

Therapeutische Apherese 2009

Themen des 9. Apheresis-Therapie-Seminars
am 5. Dezember 2009 in Berlin

A. Heibges¹, E. Steinhagen-Thiessen², K. Winkler³, U. Mandelartz⁴, E. Mauch⁵,
M. Koziolok⁶, F. Heigl⁷ und R. Klingel¹

¹Apherese Forschungsinstitut, Köln, ²Interdisziplinäres Stoffwechsel-Zentrum,
Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel, Charité – Universitätsmedizin Berlin,

³Lipidambulanz/Abteilung Klinische Chemie, Universitätsklinikum Freiburg,

⁴Rechtsanwältin, München, ⁵Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, Schwendi,

⁶Abteilung Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen,

⁷Dres. Heigl, Hettich & Partner, Medizinisches Versorgungszentrum Kempten-Allgäu

Das Apherese-Therapie-Seminar bietet jährlich aktuellen Entwicklungen in der therapeutischen Apherese ein Informations- und Diskussionsforum für wissenschaftliche Ergebnisse, aktuelle gesundheitspolitische Entwicklungen und Fragen der Kostenerstattung. Im Folgenden werden die Themen des Apherese-Therapie-Seminars 2009 zusammenfassend dargestellt.

Im Fokus der therapeutischen Apherese steht seit Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses (g-BA) vom September 2008, dass die Lipidapherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung für Hochrisiko-Patienten zur geregelten GKV-Leistung wird. Verknüpft mit dem Beschluss wurde die Forderung, die Indikationsstellung mit prospektiven Daten zur Wirksamkeit wissenschaftlich zu untermauern. Die deutsche prospektive kontrollierte randomisierte Studie ist auf dem Weg. Bei der Indikationsstellung zur Lipidapherese bei Lp(a)-Erhöhung und ebenso bei Hypercholesterinämie sollten dabei einheitliche Standards der Fettstoffwechselanalytik beachtet werden.

In den neuen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sind Immunadsorption und Plasmaaustausch als Therapieoption von Immunneuropathien bei Versagen der Standardtherapie, in schweren Fällen oder bei Schüben verankert. Myasthenia gravis, GBS, CIDP und Multiple Sklerose (MS) sind zu nennen. Gerade bei der MS scheint der differenzierte Einsatz der Immunadsorption ein erfolgreicher Weg zu sein.

Die extrakorporalen Verfahren der therapeutischen Apherese erfordern die interdisziplinäre Kooperation eines Spezialisten für die Grunderkrankung mit dem Nephrologen, der die Therapie durchführt. Um dies sowohl in der ärztlichen Praxis als auch bezogen auf Fragen der Kostenerstattung erfolgreich zu ermöglichen, sind effiziente Organisationsstrukturen unerlässlich. Zur Therapie seltener oder sehr spezieller Indikationen muss als fester Bestandteil auch eine juristische Unterstützung einbezogen werden, da der Weg zur Erstattung im Einzelfall immer wieder hartnäckige Widerstände überwinden muss.

Die prospektive kontrollierte Lp(a)-Studie ELAILa

(Randomized controlled trial of efficacy and safety of lipid apheresis for the prevention of cardiovascular events in patients with progressive cardiovascular disease, lipoprotein(a) concentrations ≥ 60 mg/dl and low density lipoprotein cholesterol concentrations < 130 mg/dl on maximally tolerated lipid-lowering therapy.)

Die Lipidapherese wird in der Praxis seit über 10 Jahren auch bei Patienten mit erhöhten Lp(a)-Konzentrationen (> 60 mg/dl) und trotz maximaler medikamentöser Therapie progredienter kardiovaskulärer Krankheit als Ultima-ratio-Intervention angewendet. Im Juni 2008 wurde diese Indikation vom gemeinsamen Bundesausschuss (g-BA) als er-

stattungsfähige Leistung zulasten der GKV anerkannt. Folgende Indikationsstellung zur Lipidapherese wurde durch den g-BA zugelassen und erläutert [8, 9]:

- Es besteht eine progrediente kardiovaskuläre Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung), klinisch oder durch bildgebende Verfahren dokumentiert;
- mit dem Einsatz der etablierten Behandlungsmethoden ist es nicht gelungen, die Progression der Erkrankung zu stoppen;
- Lp(a) ist mit > 60 mg/dl stark erhöht, das LDL-Cholesterin ist im Normbereich; und
- eine fachkundige Kommission hat eine sorgfältige Einzelfallprüfung vorgenommen und auf Basis einer individuellen Nutzen-Schaden-Abwägung eine positive Empfehlung für den Einsatz der Lipidapherese abgegeben.

