungsvolumen und hoher Proteinaffinität.⁵ Ebenso entfernt der Plasmaaustausch einen Teil der nicht pathogenen Proteine wie Albumin oder Gerinnungsfaktoren, die teilweise durch die Substitutionsflüssigkeit ersetzt werden.

Mit dem Plasmaaustausch kann ein breites Spektrum krankheitsrelevanter Moleküle mit hohem Molekulargewicht eliminiert werden. Für den sinnvollen Einsatz eines Plasmaaustauschs können folgende Überlegungen zu den Eigenschaften der Zielsubstanzen herangezogen werden:

- Die Zielsubstanzen sind akut toxisch und/oder nicht durch konventionelle Therapien beeinflussbar, sodass eine schnelle extrakorporale Elimination indiziert ist⁶
- Das Molekulargewicht der Substanzen liegt über 15.000 Dalton, sodass andere Methoden wie eine Hämodialyse nicht in Betracht kommen⁶
- Die Gesamtclearance der Substanzen kann voraussichtlich durch Plasmaaustausch um mehr als 30 % erhöht werden⁷
- Die Verweildauer im Gefäßsystem ist ausreichend lang, um durch den Plasmaaustausch therapeutisch relevante Zeiträume mit niedrigen Plasmaspiegeln zu erzielen⁶

Aufgrund der unspezifischen Natur der Plasma-separation ist der Plasmaaustausch bei einem weiten Spektrum schwerer Erkrankungen einsetzbar. Dies erfordert eine enge Kooperation der Fachgebiete mit der technischen Expertise für extrakorporale Verfahren, also Nephrologen, Transfusions- und Intensivmediziner, mit den jeweiligen behandelnden Fachdisziplinen der Transplantationsmedizin, Neurologie, Kardiologie, Hämatologie, Onkologie und Pädiatrie. Ein aktueller Überblick über alle Indikationen, in denen der Plasmaaustausch und andere Aphereseverfahren regelmäßig eingesetzt werden, publiziert die Amerikanische Gesellschaft für Apherese (American Society for Apheresis/ASFA).⁸ Der Plasmaaustausch wird dort als Therapeutic plasma exchange (TPE) bezeichnet. Die ASFA gibt in regelmäßigen Abständen eine Übersicht aller Indikationen heraus, zu denen mindestens 10 Fallberichte in Zeitschriften mit Peer-Review vorliegen.⁸ Die Übersicht 2019 listet 84 verschiedene Indikationen für den Einsatz des TPE auf. Die Evidenz zum Einsatz verschiedener Verfahren in diesen Indikationen wird strukturiert bewertet und mit Empfehlungen versehen. In der Expertenkommission, die diese Bewertungen vornimmt, sind auch europäische Experten vertreten.

1.3. Substitutionslösungen

Zur Substitution des separierten Plasmas wird das entzogene Volumen einer Substitutionslösung in den Kreislauf des Patienten infundiert. Indikationsabhängig werden vor allem Humanalbuminlösung, FFP und/oder Plasmaderivate eingesetzt.

Humanalbumin-Lösung (5 %) ist leicht hypoonkotisch bis annähernd isoonkotisch gegenüber normalem humanen Plasma und stellt das mengenmäßig wichtigste Trägermolekül im Blut sofort wieder zur Verfügung. Allerdings besteht insbesondere bei einem regelmäßigen Plasmaaustausch über mehrere Anwendungen hinweg die Gefahr einer Depletion von Koagulationsfaktoren und Immunglobulinen.^{6, 8} Nach einem einmaligen Plasmaaustausch erreichen die partielle Prothrombinzeit und Thrombinzeit nach ca. 4 Stunden wieder den Ausgangswert, die Prothrombinzeit nach ca. 24 Stunden.

Dies setzt allerdings voraus, dass die Synthesefunktion des Patienten nicht krankheitsbedingt eingeschränkt ist. Die Serumspiegel der Immunglobuline werden durch einen Plasmaaustausch um ca. 60 % reduziert.⁶

FFP ersetzt als Substitutionsflüssigkeit zusätzlich Immunglobuline und alle Gerinnungsfaktoren. Die Verwendung von FFP wird empfohlen bei Patienten

mit akuter Blutungsgefahr, z.B. nach Nierenbiopsie innerhalb der letzten drei Tage oder bei aktiver alveolärer Hämorrhagie.⁹

Plasmaderivate können zur spezifischen Substitution von bestimmten Plasmabestandteilen wie Gerinnungsfaktoren oder Immunglobulinen eingesetzt werden. Eine Übersicht der relevanten Aspekte für die Wahl der Substitutionslösungen findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Aspekte zur Auswahl von Substitutionslösungen. Modifiziert nach Kaplan 2013, Padmanabhan et al 2019, Heibel et al 2019, Kaplan 2012^{6, 8-10}

	Humanalbumin	Gefrorenes Frischplasma
Gerinnungsfaktoren	Keine enthalten, Gefahr einer Verdünnungs-koagulopathie Bei Hämophilie A (Faktor VIII-Mangel) wird Faktor VIII gesondert zugeführt	In FFP enthalten, Aktivität nicht standardisiert
Immunglobuline	Keine enthalten Potentiell erhöhtes Infektionsrisiko durch Depletierung der Immunglobuline	In FFP enthalten, Aktivität nicht standardisiert Höheres Risiko anaphylaktoider Reaktionen im Vergleich zu Humanalbuminlösungen
Einsatzbereiche	Standard-Substitutionsflüssigkeit	Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko Bei wiederholter Behandlung mit starken Verdünnungseffekten

2 Anwendung der Plasmaseparation mit der multiFiltratePRO

2.1. Technische und personelle Voraussetzungen

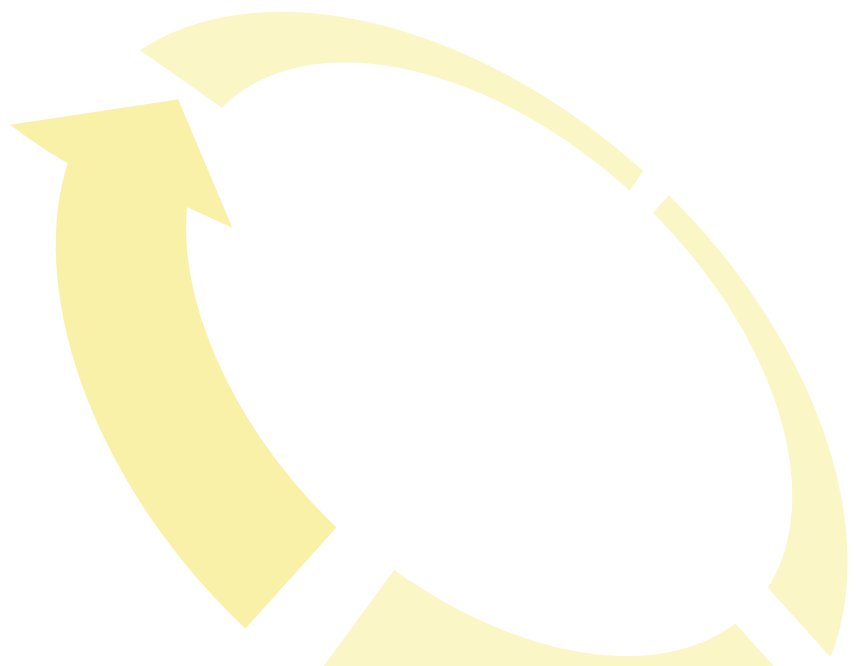
Aphereseverfahren erfordern bei ärztlichem und pflegerischem Personal umfangreiche Erfahrungen in der Betreuung von Patienten mit extrakorporalen Kreisläufen und der Behandlung potentieller Komplikationen. Ärzte müssen über intensivmedizinische Erfahrung verfügen. Die AphereseStandards der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie empfehlen den Nachweis der selbständigen Durchführung von Aphereseverfahren in mehreren Krankheitsbildern unter Leitung eines in den Verfahren erfahrenen Nephrologen über mindestens 6 Monate als Befähigungsnachweis.¹¹

Das mit der Durchführung betraute Pflegepersonal sollte nach der Einweisung in die Vorbereitung und Durchführung des Plasmaaustauschs durch den Anbieter des Aphereseverfahrens oder den Gerätehersteller mindestens einmal jährlich an einer apheresebezogenen Fortbildung teilnehmen.¹¹