Gleichzeitig forderte der g-BA die Leistungserbringer auf, in Zusammenarbeit mit den Fachgesellschaften ein Konzept zur Evaluation der Lp(a)-Apherese-Behandlung vorzulegen, dessen Kernpunkt die im Folgenden vorgestellte, prospektive randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zur Apherese-Behandlung bei isolierter Lp(a)-Erhöhung (ELAILa) ist. Mit der kontrollierten Studie sollen die seitens des gemeinsamen Bundesausschusses geforderten prospektiven Daten zur Verbesserung der Evidenzlage zur Verfügung gestellt werden.

Das Konzept der Charité Berlin sieht eine prospektive Hybrid-Studie vor, bestehend aus einem randomisierten kontrollierten Teil (RCT) und einem Beobachtungsteil [5]. Beide Teile bestehen jeweils aus einem Arm mit Apherese-Behandlung und einem Kontrollarm. Ziel der RCT ist die Überprüfung der Wirksamkeit der Apherese-Behandlung, bezogen auf die Veränderung patientenrelevanter Endpunkte.

Orientiert an den Erstattungsrichtlinien werden Patienten mit einer Lp(a)-Erhöhung von mehr als 60 mg/dl, einem LDL-Cholesterin im Normbereich bei maximal tolerierter lipidsenkender Therapie und klinisch und durch Bildgebung progredienter kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen. Die Überprüfung der Einschlusskriterien und da-

mit die Indikation zur Apherese wird durch eine zentrale Einschlusskommission gestellt. Patienten, die alle Kriterien für eine Studienteilnahme erfüllen, werden dann im Verhältnis 1 : 1 randomisiert.

Die Behandlungsgruppe erhält eine wöchentliche Lipidapherese, die Vergleichsgruppe wird maximal entsprechend der Richtlinien für kardiovaskuläre Prävention behandelt. Die Lipidapherese im Rahmen der ELAILa-Studie kann nach Beschluss des g-BA zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung durchgeführt werden. Der primäre Outcome-Parameter ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus nichttödlichem Herzinfarkt, interventioneller therapeutischer Maßnahme (PTCA, Stent) oder koronarer Bypass-Chirurgie bei Progress der kardiovaskulären Erkrankung sowie nichttödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen akutem Koronarsyndrom oder Tod mit kardiovaskulärer Ursache. In Bezug auf die Fallzahl und die Dauer der Studie ist ein adaptives Studiendesign geplant. Ausgangswert und die erwartete Reduktion der Rate schwerer kardiovaskulärer Ereignisse sind die kritischen Parameter für die Fallzahlkalkulation innerhalb des Studiendesigns. Eine Reduktion um mindestens 0,3 Ereignisse pro Jahr würde als klinisch relevant eingestuft werden. Für den Randomisierungsarm soll eine 50%ige Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse als Effekt der Lipidapherese angenommen werden. Hieraus ergibt sich eine Fallzahlab-schätzung von 120 – 180 Patienten, deren endgültige Anzahl durch Zwischenanalysen adjustiert werden soll. Parallel zur RCT soll in einem Beobachtungsarm der klinische Verlauf unter Apherese-Behandlung bzw. maximaler konservativer Therapie bei Patienten erfasst werden, die der Teilnahme an der RCT nicht zustimmen oder aus der Teilnahme ausscheiden.

Indikation zur Lipidapherese – was ist bei der Fettstoffwech-selanalytik zu beachten?

Die Indikationsstellung zur Lipidapherese bei Hypercholesterinämie und ebenso bei Lp(a)-Erhöhung erfordert eine exakte Analytik des Fettstoffwechsels. Die primären Hyperlipoproteinämien können anhand der

Tab. 1. Richtige Bestimmung des LDL-Cholesterins bei erhöhten Triglyzerid-Werten.

Triglyzerid-Konzentration	Testsystem zur LDL-Bestimmung
bis 400 mg/dl	Berechnung über Friedewald-Formel
> 400 – 550 mg/dl	Lipidelektrophorese (nur Serum, 12 h nüchtern)
> 550 – 1.000 mg/dl	kleine Ultrazentrifugation (EDTA-Blut oder Serum, 12 h nüchtern)
> 1.000 mg/dl	große Ultrazentrifugation (mit Lipoprotein-Subfraktionierung) (EDTA-Blut, ggf. Serum, 12 h nüchtern)

Klassifikation nach Fredrickson unterschieden werden. Für diese Definition müssen laborchemisch Lipid- und Lipoproteinkonzentrationen bestimmt werden. Hierbei sind zunächst das Serumcholesterin (sCH) und die Serumtriglyzeride (sTG) relevant. Bei pathologischen Werten (sCH > 200 mg/dl, 5,0 mmol/l; sTG > 200 mg/dl, 2,5 mmol/l) sollte eine weitergehende Diagnostik durchgeführt werden. Diese umfasst das LDL- und HDL-Cholesterin sowie das Lp(a). Für sCH und sTG gibt es eindeutige Vorgaben für eine standardisierte Diagnostik [7]. Wenn gleichzeitig hohe sTG-Konzentrationen (> 400 mg/dl) vorliegen, sind differenzierte Methoden zur Bestimmung des LDL-Cholesterins anzuwenden (Tab. 1). Dies ist in besonderem Maße wichtig, wenn zur Erstellung eines lipidologischen Gutachtens zuverlässige Werte benötigt werden.