Für den Plasmaaustausch reichen Blutflüsse zwischen 50-120 ml für zentrifugenbasierte und 150-200 ml/min für membranbasierte Systeme aus.¹² Die meisten Patienten erhalten für den TPE einen zentralvenösen Zugang, z.B. einen Shaldon-Katheter, mit dem ein zuverlässiger Blutfluss gewährleistet werden kann.¹²

2.2. Antikoagulation

Zur systemischen Antikoagulation bei Plasmaaustausch werden überwiegend Heparinlösungen eingesetzt. Die Dosierung der Antikoagulantien richtet sich initial nach den Empfehlungen der Gerätehersteller, den Erfahrungen mit den jeweiligen Systemen und dem klinischen Zustand des Patienten. Bei Verwendung von Heparin müssen eine erhöhte systemische Blutungsneigung und das Risiko einer Thrombozytopenie beachtet werden.¹¹



2.3. Austauschvolumen (Dosis)

Das zu behandelnde Plasmavolumen in einer Einzelbehandlung entspricht der „Dosierung“ des Verfahrens. Das Plasmavolumen eines Patienten wird anhand von Geschlecht, Größe, Gewicht und Hämatokrit abgeschätzt.¹¹ Zudem müssen erkrankungsspezifische Parameter wie der aktuelle Pathogentiter und die angestrebte Absenkung, die Korrelation von Symptomatik und Pathogenspiegeln und die begleitende Therapie berücksichtigt werden, um das gewünschte Behandlungsvolumen festzulegen. Die erreichbaren Reduktionsraten der Pathogene sind abhängig vom Volumen des gesamten behandelten Plasmas (Austauschvolumen). So kann mit einem Austauschvolumen, das dem Plasmavolumen des

Patienten entspricht, die Ausgangskonzentration von Serumproteinen um etwa 63 % gesenkt werden. Eine Erhöhung des Austauschvolumens auf das 1,4fache Plasmavolumen erhöht die Eliminationsrate auf ca. 75 %. Eine weitere Erhöhung des Austauschvolumens verbessert die Effizienz nur marginal, daher werden meist keine höheren Austauschvolumina gewählt.⁶

Die grundlegenden Berechnungen des zu behandelnden Plasmavolumens erfolgen anhand der Formeln von Nadler, Sprenger oder Pearson.¹¹ Mit der multiFiltratePRO kann direkt an der Maschine das benötigte Volumen anhand der Formel von Sprenger berechnet werden.³

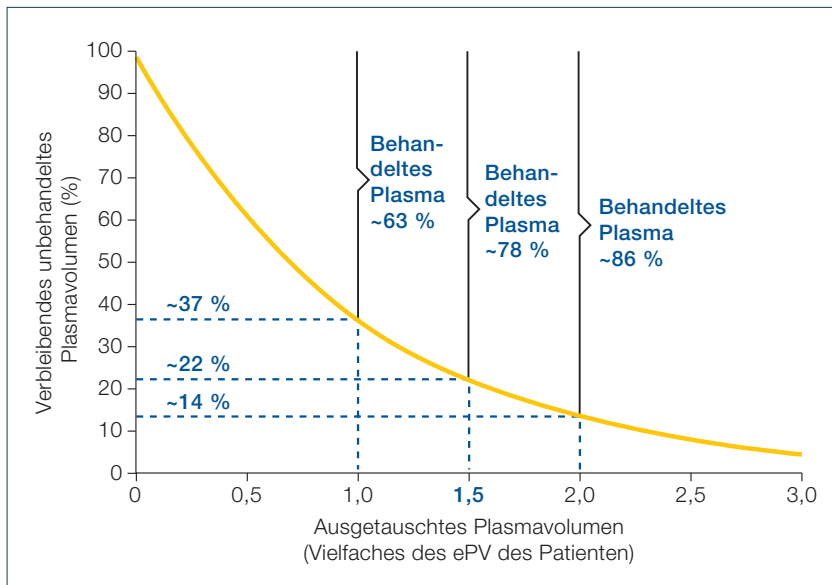


Abbildung 3: Effizienz der Membranplasmaseparation im Verhältnis zum ausgetauschten Plasmavolumen (modifiziert nach Kaplan 2013)⁶ (ePV = errechnetes Plasmavolumen)

2.4. Zyklen und Therapieregime

Bei hochmolekularen Pathogenen wie Immunglobulinen, Lipoproteinen oder Kryoglobulinen kommt es nach einem Plasmaaustausch regelmäßig zu einem erneuten Konzentrationsanstieg, unter anderem durch Diffusion aus dem Gewebe und Resynthese.⁶ Daher wird der Plasmaaustausch in der Regel in Behandlungszyklen über mehrere Tage durchgeführt, um neu synthetisierte oder aus dem Gewebe in das Gefäßvolumen diffundierte Pathogene zu eliminieren. Die Pathogentiter nehmen im Verlauf der Behandlung in einem charakteristischen sägezahnartigen Muster ab (Abbildung 4). Die Kenntnis der Kinetik im Gefäßsystem und der Syntheserate pathologisch relevanter Proteine ist daher von großer Bedeutung für die Planung der Behandlungszyklen.

Für viele Indikationen sind spezifische Behandlungszyklen in Kombination mit medikamentösen Maßnahmen entwickelt worden, die dem Krankheitsverlauf und dem zu erreichenden Zieltiter des Pathogens Rechnung tragen. So kann es z.B. sinnvoll sein, nur alle zwei Tage zu behandeln, nachdem das Pathogen durch Rediffusion in das Gefäßsystem wieder ein Fließgleichgewicht mit seinen extravasalen Quellen erreicht hat.⁶ In Tabelle 2 sind die intravaskulären Konzentrationen und der tägliche Umsatz wichtiger Proteine aufgelistet. Je höher der intravaskuläre Anteil, desto mehr Proteine können mit einem Plasmaaustausch entfernt werden, und je höher der Umsatz, desto mehr Protein wird innerhalb eines Tages nachgebildet.⁶

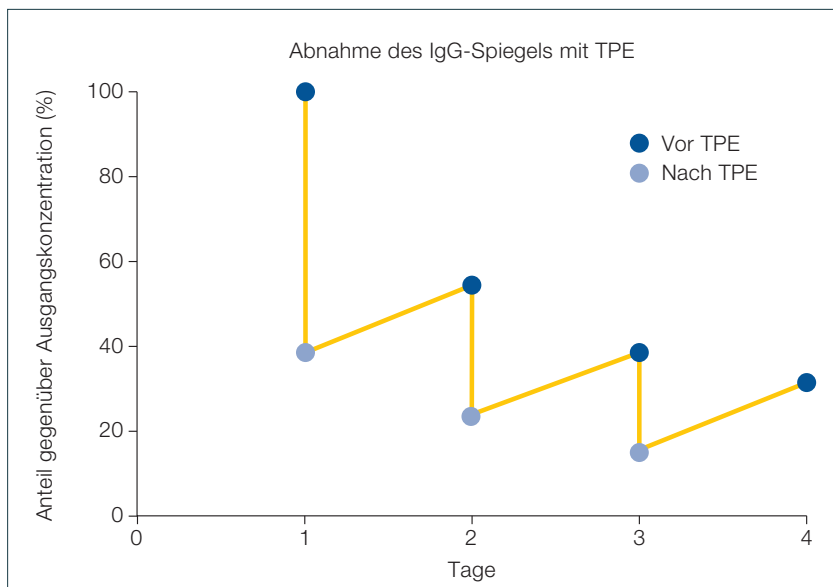


Abbildung 4: Verlauf der IgG-Serumspiegel während drei aufeinanderfolgenden Behandlungen. Nach dem Plasmaaustausch steigen die intravaskulären Spiegel durch Resynthese und Diffusion wieder an. Modifiziert nach Kaplan 2013⁶

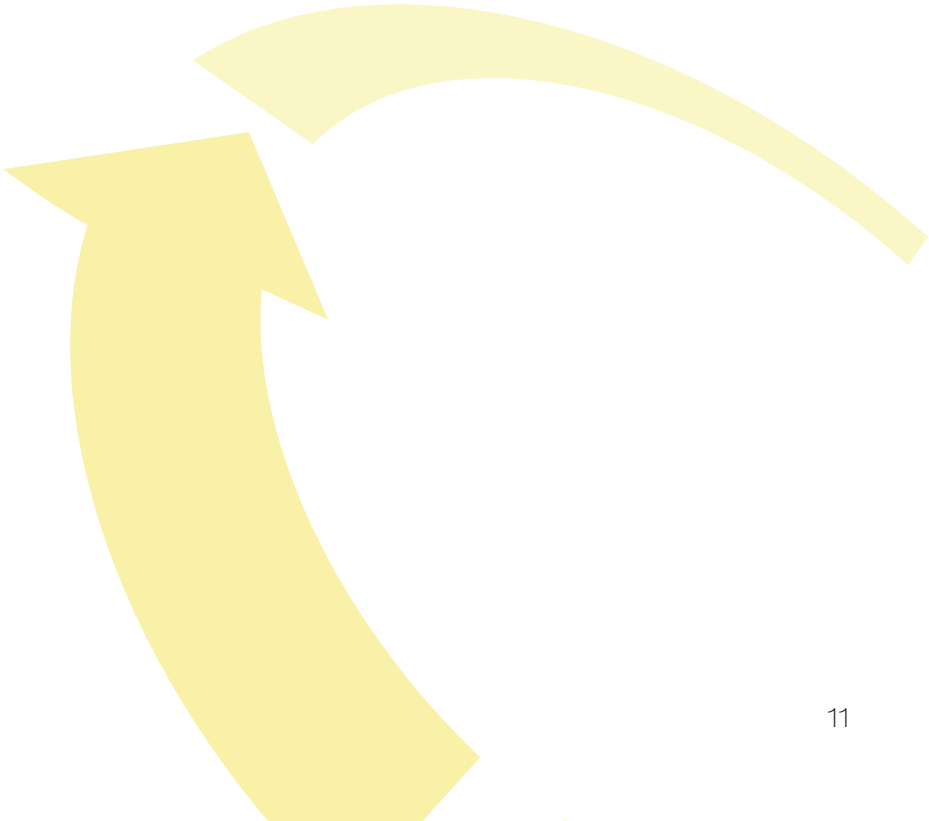
Tabelle 2: Übersicht über den intravaskulären Anteil verschiedener Proteine am Gesamt-Körperpool und dem Anteil, der täglich erneuert wird. Modifiziert nach Kaplan 2013⁶

Physiologische Proteine	Intravaskulärer Anteil an Gesamtmenge im Körper (%)	Anteiliger Umsatz (Fractional turnover rate) in % pro Tag
IgG (ausgenommen IgG3)	45	7
IgG3	64	17
IgMa	78	19
IgA	42	25
IgD	75	37
IgE	45	94
Albumin	44	11
Komplementfaktor C3	67	41
Komplementfaktor C4	66	43
Fibrinogen	81	24
Faktor VIII	71	150
Antithrombin III	45	55
Pathogene Proteine		
IgM bei Makroglobulinämie	89	25*
Bence-Jones-Protein	**	**
Endotoxine	>50	#
Immunkomplexe	>50	#
TNF	<50	

* sehr variabel;

** sehr stark abhängig von der renalen Restfunktion;

abhängig von der Umsatzgeschwindigkeit des Retikuloendothelialen Systems.



2.5. Monitoring

Neben den Vitalparametern sollten zur Überwachung des Plasmaaustauschs insbesondere die Gerinnungsparameter (z.B. Thrombozytenzahl, Fibrinogenkonzentration, aPTT) kontrolliert werden.¹¹ Die Albuminkonzentration kann vor und nach dem Plasmaaustausch gemessen werden. Serum-Elektrolyte inklusive des ionisierten Calciums und der Säure-Basen-Haushalt⁶ sind besonders wichtig bei Substitution von FFP.

Wenn eine Mindest-Absenkung für eine erfolgreiche Therapie erreicht werden muss, erfordert dies eine Messung des Zielmolekül-Titers, z.B. bei der Lipoproteinapherese.¹¹ Viele Behandlungsschemata orientieren sich allerdings ausschließlich am klinischen Bild zur Beurteilung des Therapieerfolgs.

2.6. Vermeidung von Komplikationen

Wichtig ist eine gezielte Anamnese zur Evaluation von Risikofaktoren, wie der Verträglichkeit vorheriger Apheresebehandlungen, kardiovaskulärer Beschwerden und der Behandlung mit ACE-Hemmern.¹¹ Tendenziell schätzen Ärzte aus Fachrichtungen, die nicht selbst Plasmaaustauschbehandlungen durchführen, das Risiko dieser Behandlungen zu hoch ein.² Tatsächlich treten im Durchschnitt aller Apheresebehandlungen bei weniger als 5 % unerwünschte Ereignisse auf.¹³ Am häufigsten berichtet werden Unverträglichkeitsreaktionen mit der Substitutionsflüssigkeit und Membranen (z.B. Urtikaria), hämodynamische Instabilität, Veränderungen des Blutbildes, Probleme mit dem Zugang, Hypokaliämie, Hypokalziämie, Abnahme der Serum-Vitaminspiegel und disseminierte intravasale Gerinnungsstörungen.²

Blutdruck

Wie bei allen extrakorporalen Verfahren kann der Plasmaaustausch einen akuten, vorübergehenden Blutdruckabfall bewirken. Daher muss eine blutdrucksenkende Medikation ggf. angepasst werden. ACE-Hemmer sollten grundsätzlich pausiert werden, da die negativ geladenen Oberflächen der Apherese-systeme das Bradykinin-Kallikrein-System aktivieren können. Wird diese Aktivierung durch ACE-Hemmer weiter verstärkt, kann daraus eine schwere arterielle Hypotonie resultieren. Dieser Effekt kann grundsätzlich bei allen Apherese-systemen auftreten.¹

Blutbild

Veränderungen des Blutbildes, insbesondere ein Abfall des Hämoglobins und der Thrombozyten, können durch Hämolyse auftreten, aber auch durch Dilution und Volumenexpansion.² Auf die Depletierung der Gerinnungsfaktoren durch die Substitutionslösungen wird unter 1.3 eingegangen. Je häufiger ein Plasmaaustausch bei einem Patienten durchgeführt wird, desto engmaschiger muss die Gerinnung überwacht werden.

Elektrolytverschiebungen

Hypokaliämie entsteht durch Bindung von Plasma-Kalzium an das darin enthaltene Zitrat, z.B. durch Verdünnungseffekte bei Einsatz von FFP. Eine Hypokaliämie kann sich ausbilden, wenn mit Humanalbumin substituiert wird, da dieses nur minimale Mengen an Kalium (<2 mmol/l K⁺) enthält.¹⁰ Die prophylaktische Gabe von Calcium und Kalium kann das Risiko vermindern.

Medikamente

Plasmaaustauschverfahren können auch zu einer klinisch relevanten Elimination von Medikamenten aus dem Blutkreislauf führen, insbesondere von Proteinen wie z.B. rekombinanten Antikörpern.¹¹ Allerdings ist eine hohe Eliminationsrate nicht automatisch gleichbedeutend mit einer verminderten Wirkung: Für Rituximab wurde ein Abfall der Serumspiegel um bis zu 65 % ohne Wirkungsverlust beschrieben. Möglicherweise eliminiert der Plasmaaustausch ausschließlich Antikörper, die nicht an die Zielstrukturen gebunden haben und daher keine Rolle für die Wirksamkeit der Substanz spielen.²

Eine Übersicht der Medikamente, für die eine Beeinflussung durch Plasmaaustausch beschrieben wurde, findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Einfluss des Plasmaaustauschs auf die Wirkkonzentration von Medikamenten. Modifiziert nach Renders L, Wen M, Küchle C 2014²

Reduktion der Plasmaspiegel
Ampicillin, Amlodipin, Basilixumab, Chloramphenicol, Diltiazem, Gentamycin, Lepuridin, Propranolol, Teicoplanin, Tobramycin, Verapamil
Plasmaseparation als Therapie bei Überdosierung
Acetaminophenon, Amitriptylin, Amlodipin, Carbamazepin, Cisplatin, Ethylendibromid, Methotrexat, Propranolol, Propafenon (Daten uneinheitlich), Verapamil, Vincristin (Daten uneinheitlich)

3 Einsatzbereiche für den Plasmaaustausch in der Intensivmedizin

Aphereseverfahren können aufgrund ihres breiten Wirkspektrums auf große im Blut gelöste Moleküle sowie Moleküle mit hoher Plasmaeiweißbindung bei einer Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen eingesetzt werden. Die Indikationsstellung geschieht in Abstimmung mit den jeweiligen Fachdisziplinen, die den Patienten aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung betreuen.¹¹