Die verschiedenen klinisch-chemischen Messmethoden zur Bestimmung von LDL- und HDL-Cholesterin sowie von Lp(a) wurden für Deutschland bisher nicht allgemein standardisiert. Hier könnte für eine Qualitätssicherung die Übernahme der vom amerikanischen NIH für die Lipid-Analytik vorgegebenen Richtlinien sinnvoll sein [1, 16]. Bisher gibt es allerdings nur Anforderungen an die maximal zulässigen Abweichungen vom wahren Wert. Für das Lp(a) gibt es insgesamt durchaus methoden- und hersteller-spezifische Unterschiede in der Leistungsfähigkeit der verschiedenen Diagnostika. Der Cholesterin-Anteil des Lp(a) wird bei verschiedenen Messmethoden unterschiedlichen Lipoproteinfraktionen zugeordnet: in der Lipidelektrophorese der VLDL-Fraktion,

bei Errechnung mit Friedewald der LDL-Fraktion und bei der Referenzmethode Dichtegradientenultrazentrifugation den HDL- und LDL-Fraktionen. Beim Lp(a) liegt zudem eine Heterogenität des Analyten vor, die von den verschiedenen Testsystemen unterschiedlich stark berücksichtigt wird. Das Molekulargewicht des Apo(a)-Anteils liegt zwischen 300 kDa und 800 kDa, abhängig von der Anzahl der Kringle-IV-Typ-2-Domänen, die zwischen 3 und > 40 schwankt. Beim Vergleich von Messergebnissen ist daher die Berücksichtigung des jeweils angewendeten Testsystems und seiner Referenzwerte erforderlich.

Kostenerstattung der therapeutischen Apherese im Einzelfall – Empfehlungen zur juristischen Unterstützung

Der Einzelfall ist ein Allium im System der gesetzlichen Krankenversicherung: ein Patient, der sich mit seiner Erkrankung nicht dem streng formalistisch ausgeprägten System unterwirft, das der Staat ihm im Rahmen der Fürsorgepflicht zur Verfügung stellt. Das System als solches ist, wie das Bundesverfassungsgericht immer wieder bestätigt, sowohl mit dem Sozialstaatsprinzip als auch mit dem individuellen und verfassungsrechtlich geschützten Anspruch auf Leben zu vereinbaren. Denn der Staat muss allen Versicherten gerecht werden. Der limitierende Faktor des verfügbaren Budgets zwingt daher zu einer wirtschaftlichen Versorgung im Ganzen. Die Ausgestaltung dieser Versorgung ist geprägt von dem sozialstaatlichen Gerechtigkeitsgedanken, gleiche Sachverhalte gleich zu behandeln. Nachdem dieses Ziel nur durch Standardisierung erreicht werden kann, bestimmen formaljuristisch einwandfrei ermittelte und überwachte medizinische Geschehensabläufe mit ihren objektivierbaren Ergebnissen die tägliche Praxis des behandelnden Arztes und das Schicksal seines Patienten.

Wie das Bundesverfassungsgericht in der lang währenden Auseinandersetzung zur isolierten LP(a)-Erhöhung mit Beschluss vom 6. Februar 2007 (1 BvR 3101/06) festgestellt hat, stößt das System zumindest für lebensbe-

Für die Durchführung einer Apheresebehandlung bei isolierter Lp(a) Erhöhung in der vertragsärztlichen Versorgung müssen folgende definierten Voraussetzungen sämtlich erfüllt sein:

- es liegt eine progrediente kardiovaskuläre Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung) vor,
- es ist mit dem Einsatz der Behandlungsmethoden gemäß dem Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht gelungen, die Progression der Erkrankung zu stoppen,
- es liegt ein stark erhöhter Lp(a)-Wert von über 60 mg/dl vor und
- die fachkundige Kommission hat unter Berücksichtigung aller relevanten Informationen und Befunde eine Einzelfallprüfung vorgenommen und auf Basis einer individuellen Nutzen-Schaden-Abwägung eine positive Empfehlung für den Einsatz der Methode beim betreffenden Patienten abgegeben.