Zahlreiche Indikationen für den Plasmaaustausch können auch bei intensivmedizinischen Patienten auftreten und behandlungspflichtig werden. In der Intensivmedizin stehen die Indikationen im Vordergrund, bei denen lebensbedrohliche Zustände rasch beherrscht oder drohende schwere Organschäden rechtzeitig abgewendet werden müssen. Im Folgenden werden Indikationen vorgestellt, die in der Literatur im intensivmedizinischen Umfeld beschrieben wurden. Die nachfolgenden Ausführungen sowie die darin zitierten Quellen befassen sich mit dem TPE und einigen ihrer Indikationen im Allgemeinen und nicht mit dem Einsatz der multiFiltratePro im Speziellen. Neben einer Beschreibung des Krankheitsbildes und der Aufgabe des Plasmaaustauschs bei der Therapie werden auch die Aussagen der re-

levanten Leitlinien zusammengefasst, insbesondere der Standard der Therapeutischen Apherese der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V.¹¹ und die „Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue“.⁸

Beide Leitlinien verwenden dasselbe Empfehlungssystem mit folgenden Einstufungen (Tabellen 4, 5):

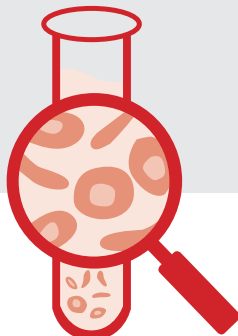
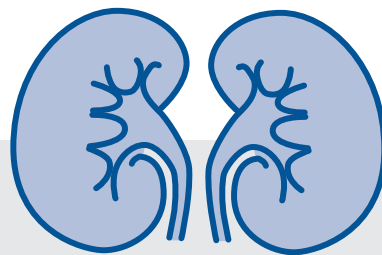
Tabelle 4: Kategorien für den klinischen Einsatz der therapeutischen Apherese. Nach Schettler 2019¹⁰

Indikationsstärke	
Kategorie	Beschreibung
I	Apheresebehandlung ist Erstlinien-Therapie sowohl als alleinige Therapieoption als auch in Kombination mit anderen Therapien
II	Apheresebehandlung ist Zweitlinien-Therapie sowohl als alleinige Therapieoption als auch in Kombination mit anderen Therapien
III	Therapeutische Apherese als Behandlungsoption nicht etabliert. Ihr Einsatz muss jeweils im klinischen Einzelfall entschieden werden.
IV	Publizierte Daten zeigen, dass die therapeutische Apherese nicht wirksam oder sogar nachteilig ist.



Tabelle 5: Evidenzbasierte Empfehlungsgrade der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie für den Einsatz der therapeutischen Apherese. Modifiziert nach Schettler 2019¹⁰

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



3.1. Akute, lebensbedrohliche Pankreatitis mit ausgeprägter Hypertriglyzeridämie

Pathogenese

Patienten mit akuter Pankreatitis entwickeln diese in ca. 10 % der Fälle aufgrund einer schweren Hypertriglyzeridämie (5- >10 mmol/l), z.B. im Rahmen eines Chylomikronämie-Syndroms. Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Behandlung von Dyslipidämien gehen davon aus, dass die Rolle der Hypertriglyzeridämie für die Entwicklung schwerer akuter Pankreatitiden eher unterschätzt wird.¹⁵ Als Auslöser der Pankreatitis vermutet man große, triglyzeridreiche Lipoproteine, die die Mikrozirkulation im Pankreas behindern. Die daraus resultierende Ischämie führt zur hydrolytischen Freisetzung von freien Fettsäuren, die das Pankreasgewebe schädigen.⁸

Einsatz des Plasmaaustauschs

Sind massiv erhöhte Triglyzeridwerte (>10 mmol/l bzw. >885 mg/dl) Ursache einer Pankreatitis, kann durch einen Plasmaaustausch sowohl der Zustand als auch die Prognose des Patienten akut verbessert werden.¹¹ Der Plasmaaustausch hat allerdings keinen längerfristigen Effekt, daher ist eine parallele lipid-senkende Therapie unbedingt notwendig. Bei akuter Pankreatitis reichen meist 1-3 Plasmaseparationen aus.⁸

Leitlinienempfehlungen

Standards der Therapeutischen Apherese der DGfN 2019, Seite 26¹¹:

Indikationsstärke: I

Empfehlungsgrad: IB

ASFA-Leitlinien 2019, Seite 243⁸:

Indikationsstärke: III

Empfehlungsgrad: IC

Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, Seite 3037¹⁴:

„Plasmaaustausch kann bei akuter Pankreatitis die Triglyzeridspiegel schnell senken.“



3.2. Thrombotische Mikroangiopathien

Pathogenese

Die thrombotische Mikroangiopathie (TMA) beschreibt einen klinischen Symptomkomplex mit unterschiedlichen Ätiologien, die durch Schädigung des vaskulären Endothels zu Thrombosen in kleinen Blutgefäßen und Kapillaren führen.¹⁵ Auslöser können Infektionen, Traumata, Tumoren, Medikamente und autoimmune Reaktionen sein, teilweise aufgrund anderer Erkrankungen wie systemischer Lupus erythematoses.¹⁶ Die TMA ist gekennzeichnet durch eine hämolytische Anämie und einen Abfall der Thrombozytenzahl, verbunden mit einem Anstieg der Laktatdehydrogenase und einem verminderten Haptoglobin.¹¹

Allgemein wird unterschieden zwischen thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP), hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) und atypischem HUS (aHUS), einem Sammelbegriff für verschiedene Ätiologien. Die unterschiedlichen Formen der TMA lassen sich klinisch schwer unterscheiden. Richtungsweisend für die Diagnose der TTP ist der Nachweis einer stark verminderten Aktivität von ADAMTS13 und bei STEC-HUS (auch EHEC-HUS) von Shigatoxin-produzierenden *Escherichia coli*-Stämmen.¹¹

Einsatz des Plasmaaustauschs

Bei Patienten mit klinischem Bild einer TMA kann ein Plasmaaustausch mit Substitution von FFP durchgeführt werden, bis eine Differentialdiagnose gestellt wird.¹¹ Bei septischen Patienten kann eine Abgrenzung zu einer disseminierten intravaskulären Gerinnung (DIC) schwierig sein.¹⁶

Die fortgesetzte Durchführung eines Plasmaaustauschs ist bei TTP indiziert, wenn vor dem ersten Zyklus eine ADAMTS13-Aktivität unter 10 % nachgewiesen und Shigatoxin-produzierende *Escherichia coli* ausgeschlossen werden konnten. Der Plasmaaustausch sollte mit einer Steroidtherapie und ggf. weiterer immunsuppressiver Therapie fortgeführt werden, bis zweimal Thrombozytenwerte über 150/nl gemessen wurden.¹¹

Bei STEC-HUS mit akuter Nierenschädigung kann der Plasmaaustausch zur Toxineliminierung und Normalisierung des aktivierten Komplementsystems eingesetzt werden, allerdings gibt es Hinweise auf eine Verstärkung neurologischer Symptome durch die Therapie.¹¹

Leitlinienempfehlungen

Standards der Therapeutischen Apherese der DGfN 2019, Seite 34¹¹:

Indikationsstärke: I

Empfehlungsgrad: IA

ASFA-Leitlinien 2019, Seite 323⁸:

Indikationsstärke: I

Empfehlungsgrad: IA

Leitlinien der British Society for Haematology 2012¹⁷:

Täglicher Plasmaaustausch ist die Grundlage der Behandlung und hat die Letalität von über 90 % auf 10-20 % gesenkt.

3.3. Vaskulitiden

Pathogenese

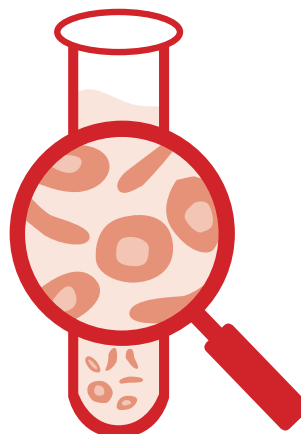
Vaskulitiden sind entzündliche Prozesse in den kleinen und mittleren Blutgefäßen, die zu Nekrosen des Gefäßendothels führen. Unter diesem Leitsymptom wird eine große Zahl unterschiedlicher Erkrankungen subsummiert. Die International Chapel Hill Consensus Conference hat bereits 2012 über 27 klinische Manifestationen von Vaskulitiden klassifiziert, ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben.¹⁸

Etablierte Einsatzgebiete für den Plasmaaustausch sind schwerste Formen ANCA-assoziiierter nekrotisierender Vaskulitiden, die durch die namensgebenden antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA) charakterisiert sind. Diese Antikörper verursachen Nekrosen des Gefäßendothels, die wiederum die Gerinnungskaskade aktivieren.^{8, 11}

Die ANCA-Vaskulitiden werden in drei klinische Phänotypen unterteilt: Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Wegener-Granulomatose), Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss-Syndrom) und die Mikroskopische Polyangiitis (MPA), bei der keine Granulomatose nachweisbar ist. Alle Formen sind durch eine Beteiligung der Nieren und häufig auch ein pulmorenales Syndrom gekennzeichnet.¹¹

Einsatz des Plasmaaustauschs

Der Plasmaaustausch wird vor allem bei Patienten mit akuter Dialysepflicht oder raschem Kreatininanstieg bzw. schwerer Nierenbeteiligung (Kreatinin $>500 \mu\text{mol/l}$), pulmonalen Blutungen oder bei Nachweis von Antikörpern gegen die glomeruläre Basalmembran (Overlap-Syndrom) eingesetzt. Meist wird die Behandlung über 7-14 Tage 1x täglich eingesetzt.¹¹



**Leitlinienempfehlungen
Standards der Therapeutischen Apherese
der DGfN 2019, Seite 39¹¹:**

Indikationsstärke: I

Empfehlungsgrad: 1A

(bei diffuser alveolärer Hämorrhagie 1C)

ASFA-Leitlinien 2019, Seite 45⁸:

GPA, MPA, renal begrenzte Vaskulitis

- Krea. $\geq 5,7$ mg/dl bzw. dialysepflichtig

Indikationsstärke: I

Empfehlungsgrad: 1A

- Krea. $\leq 5,7$ mg/dl

Indikationsstärke: III

Empfehlungsgrad: 2C

- Diffuse alveoläre Hämorrhagie

Indikationsstärke: I

Empfehlungsgrad: 1C

EGPA

Indikationsstärke: III

Empfehlungsgrad: 2C

**Leitlinien Zerebrale Vaskulitis und zerebrale
Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden und
rheumatischen Grunderkrankungen der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie,
Seiten 29, 38²⁰:**

Polyarteriitis nodosa: „In schweren Fällen können eine Plasmaaustauschbehandlung und der Einsatz von Immunsuppressiva notwendig werden.“

„Eine Plasmaseparation kann bei rapid-progressiver Glomerulonephritis oder schwerer alveolärer Hämorrhagie bei einer GPA und MPA individuell erwogen werden.“

**Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-
assoziierten Vaskulitiden der Deutschen
Gesellschaft für Rheumatologie, Seite S84²⁰:**

„Bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin >500 $\mu\text{mol/l}$ bzw. $>5,8$ mg/dl) aufgrund einer aktiven rapid progressiven Glomerulonephritis soll zusätzlich eine Plasmaseparationsbehandlung erwogen werden. (Ib, A)“

3.4. Rasch progrediente Glomerulonephritis (Rapidly Progressive Glomerulonephritis/RPGN)

Pathogenese

Die rasch progrediente Glomerulonephritis ist eine schwere Symptomatik bei einer Reihe von Erkrankungen unterschiedlicher Genese. Eine autoimmunologische Ursache wurde nachgewiesen bei einigen Formen der systemischen Amyloidose, der Anti-GBM-Erkrankung/Goodpasture-Syndrom (siehe Absatz 3.6), der IgA-Nephropathie, dem systemischen Lupus erythematodes (SLE), ANCA-assoziierte Vasculitiden (siehe Absatz 3.3) und der IgA-Vasculitiden (Henoch-Schönlein Purpura).⁸

Die RPGN bei den genannten Erkrankungen wird entweder durch Autoantikörper ausgelöst, die spezifisch gegen Epitope der Nierenzellen gerichtet sind, oder im Rahmen systemischer Reaktionen, die unter anderem die Niere betreffen. Dies ist zum Beispiel der Fall beim SLE, einer systemischen Inflammation durch verschiedene Autoantikörper, die sich in der Schädigung unterschiedlichster Organe manifestiert. Besonders charakteristisch ist die Lupusnephritis, die bei mehr als der Hälfte aller Patienten auftritt. Der Nachweis spezifischer Antikörper, wie anti-ds-DNS-Antikörper, Lupus-Antikoagulans oder Antiphospholipid-Antikörper unterstützt die Diagnose.^{8, 11}

Einsatz des Plasmaaustauschs

Nur wenn histologisch und/oder immunologisch eine mit Plasmaaustausch beeinflussbare Ätiologie der RPGN erkennbar ist, kann sein Einsatz erwogen werden. Der Plasmaaustausch ist indiziert bei schwersten Ausprägungen, wenn alle anderen nicht-invasiven Therapieoptionen ausgeschöpft wurden oder aufgrund spezifischer Konstellationen nicht anwendbar sind. Dies ist beim SLE der Fall für thrombotisch-thrombozytopenische Purpura oder bei sehr kritischen Zuständen, z.B. wenn aufgrund infektiöser Komplikationen die Immunsuppression reduziert werden muss.^{8, 11}

Leitlinienempfehlungen Lupus-Nephritis bei SLE Standards der Therapeutischen Apherese der DGfN 2019, Seite 42¹¹:

Indikationsstärke: III
Empfehlungsgrad: 2B

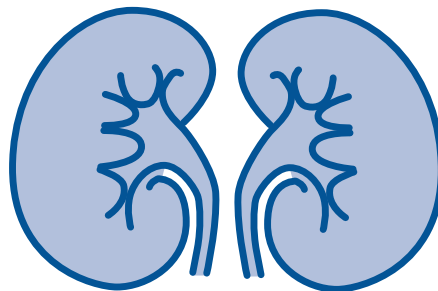
ASFA-Leitlinien 2019, Seite 311⁸:

Indikationsstärke: II
Empfehlungsgrad: 2C

Leitlinienempfehlungen IgA-Nephropathie mit RPGN

ASFA-Leitlinien 2019, Seite 247⁸:

Indikationsstärke: III
Empfehlungsgrad: 2B



3.5. Fokal-segmentale Glomerulosklerose

Der Begriff der fokal-segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) beschreibt sowohl eine Erkrankung mit einer primären Schädigung der Podozyten als auch einen histologischen Befund an der Niere, der mit verschiedenen renalen Ätiologien assoziiert ist. Klinisch ist die FSGS häufig durch ein steroidrefraktäres nephrotisches Syndrom (Proteinurie >3,5 g/Tag, Hypoproteinämie <60 g/l) mit progredienter Niereninsuffizienz gekennzeichnet, histologisch durch fokale Sklerosen einzelner Glomeruli in direkter Nachbarschaft zu völlig intakten Glomeruli.^{8, 11}

Pathogenese

Für den Einsatz des Plasmaaustauschs relevant ist die sekundäre FSGS nach Nierentransplantation. Die Pathogenese ist unklar, vermutet wird ein bis heute nicht identifizierter löslicher Faktor, der die Fußfortsätze der Podozyten verschmelzen lässt und so deren Filtrationsfunktion aufhebt. Bei 20-50 % aller FSGS-Patienten kommt es nach der ersten Transplantation zu einem Wiederauftreten der FSGS.^{8, 11}

Einsatz des Plasmaaustauschs

Der Plasmaaustausch wird als letzte Therapieoption bei Patienten mit drohendem Verlust einer Transplantatniere eingesetzt, insbesondere bei frühem Rezidiv. Sie kann bei >50 % der Patienten ein Wiederauftreten der FSGS partiell oder vollständig verhindern.⁸

Leitlinienempfehlungen

Standards der Therapeutischen Apherese der DGfN 2019, Seite 43¹¹:

Indikationsstärke: III

Empfehlungsgrad: 2B

ASFA-Leitlinien 2019, Seite 229⁸:

Wiederauftreten nach Nierentransplantation

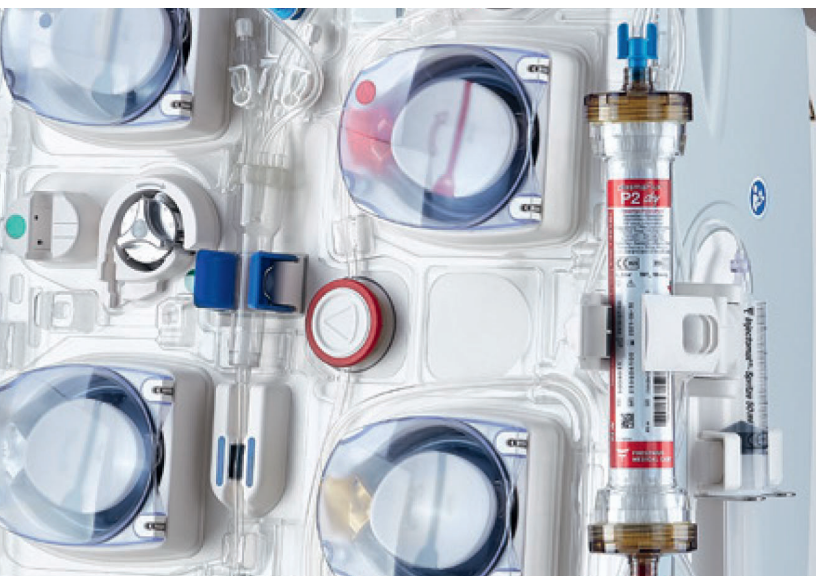
Indikationsstärke: I

Empfehlungsgrad: 1B

Steroidrefraktär bei primärer Niere

Indikationsstärke: III

Empfehlungsgrad: 2C



3.6. Anti-GBM-Erkrankung (Goodpasture-Syndrom)

Die anti-glomeruläre Basalmembran-Erkrankung (Anti-GBM) ist gekennzeichnet durch einen raschen Funktionsverlust der Niere verbunden mit teilweise lebensbedrohlichen pulmonalen Hämorrhagien.

Pathogenese

Auslöser sind Autoantikörper, die spezifisch die Alpha-3-Kette des Typ IV-Kollagens attackieren, einem Bestandteil der Basalmembran von Blutgefäßen der Nieren und der Lunge. Die daraus resultierende nekrotisierende Glomerulonephritis ist gekennzeichnet durch Ablagerungen von IgG an der glomerulären Basalmembran. Damit verbunden ist die Aktivierung des Komplementsystems und anderer immunologischer Pfade, die die Basalmembran zusätzlich schädigen.¹¹

Einsatz des Plasmaaustauschs

Aufgrund des schweren, rasch progredienten Verlaufs wird eine frühzeitige Kombination der immun-suppressiven Therapie mit dem Plasmaaustausch empfohlen. Bei Patienten, die noch Serum-Kreatininwerte unter 5,7 mg/dl aufweisen, kann so häufig die Nierenfunktion erhalten werden.⁸ Bei Patienten mit diffuser alveolärer Hämorrhagie sollte ganz oder teilweise FFP als Substitutionsflüssigkeit eingesetzt wer-

den, um die Beeinträchtigung der Blutgerinnung zu reduzieren.²¹ Die Behandlungsdauer sollte mindestens 10 Tage betragen und richtet sich nach der klinischen Entwicklung des Patienten, nicht dem Anti-GBM-Titer.⁸

Leitlinienempfehlungen

Standards der Therapeutischen Apherese der DGfN 2019, Seite 45¹¹:

Indikationsstärke: I

Empfehlungsgrad: 1B

ASFA-Leitlinien 2019, Seite 197⁸:

Diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH)

Indikationsstärke: I

Empfehlungsgrad: 1C

- Nicht dialysepflichtig

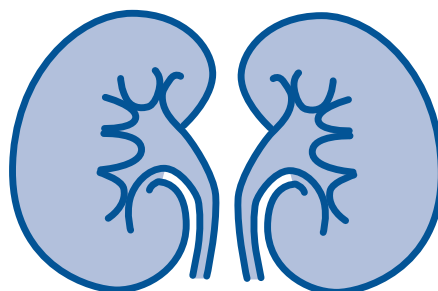
Indikationsstärke: I

Empfehlungsgrad: 1B

- Dialysepflichtig, keine DAH

Indikationsstärke: III

Empfehlungsgrad: 2B



3.7. Autoimmune Enzephalitiden

Unter dem Sammelbegriff autoimmune Enzephalitiden werden neuropsychiatrische Symptomkomplexe zusammengefasst, die durch Autoantikörper gegen Strukturen der Grauen Substanz ausgelöst werden. Die neuropsychiatrische Symptomatik entwickelt sich meist schrittweise über Tage und Wochen. Sie umfasst unter anderem psychotische Symptome, rasch progrediente Gedächtnisstörungen, Myoklonien, epileptische Anfälle und Schlafstörungen. Bis zu 70 % der Patienten werden intensivpflichtig. Die neurologischen Symptome sind charakteristisch für die zugrundeliegende Pathophysiologie, ein sicherer Nachweis der autoimmunen Genese ist aber nur anhand der Autoantikörper im Liquor und/oder im Serum möglich.¹¹

Pathogenese

Auslöser autoimmuner Enzephalitiden sind Autoantikörper gegen spezifische neuronale Proteine, z. B. gegen N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDAR) oder Proteine spannungsabhängiger Kaliumkanäle (VGKC-Komplex). Als Ursache der Bildung dieser Autoantikörper sind teilweise Tumoren oder stattgehabte Infektionen nachweisbar. Die Autoantikörper führen zuerst zu Funktionsstörungen, später auch zum Absterben von Neuronen. Der Spiegel der Autoantikörper korreliert teilweise mit der Erkrankungsschwere.^{8, 11}

Einsatz des Plasmaaustauschs

Obwohl die Autoantikörper im ZNS und damit jenseits der Blut-Hirn-Schranke aktiv sind, führt die Depletierung im Intrasalraum zu einer Umverteilung und Titerabnahme im ZNS. Bei fulminanten Verläufen und charakteristischen Symptomen kann ein Plasmaaustausch schon vor dem Nachweis der spezifischen Antikörper sinnvoll sein, weil ein früher Behandlungsbeginn mit einer besseren Prognose assoziiert ist.¹¹

Der Plasmaaustausch ist ebenso wie Kortikosteroide und intravenöse Immunglobuline zur Erstbehandlung geeignet. Meist werden 5-10 Behandlungen innerhalb von 14 Tagen durchgeführt.^{8, 11}

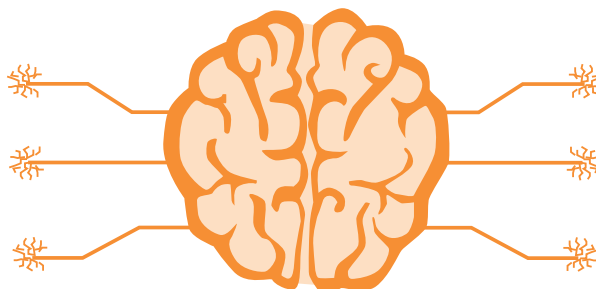
Leitlinienempfehlungen

Standards der Therapeutischen Apherese der DGfN 2019 für alle autoimmunen Enzephalitiden, Seite 55¹¹:

Indikationsstärke: I
Empfehlungsgrad: 1B

ASFA-Leitlinien 2019, Seiten 269, 351⁸:

- NDMAR-Enzephalitis
Indikationsstärke: I
Empfehlungsgrad: 1C
- Erkrankungen mit Antikörpern gegen spannungsgesteuerte Kaliumkanäle einschließlich LGI1/
CASPR2-Enzephalitis
Indikationsstärke: II
Empfehlungsgrad: 1B



3.8. Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS)

Die Myasthenia gravis ist gekennzeichnet durch eine allgemeine, belastungsabhängige Muskelschwäche, die sich zu lebensgefährlichen Krisen auswachsen kann mit akuter, schwerer Ateminsuffizienz bis hin zur Beatmungspflichtigkeit.¹¹

Das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) zeigt eine sehr ähnliche Symptomatik, meist aber ohne eine Beeinflussung der Hirnstamm-Motorik wie Diplopie oder Dysarthrie. Bei etwa 60 % der Patienten lässt sich ein Tumor nachweisen, sodass das LEMS häufig ein paraneoplastisches Syndrom darstellt.⁸

Pathogenese

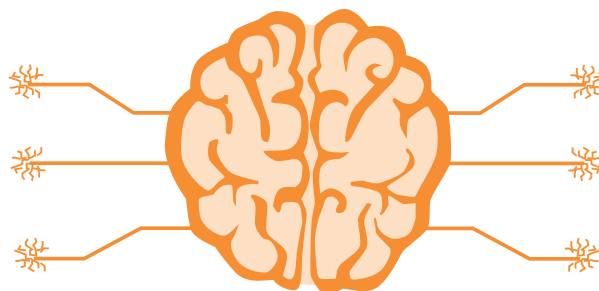
Bei ca. 90 % der Patienten mit Myasthenia gravis blockieren Autoantikörper gegen postsynaptische Acetylcholinrezeptoren die Signalübertragung an der motorischen Endplatte von den Nerven auf die quergestreifte Muskulatur. In den restlichen Fällen sind die Autoantikörper gegen andere Proteine gerichtet, die eine Rolle bei der Signalübertragung spielen, z.B. muskelspezifische Kinasen.¹¹ In ca. 10 % der Fälle findet sich ursächlich ein Thymom, sodass eine Thymektomie eine kurative Option sein kann.²³ Bei Patienten mit LEMS richten sich die Autoantikörper überwiegend gegen spannungsgesteuerte Calciumkanäle an den präsynaptischen Endplatten.¹¹