Zur Prüfung durch die zuständige Fachkommission müssen folgende Unterlagen eingereicht werden:

- Antragsformular zur Durchführung der LDL-/Lp(a)-Apherese (Fassung November 2008),
- kardiologische/angiologische Befundberichte zur Dokumentation der Progression der Erkrankung,
- Dokumentation der Lipidwerte über einen Dokumentationszeitraum von mindestens 6 Monaten,
- Behandlungsversuch mit Nikotinsäure in der maximal verträglichen Dosis über mindestens 3 Monate (ggf. UAW-Meldung) zur Senkung des Lp(a),
- Nachweis der Lp(a) Erhöhung durch eine mindestens 3-malige Messung (mit Angabe der Labormethode), Dokumentation, dass alle weiteren maßgeblichen Risikofaktoren ausreichend behandelt wurden.

Abb. 1. Informationsblatt der Apherese-Kommission zur Lp(a)-Apherese. Quelle: Kassenärztliche Vereinigung Hessen, www.kvhessen.de; Stand: Dezember 2008.

drohlich und an einer seltenen Krankheit Leidende an seine Grenzen. Der lebensbedrohte Zustand gebietet ein schnelles und vorläufiges Handeln. In dieser kaum bekannten Entscheidung (es ging in diesem Fall um das kombinierte Vorliegen einer Hypercholesterinämie und einer Lp(a)-Erhöhung) kam es aufgrund der Kombination der Erkrankungen nach Auffassung des Gerichts nicht darauf an, ob der entsprechende Leistungsausschluss der Lipidapherese mit höherrangigem Recht vereinbar ist. Dies bedeutet: Die Klärung der Frage ist bislang keiner rechtlichen Überprüfung unterzogen worden.

Im Hinblick auf die Apherese bei LP(a) wird eine Entscheidung dieser Frage auch nicht mehr vonnöten sein, da der g-BA sie bekanntermaßen in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen hat. Interessanterweise konnte dies, offensichtlich unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts 1 BvR 347/98, dem sogenannten Nikolausbeschluss, auch ohne "Erkenntnismaterial möglichst hoher Evidenz" gelingen. Eine ansonsten zwingende Voraussetzung, die hier im Nachhinein erfüllt werden darf.

In den Jahren 2005 – 2008 wurde bundesweit eine Vielzahl von Eilanträgen für LP(a)-Patienten und auch andere, nicht zugelassene Apherese-Indikationen letztendlich bewilligt. Dies gelang (und gelingt) im Kern der Sache immer dann, wenn eine akute Lebensbedrohung vorliegt und wissenschaftliche Nachweise zum Benefit der Behandlung recherchiert werden können.

Die Geschichte der LP(a)-Erhöhung zeigt, dass gebündelte Einzelfälle ein Umdenken bewirken können. Auch ein schwer und/oder chronisch Erkrankter, dem keine unmittelbar akute Lebensgefahr droht, hat das Recht auf Linderung seiner Leiden. Auch kann er nicht abwarten müssen, bis die von ihm benötigte Apherese in ihrer Wirksamkeit durch klinische Studien wasserdicht belegt wurde. Aufgrund der geringen Fallzahl vieler Erkrankungen ist die Durchführung kontrollierter randomisierter Studien zudem häufig nicht möglich.

Der Antrag auf Erlass einer einstweiligen Anordnung ist das rechtsstaatliche Geschenk für jene Individualfälle auf allen Rechtsgebieten, die durch ein starres Raster fallen. Der Gesetzgeber selbst hat durch die Schaffung dieser rechtlichen Möglichkeit deutlich gemacht, dass kein System lückenlos funktionieren kann. In solchen Fällen muss eine juristische Unterstützung einbezogen werden, da der Weg zur Erstattung im Einzelfall immer wieder solche hartnäckigen Widerstände überwinden muss. Zur Therapie seltener oder sehr spezieller Indikationen muss also als fester Bestandteil auch eine juristische Unterstützung einbezogen werden, da der Weg zur Erstattung im Einzelfall immer wieder solche hartnäckigen Widerstände überwinden muss.

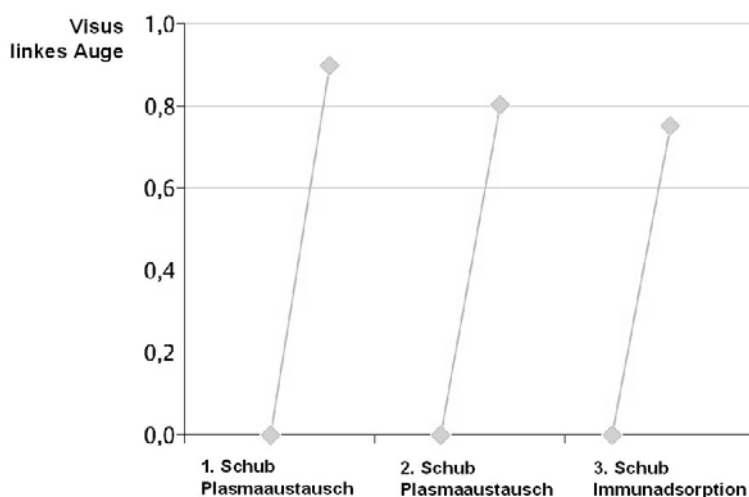


Abb. 2. Visusgewinn nach Plasmaaustausch bzw. Immunadsorption bei aufeinanderfolgenden MS-Schüben am Beispiel eines Studienpatienten.

Immunadsorption und Plasmaaustausch in den neuen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie – Schwerpunkt Multiple Sklerose (MS)

Nach den neuen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ist der Plasmaaustausch bei lege artis behandelten und dennoch steroidrefraktären MS-Schüben die Methode der Wahl [2, 6]. Nicht erwähnt ist die Technik der Immunadsorption, die sich in den letzten Jahren in der klinischen Praxis etabliert hat [11, 14]. Aufgrund eines nicht zu vernachlässigenden Plasmaeiweißverlustes und der Substitutionspflicht von Plasmaersatzstoffen, insbesondere von Humanalbumin beim klassischen Plasmaaustausch, stellt die Immunadsorption als selektivere und substituitionsfreie Methode der Therapieeskalation eine möglicherweise bessere Alternative dar. Im Folgenden werden Studienerfahrungen aus zwei Zentren dargestellt:

Die Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Immunadsorption auf die Symptomatik von insgesamt 15 MS-Kranken mit einem steroidrefraktären Schub einer Multiplen Sklerose (MS) wurden in der Fachklinik für Neurologie Dietenbronn (Schwendi) untersucht. Als primäre Zielsetzung galt der Nachweis einer Verbesserung der Schubsymptomatik. Bei der Verlaufsbeobachtung über durch-

schnittlich 2 Monate sollte insbesondere das Ausbleiben einer Symptomverschlechterung als Zielsetzung dienen. Nach Indikationsstellung und eingehender Aufklärung wurde eine Behandlung mit insgesamt 6 Immunadsorptionssitzungen im Medizinischen Versorgungszentrum Kempten-Allgäu durchgeführt. Die Immunadsorption erfolgte mittels eines Tryptophan-Immunadsorbers.

Die Therapie wurde insgesamt gut vertragen. Lediglich bei einer Studienteilnehmerin war eine Jugularvenenthrombose aufgetreten. Aufgrund schlechter peripherer Venenverhältnisse wurde bei dieser Patientin zuvor die Indikation zur Anlage eines zentralen Venenkatheters gestellt. Prinzipiell sind bei der Immunadsorption 2 periphere Venenzugänge zur Durchführung der Therapie ausreichend. Als Parameter zur Beurteilung der Therapieerfolge dienten die Extended Disability Status Scale (EDSS) sowie die dazu gehörigen Functional Scores (FS). Bei Patienten mit Optikusneuritis wurden gesondert die Veränderung der Visusbestimmungen sowie der visuell evozierten Potenziale (VEP) untersucht.

Analog zu bisherigen Studien zum Plasmaaustausch bei MS war eine besondere Verbesserung des Krankheitsbilds bei den Optikusneuritiden festzustellen [10, 11] (Abb. 2). Von einem Patienten abgesehen war weder im direkten Vergleich vor und nach Immunadsorption noch im Verlauf eine Verschlechterung der Krankheitssymptomatik zu beobachten. Bei direktem Vergleich der Visusbestimmungen im Verlauf war nur bei dem MS-Kranken mit dem seltenen Symptombild einer beidseitigen Optikusneuritis eine Verschlechterung der Sehleistung um 8% auf einem Auge festzustellen. Bei 2 Patienten konnte durch die Immunadsorption auf dem betroffenen Auge die vollständige Sehkraft wiederhergestellt werden.

Bei den Patienten mit spastischen Paraparesen und Hemiparesen war eine klinische Verbesserung zu erreichen; bei 2 Studienteilnehmern bildete sich ein als Hauptsymptom aufgetretener Schwindel zurück. EDSS und die Functional Scores (FS) stellen ein gutes Instrument zur Beurteilung der Krankheitsaktivität sowie des Symptomverlaufs bei Patienten ohne Optikusneuritis dar. Zur Beurteilung der Therapieerfolge bei Optikusneuritiden ist die Visusbestimmung am betroffenen Auge das beste Kriterium, wohingegen die