Einsatz des Plasmaaustauschs

Der Plasmaaustausch wird als Eskalationstherapie bei myasthenen Krisen mit Einschränkung der Atemfunktion eingesetzt, selten bei therapierefraktären schwersten Symptomen für stabile Patienten. Der Verlauf, nicht aber die Absolutwerte der Autoantikörper-Titer korrelieren mit der Symptomschwere und können daher zum therapeutischen Monitoring eingesetzt werden.^{8, 11}

Vor Operationen und vor Beginn einer Steroid-Puls-therapie wird der Plasmaaustausch teilweise zur Vorbereitung der Patienten eingesetzt, u.a. um das Risiko postoperativer myasthenischer Krisen nach Thymektomie zu reduzieren.^{8, 23}

Typische Behandlungsschemata setzen PA anfangs täglich, später zweitägig mit einem 1-1,5fachen Plasmaaustauschvolumen ein, bis der Patient stabilisiert ist.¹¹



**Leitlinienempfehlungen
Standards der Therapeutischen Apherese
der DGfN 2019, Seite 52¹¹:**

Myasthene Krise
Indikationsstärke: I
Empfehlungsgrad: 1B

Langzeittherapie bei schwerster Symptomatik
Indikationsstärke: II
Empfehlungsgrad: 2B

ASFA-Leitlinien 2019, Seiten 261, 253⁸:

Myasthene Krise, instabile oder refraktäre Zustände,
instabile Erkrankungsverläufe, zur Vorbereitung einer
Thymektomie
Indikationsstärke: I
Empfehlungsgrad: 1B

Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom
Indikationsstärke: II
Empfehlungsgrad: 2C

**Leitlinien Diagnostik und Therapie der
Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-
Syndroms der Deutschen Gesellschaft für
Neurologie, Seite 38²³:**

*„Die Indikation besteht in der myasthenen Krise.
Zudem kann die Plasmapherese bei anderen thera-
pierefraktären Situationen zur Stabilisierung labiler
Verhältnisse vor Operationen (einschließlich der
Thymektomie) oder vor Beginn einer hochdosierten
Steroidtherapie bei schwerer Myasthenie verwandt
werden.“*



3.9. Guillain-Barré-Syndrom (GBS) und chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Immunvermittelte Polyneuropathien manifestieren sich in Funktionsstörungen sensorischer und motorischer peripherer Nerven. Zwei klinische Ausprägungen sind das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) und die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP), die sich hauptsächlich durch die unterschiedlich rasche Progredienz unterscheiden. Das Guillain-Barré-Syndrom ist in seiner häufigsten Form, der akuten inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie, durch eine akute, symmetrisch aufsteigende Lähmung charakterisiert, die potentiell lebensbedrohlich ist.¹¹

Auch die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie ist durch periphere Lähmungserscheinungen gekennzeichnet, die aber langsamer voranschreiten als beim GBS, typischerweise über Wochen und Monate.¹¹

Pathogenese

Das GBS ist durch Autoantikörper gegen Ganglioside (Galaktocerebroside) in den Myelinscheiden der Nervenwurzeln und proximalen Nervenwurzeln charakterisiert. Die Autoantikörper sind beim GBS wohl ursprünglich gegen strukturell ähnliche bakterielle Glykolipide gerichtet. Daher kann typischerweise

eine der Erkrankung vorausgehende Infektion bei den meisten Patienten nachgewiesen werden.¹¹

Bei CIDP-Patienten ist die Pathogenese noch unklar; bei den Patienten wurde eine Aktivierung der humoralen und der zellulären Immunantwort nachgewiesen. Die Komplementaktivierung ist häufig mit der Krankheitsschwere assoziiert.⁸

Einsatz des Plasmaaustauschs

Immunsuppressiva sind beim GBS nicht wirksam, sodass IVIG oder Plasmaaustausch die primären Therapieoptionen bei akutem, schwerem Verlauf sind. Meist werden 4-6 Behandlungen innerhalb von 1-2 Wochen mit dem 1-1,5fachen Plasmavolumen durchgeführt. Oft tritt eine klinische Besserung erst nach mehreren Behandlungen ein.²⁴

Bei CIDP wird Plasmaaustausch meist 5x innerhalb von 2 Wochen oder 10x innerhalb von 4 Wochen durchgeführt.²⁴



Leitlinienempfehlungen
Standards der Therapeutischen Apherese der DGfN 2019 zu GBS und CIDP, Seite 63¹¹:
Indikationsstärke: I
Empfehlungsgrad: 1A

ASFA-Leitlinien 2019, Seiten 189, 213⁸:
GBS
Indikationsstärke: I
Empfehlungsgrad: 1A

CIDP
Indikationsstärke: I
Empfehlungsgrad: 2B

Leitlinien Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden der Deutschen Neurologischen Gesellschaft 2018, Seiten 10, 12, 13²⁴

GBS
Indikationsstärke: Ib
Empfehlungsgrad: A

CIDP
Indikationsstärke: Ib
Empfehlungsgrad: A

„Eine Indikation für IVIG oder Plasmapherese besteht bei mäßig schwerem bis schwerem Verlauf (unabhängige Gehstrecke <5 m, rasche Progression, deutliche respiratorische oder bulbäre Symptome) eines GBS nach maximaler Krankheitsdauer von 4 Wochen.“

„Plasmapheresen bewirken eine kurzfristige Besserung bei CIDP, oft gefolgt von erneuter Verschlechterung. Sie eignen sich daher zur Behandlung bei akuter Verschlechterung und als Wiederholungstherapie für Patienten, die auf IVIG oder Kortikosteroide nicht ansprechen.“



3.10. AB0-inkompatible Transplantation, Transplantation bei HLA-sensibilisierten Empfängern und antikörpervermittelte Transplantatabstoßung

Pathogenese

Wenn Organspender eine Blutgruppe aufweisen, gegen die der potentielle Empfänger Antikörper (Isohämagglutinine) besitzt, also z.B. wenn ein Empfänger mit Blutgruppe 0 das Organ eines Spenders mit Blutgruppe B empfangen soll, erhöht sich das Risiko einer Rejektion erheblich.²⁵

Das Risiko einer Rejektion des Spenderorgans ist ebenfalls erhöht, wenn der Empfänger gegen HLA-Antigene (Humanes Leukozytenantigen-System) des Donors Antikörper ausgebildet hat (sogenannte donorspezifische Antikörper), z.B. nach Blutspenden, vorherigen Transplantationen oder Schwangerschaften.²⁵

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines antikörperbedingten Transplantatversagens werden die Antikörper vor der Transplantation mit Plasmaaustausch depletiert. Bilden Empfänger nach der Transplantation trotz medikamentöser Immunsuppression de novo Antikörper gegen das Spendergewebe, kann bei fulminantem Verlauf ebenfalls ein Plasmaaustausch in Frage kommen.⁸

Einsatz des Plasmaaustauschs

Der Plasmaaustausch wird zur prophylaktischen Depletion der Antikörper zum Zeitpunkt der Transplantation eingesetzt und ist Bestandteil aller in Deutschland etablierten Behandlungsprotokolle bei Nierentransplantation.¹⁰

Die amerikanischen Aphereseleitlinien enthalten auch Empfehlungen zum Einsatz des Plasmaaustauschs für hämatopoetische Stammzelltransplantationen bei AB0-inkompatiblen Patienten, zur Desensibilisierung bei HLA-Inkompatibilität und dem Einsatz bei akuten Abstoßungen für Leber-, Herz- und Lungentransplantationen.⁸

Leitlinienempfehlungen

Standards der Therapeutischen Apherese der DGfN 2019 für Nierentransplantation, Seite 36¹¹:

Indikationsstärke: I

Empfehlungsgrad: 1A

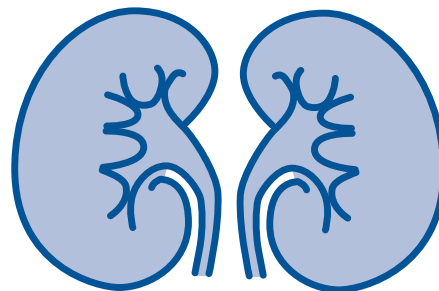


Tabelle 6: ASFA-Leitlinien 2019. Nach Padmanabhan et al. 2019⁸

Art der Transplantation	Indikationsstärke	Empfehlungsgrad
Nierentransplantation		
AB0-kompatibel (Seite 341)		
Desensibilisierung, Lebendspender	I	1B
Desensibilisierung, postmortale Spende	III	2C
Antikörperbedingte Abstoßung	I	1B
AB0-inkompatibel (Seite 343)		
Desensibilisierung, Lebendspender	I	1B
Antikörperbedingte Abstoßung	II	1B
Hämatopoetische Stammzelltransplantation (Seiten 333, 335)		
AB0-inkompatibel		
Hämagglutinine vorhanden, Stammzellen aus Knochenmark	II	1B
Hämagglutinine vorhanden, Stammzellen aus Apherese	II	2B
Aplasie der roten Blutkörperchen (PRCA) nach Tx	III	2C
HLA-Desensibilisierung	III	2C
Lebertransplantation (Seite 337)		
AB0i		
Lebendspende	I	1C
Postmortale Spende*	III	2C
Antikörperbedingte Abstoßung	III	2C
Herztransplantation		
Desensibilisierung	II	1C
Antikörperbedingte Abstoßung	III	2C
Lungentransplantation (Seite 339)		
Antikörperbedingte Abstoßung	III	2C

* Desensibilisierung nicht indiziert bei Donor mit Blutgruppe A (z.B. A2) und Empfänger mit Blutgruppe 0

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	A ngiotensin- c onverting enzyme inhibitors; Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms
ADAMTS13	A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 ; von-Willebrand-Faktor-spaltende Protease
aHUS	A typisches h ämolytisch- ur ämisches S yndrom
ANCA	A nti- n eutrophil c ytoplasmic a ntibody; Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper
Anti-GBM	A nti- g lomeruläre B asalmembran- E rkrankung
aPPT	A ctivated p artial thromboplastin t ime; Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASFA	A merican S ociety for A pheresis
CIDP	C hronisch i nflammatorische d emyelinisierende P olyneuropathie
DGfN	D eutsche G esellschaft für N ephrologie
DIC	D isseminated i ntravascular c oagulation; disseminierte intravaskuläre Gerinnung
EGPA	E osinophile G ranulomatose mit P olyangiitis
FFP	F resh f rozen p lasma; gefrorenes Frischplasma
FSGS	F okal- s egmentale G lomerulosklerose
GBS	G uillain- B arré- S yndrom
GPA	G ranulomatose mit P olyangiitis
HLA	H umanes L eukozytenantigen-System
HUS	H ämolytisch- ur ämisches S yndrom
Ig	I mmunglobulin
IVIG	I ntravenöse I mmunglobuline
K ⁺	Ionisiertes K alium
LEMS	L ambert- E aton- M yasthenie- S yndrom
MPA	M ikroskopischen P olyangiitis
MPS	M embranplasmaseparation
NMDAR	N - M ethyl- D - A spartat- R ezeptoren
PA	P lasma a pherese
RPGN	R asch p rogrediente G lomerulonephritis
SLE	S ystemischer L upus e rythematodes
STEC-HUS	S higatoxin-produzierende E scherichia c oli - h ämolytisch- ur ämisches S yndrom
TMA	T hrombotische M ikroangiopathie
TPE	T herapeutic P lasma E xchange
TTP	T hrombotisch- t hrombozytopenische P urpura
VGKC	V oltage g ated potassium (i.e. K alium) channel- c omplex; spannungsabhängige Kaliumkanäle

Literatur

- 1 Worel N, Taleghani BM, Strasser E. Recommendations for Therapeutic Apheresis by the Section „Preparative and Therapeutic Hemapheresis“ of the German Society for Transfusion Medicine and Immunohematology. *Transfusion medicine and hemotherapy* 2019; 46(6): 394-406
- 2 Renders L, Wen M, Kühle C. Plasmapherese und Immunadsorption. *Der Nephrologe* 2014; 9(4): 284-292
- 3 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(3): 185-190
- 4 Malchesky PS. Membrane processes for plasma separation and plasma fractionation: guiding principles for clinical use. *Therap Apher* 2001;5(4): 270-282
- 5 Ibrahim RB et al. Drug Removal by Plasmapheresis: An Evidence-Based Review. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1529-1549
- 6 Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: a technical and operational review. *J Clin Apher* 2013; 28(1): 3-10
- 7 Schutt RC, Ronco C, Rosner MH. The role of therapeutic plasma exchange in poisonings and intoxications. *Semin Dial* 2012; 25(2): 201-206
- 8 Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquilino 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 Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019; 34(3): 171-354
- 9 Heibel S, Groot K de. Aphereseverfahren bei Autoimmunerkrankungen. *Kliniker* 2019; 48(08/09): 360-369
- 10 Kaplan A. Complications of apheresis. *Semin Dial* 2012; 25(2): 152-158
- 11 Schettler V et al. Standard der Therapeutischen Apherese 2019 der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V; 2019 <https://www.dgfn.eu/apherese-standard.html> (09/2019)
- 12 Ipe TS, Marques MB. Vascular access for therapeutic plasma exchange. *Transfusion* 2018; 58 Suppl 1: 580-589
- 13 Fassbender C et al. Standard der Therapeutischen Apherese 2018 der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie in Zusammenarbeit mit dem Verband Deutscher Nierenzentren e. V; 2018. <https://www.dgfn.eu/apherese-standard.html> (01.04.2019)
- 14 Catapano AL, Graham I, Backer G de et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999-3058
- 15 Bommer M, Wölflé-Güter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115(19): 327-334
- 16 Iba T, Watanabe E, Umemura Y et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. *Journal of Intensive Care* 2019; 7: 32
- 17 Scully M, Hunt BJ, Benjamin S et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *British journal of haematology* 2012; 158(3): 323-335
- 18 Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism* 2013; 65(1): 1-11
- 19 Berlit P, Krämer M et al. Zerebrale Vasculitiden und zerebrale Beteiligung bei systemischen Vasculitiden und rheumatischen Grunderkrankungen: S1-Leitlinie, 2018; <https://www.dgn.org/leitlinien/3601-II-030085-zerebrale-vasculitis-2018> (10/2019)
- 20 Schirmer JH, Aries PM, Groot K et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vasculitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2017; 76(Suppl 3): 77-104
- 21 Henderson SR, Salama AD. Diagnostic and management challenges in Goodpasture's (anti-glomerular basement membrane) disease. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(2): 196-202
- 22 Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016; 375 (6): 511-522
- 23 Wiendl H et al. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms; 2014 (verlängert bis 2019). <https://www.dgn.org/leitlinien/3005-II-68-II-diagnostik-und-therapie-der-myasthenia-gravis-und-des-lambert-eaton-syndroms#Therapieschema> (10/2019)
- 24 Sommer C et al. Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden; 2018. www.dgn.org/leitlinien (10/2019)
- 25 Morath C, Schäfer SM, Süsal C. Immunologische Barrieren überwinden. *Dtsch Arztebl* 2013; 110(9): A384-A385



FRESENIUS MEDICAL CARE

Firmensitz : Fresenius Medical Care Deutschland GmbH · 61346 Bad Homburg v. d. H. · Deutschland
Telefon : +49 (0) 6172-609-0 · Fax : +49 (0) 6172-609-2191

Deutschland : Fresenius Medical Care GmbH · Else-Kröner-Straße 1 · 61352 Bad Homburg v. d. H.
Telefon : +49 (0) 6172-609-0 · Fax : +49 (0) 6172-609-8740 · E-mail : Akutdialyse-Deutschland@fmc-ag.com

Österreich : Fresenius Medical Care Austria GmbH · Lundenberggasse 5 · 1210 Wien
Telefon : +43 (0) 1-2923501 · Fax : +43 (0) 1-292350185 · E-mail : fmc.austria@fmc-ag.com

Schweiz : Fresenius Medical Care (Schweiz) AG · Aawasserstrasse 2 · 6370 Oberdorf NW
Telefon : +41 (0) 41-6195050 · Fax : +41 (0) 41-6195080 · E-mail : info.ch@fmc-ag.com

www.freseniusmedicalcare.de · www.fmc-austria.at · www.fresenius.ch