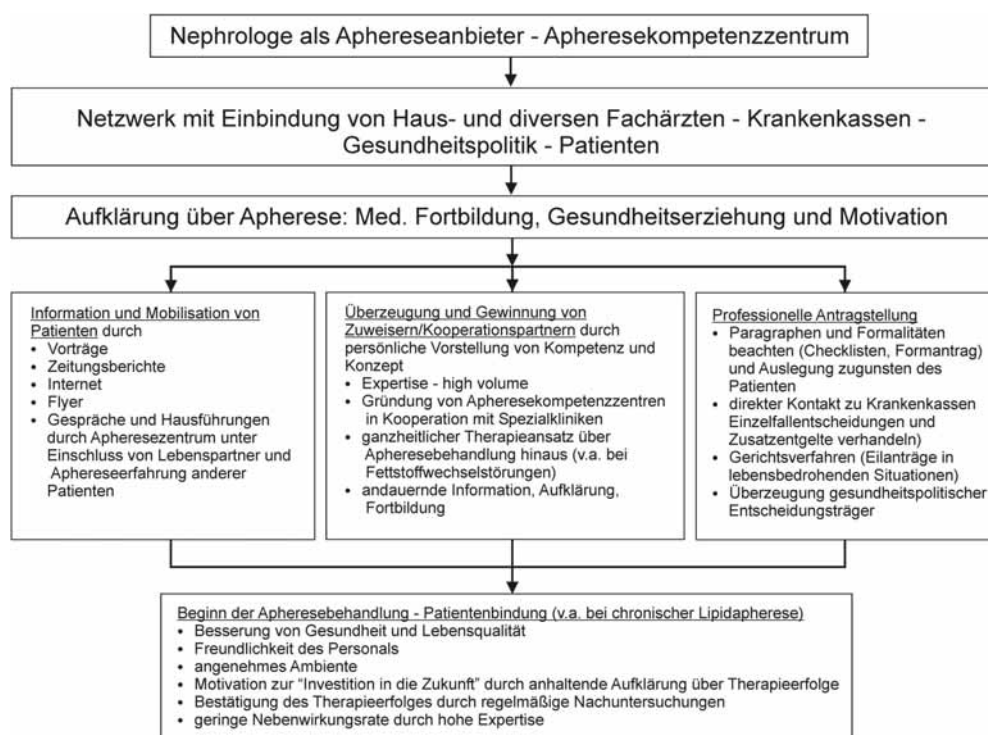


Abb. 3. Lipidapherese, Fibrinogen-LDL-Apherese, Immunadsorption: Organisationsstrukturen von der Indikation zur Realisierung der Therapie [3].

visuell evozierten Potenziale (VEP) bei Abhängigkeit unter anderem von der Konzentrationsfähigkeit der Patienten sowie von äußeren Reizen als Mittel zur Beurteilung des Therapieerfolges nicht effektiv erscheinen.

In einer prospektiven Studie der Universitätsklinik Göttingen wurden 10 MS-Patienten mit Optikusneuritis behandelt, die die Indikation zur Apherese-Therapie erfüllten [15]. Insgesamt wurden 5 Immunadsorptionen mit einem Tryptophanadsorber in einem Zeitraum von 9 – 14 Tagen durchgeführt. Die klinische Aktivität der MS (Expanded Disability Status Score (EDSS), Incapacity Status Scale (ISS)), Laborparameter (Hämostasie, Hämopoese, Elektrolyte, sIL-R2, Komplementkomponenten, Immunglobuline, Gesamteiweiß) sowie die visuell evozierten Potenziale (VEP) wurden vor, während und nach Beendigung der Immunadsorptionsbehandlung mit einem Follow-up von 6 Monaten (30 ± 5, 60 ± 10 und 180 ± 10 Tage nach Beginn der Immunadsorption) bestimmt. Das Follow-up wurde bei 9 von 10 Patienten beendet. Aufgetretene Nebenwirkungen wurden dokumentiert. Zusätzlich erfolgte eine Auswertung adsorbierter Peptide durch Proteomanalysen.

Der mittlere Visus vor Beginn der Immunadsorption (IA) war $0,11 \pm 0,08$. Beginnend mit der 3. Immunadsorption zeigten sich eine Zunahme des Visus und eine subjektive Verbesserung der Symptome bei 8 von 10 Patienten. Der Visus stieg auf $0,36 \pm 0,37$ nach der dritten, $0,44 \pm 0,41$ nach der fünften Behandlung, $0,69 \pm 0,35$ (Tag 30 ± 5), $0,74 \pm 0,38$ (Tag 60 ± 10) und $0,76 \pm 0,45$ (Tag 180 ± 10). Der EDSS-Wert verbesserte sich von $4,2 \pm 1,5$ auf $3,9 \pm 1,9$ (nach 3. IA), $3,8 \pm 2,0$ (nach 5. IA), $3,3 \pm 2,8$ (Tag 30 ± 5), $3,2 \pm 2,9$ (Tag 60 ± 10) und $3,6 \pm 1,9$ (Tag 180 ± 10). Der ISS veränderte sich während der Therapie nicht signifikant. Die Amplitude und die Latenz der VEPs verbesserten sich bei den meisten Patienten. Ein Patient entwickelte eine katheterassoziierte Infektion, die nach Katheterentfernung sistierte. Neben der Adsorption von Immunglobulinen konnte durch die Proteomanalysen eine Interaktion von Neuroptiden mit der Adsorbermatrix nachgewiesen werden, deren Bedeutung im therapeutischen Geschehen jedoch noch unklar ist. Aktuell sind Studien auf Verlaufsbeobachtungen beschränkt. Die hier vorgestellten Daten bestätigten Ergebnisse aus der aktuellen Literatur, wonach die Immunadsorption dem

Plasmaaustausch gleichwertig zu sein scheint. Ansprechraten von 71% bzw. 75% in Bezug auf eine Verbesserung des Functional Scores (FS) bzw. des Visus des betroffenen Auges vor und nach Immunadsorptionsbehandlung sprechen für den Erfolg dieser Methode. Zusammenfassend stellt die Immunadsorption eine nahezu nebenwirkungsfreie und trotzdem sehr effektive Methode zur Behandlung eines steroidrefraktären Schubs einer MS dar, die in naher Zukunft daher eine zunehmende Bedeutung gewinnen wird.

Erfolgreiche Organisationsstrukturen der interdisziplinären therapeutischen Apherese

Mit verschiedenen Formen der therapeutischen Apherese verfügt die Medizin heute über effektive extrakorporale Eliminationsverfahren zur Behandlung zahlreicher Erkrankungen, die durch akzelerierte Atherosklerose, hämorheologische Störungen oder autoimmunologische Prozesse hervorgerufen werden. Immer mehr anderweitig therapieresistente Krankheitsbilder eröffnen sich als Indikationsfelder für den Einsatz der subjektiv gut verträglichen und objektivierbar nebenwirkungsarmen selektiven Apherese-Verfahren [4, 11, 12, 13]. An den Beispielen von Lipidapherese, Fibrinogen-LDL-Apherese (z.B. Rheopherese) und Immunadsorption zur Behandlung von Hypercholesterinämie/Hyperlipoproteinämie(a), Hörsturz und therapieresistentem Schub der MS kann verdeutlicht werden, dass der Weg von der Indikationsstellung bis zur Realisierung der Behandlung mit vielen Hindernissen versehen ist und Patienten deshalb häufig nicht die Chance auf eine Apherese-Behandlung erhalten. Effiziente Organisationsstrukturen sind erforderlich, um diesen Patienten eine Apherese-Therapie sowohl in der ärztlichen Praxis als auch bezogen auf Fragen der Kostenerstattung zu ermöglichen (Abb. 3). Schlüsselstellen sind dabei die Information von Ärzten und Patienten, Patientenidentifikation und Indikationsstellung, interdisziplinäre ärztliche Kooperation und Apherese-Kompetenz.

Es ist der Nephrologe, der in Deutschland mindestens 90% aller Apherese-Behandlungen durchführt und damit eine Dienstleistung

für einen indikationsstellenden Zuweiser anderer medizinischer Fachrichtungen erbringt. Die "Dienstleistung Apherese" ist allerdings in weiten haus- und fachärztlichen Kreisen ebenso unbekannt wie bei potenziellen Patienten. Ein Weg, die therapeutische Apherese aus dieser Isolation zu holen und damit für mehr bedürftige Patienten verfügbar zu machen, ist der Aufbau eines "Apheresekompetenzzentrums", das ein über die reine Erbringung von Apherese-Leistungen hinausgehendes "ganzheitliches Therapiekonzept" verfolgt. Entscheidend für den Erfolg ist die Etablierung eines Netzwerks, mit dem niedergelassene Haus- und Fachärzte (z.B. Kardiologen, Angiologen, Gefäßchirurgen, Endokrinologen, Diabetologen, HNO-Ärzte, Neurologen, Augenärzte und Rheumatologen) ebenso einbezogen werden wie die Krankenkassen. Im Einzelfall kann auch die Inanspruchnahme sozialgerichtlicher Hilfe notwendig sein. Eine enge Kooperation mit entsprechenden Fachkliniken und universitären Einrichtungen ermöglicht eine lückenlose wissenschaftliche Dokumentation und die direkte Teilhabe am medizinischen Fortschritt, was letztlich auch zu einer hohen Expertise und Reputation des Apheresezentrums beiträgt. Weitere wichtige Bausteine zum Aufbau eines Apheresekompetenzzentrums sind die kontinuierliche medizinische Fortbildung für ärztliche Kollegen und Informationsveranstaltungen für die gesundheitsbewusste Bevölkerung und Patienten. Durch die Gesamtheit der genannten Aktivitäten kann es gelingen, die therapeutische Apherese mindestens 10-mal mehr bedürftigen Patienten zur Verfügung zu stellen, als dies im bundesdeutschen Durchschnitt der Fall ist, wie Erfahrungen des Medizinischen Versorgungszentrums Kempten-Allgäu zeigen. Ein hohes Maß an Aufklärung, Behandlungssicherheit und -komfort im Apheresezentrum führt letztlich zu einer exzellenten Patienten-Compliance, welche wiederum einen entscheidenden Beitrag zum Therapieerfolg liefert.

Fazit

Die therapeutische Apherese bietet für eine Vielzahl medizinischer Fachdisziplinen die Möglichkeit, spezielle therapeutische Probleme im ambulanten, stationären und

intensivmedizinischen Bereich zu lösen. Interdisziplinär und in Kooperation mit den Kostenträgern müssen wissenschaftliche Fragestellungen gelöst und ökonomische Vorgaben berücksichtigt werden, um den patientengerechten Einsatz der therapeutischen Apherese in der Praxis zu ermöglichen. Aktuelle gesundheitspolitische Entscheidungen bieten dem Nephrologen neue Perspektiven und fordern gleichzeitig ein wissenschaftliches Konzept zur prospektiven Überprüfung der Wirksamkeit.

Literatur

- [1] *Bachorik PS, Ross JW.* National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. *Clin Chem.* 1995; *41*: 1414-1420.
- [2] *Chan A, Gold R, Kieseier BC, Rieckmann P, Hartung HP.* Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. <http://www.dgn.org/leitlinien-de-dgn-2008-167.html>; 2008.
- [3] *Heigl F, Hettich R, Lotz N, Reeg H, Eder B, Steckholzer-Kroth K, Browatzki M, Harre K, Arendt R.* Indication and implementation of lipidapheresis, rheopheresis, or immunoabsorption (lessons learnt from Germany's largest apheresis center). *Atherosclerosis.* 2009; *10 (Suppl)*: 137-141.
- [4] *Heigl F, Hettich R, Suckfuell M, Luebbbers C, Osterkorn D, Osterkorn K, Canis M.* Fibrinogen/LDL apheresis as successful second-line treatment of sudden hearing loss: a retrospective study on 217 patients. *Atherosclerosis.* 2009; *10 (Suppl)*: 95-101.
- [5] *Kassner U, Vogt A, Rosada A, Barz F, Giannakidou E, Berthold HK, Steinhagen-Thiessen E.* Designing a study to evaluate the effect of apheresis in patients with elevated lipoprotein(a). *Atherosclerosis.* 2009; *10 (Suppl)*: 85-88.
- [6] *Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R.* Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neur.* 2008; *255*: 1449-1463.
- [7] Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Beschluss des Vorstandes der Bundesärztekammer vom 24.08.2001. *Dtsch Ärztebl.* 2001; *98*: A2747-A2759; zuletzt geändert: 14.11.2003. *Dtsch Ärztebl.* 2003; *100*: A3335-A3338.
- [8] Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien). Stand: 09.07.2003. <http://www.kvhhb.de/pdf/zg/apherese-richtlinien.pdf>; 2003.
- [9] Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung). Stand: 25.09.2008. <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/692/>; 2008.
- [10] *Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R.* Plasma exchange for severe optic neuritis. *Neurology.* 2004; *63*: 1081-1083.
- [11] *Schröder A, Fischer M, Meyer C, Ellrichmann G, Thöne J, Linker RA, Chan A, Gold R.* Therapeutic plasma exchange for steroid unresponsive multiple sclerosis relapses – a long-term follow-up observation including 35 patients. *Akt Neurol.* 2009; *36*: 105-110.
- [12] *Thompson GR.* Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2008; *198*: 247-255.
- [13] *Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, Mandry P, Marais AD, Matthews S, Neuwirth C, Pottle A, le Roux C, Scullard D, Tyler C, Watkins S.* Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2010; *208*: 317-321.
- [14] *Trebst C, Reising A, Kielstein JT, Hafer C, Stangel M.* Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif.* 2009; *28*: 108-115.
- [15] *Wagner D, Kitze B, Klingel R, Bähr M, Müller GA, Koziolok M.* Immunoabsorption in 8 multiple sclerosis patients with optic neuritis refractory to corticosteroids. *Nieren-Hochdruckkrkh.* 2009; *38*: 457.
- [16] *Warnick GR, Wood PD.* National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. *Clin Chem.* 1995; *41*: 1427-1433.

Prof. Dr. med. R. Klingel
Apherese Forschungsinstitut
Stadtwaldgürtel 77
D-50935 Köln
e-mail: afi@apheresis-research.org

Nieren- und Hochdruckkrankheiten



Magnesium und die Doppelfunktion der Na/K-ATPase

Therapeutische Apherese 2009

Rekurrenz und spontane Remission der membranösen Nephropathie nach Nierentransplantation

Erfolgreiche Off-Label-Therapie mit Cinacalcet-HCl nach Versagen der Standardtherapie

Blick in die Fachliteratur

April 2010

39/4

