

# Therapeutische Apherese 2011

Themen des 11. Apherese-Therapie-Seminars  
am 2. Dezember 2011 in Berlin

A. Heibges<sup>1</sup>, A. Kribben<sup>2</sup>, P. Lütke<sup>3</sup>, A. Schwarting<sup>4</sup>, T. Magnus<sup>5</sup>, N. Heyne<sup>6</sup>,  
J.T. Kielstein<sup>7</sup> und R. Klingel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Apherese Forschungsinstitut, Köln, <sup>2</sup>Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum Essen, <sup>3</sup>Controlling, Universitätsklinikum Essen, <sup>4</sup>Sana Rheumazentrum Rheinland-Pfalz, Bad Kreuznach und I. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mainz, <sup>5</sup>Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, <sup>6</sup>Medizinische Klinik IV – Nephrologie, Universitätsklinikum Tübingen, <sup>7</sup>Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover

## Schlüsselwörter

Therapeutische Apherese – Immunadsorption – Plasmaaustausch – G-DRG-System – ANCA-assoziierte Vaskulitis – limbische Enzephalitis – freie Leichtketten – High-cut-off-Technologie – hämolytisch-urämisches Syndrom – EHEC O104:H4

## Key words

therapeutic apheresis – immunoadsorption – plasma exchange – G-DRG system – ANCA-associated vasculitis – limbic encephalitis – free light chains – high cut-off technology – hemolytic-uremic syndrome – EHEC O104:H4

## Therapeutische Apherese 2011

Das Apherese-Therapie-Seminar bietet der therapeutischen Apherese ein Informations- und Diskussionsforum für wissenschaftliche Ergebnisse, gesundheitspolitische Entwicklungen und Fragen der Kostenerstattung. Im Folgenden werden die Themen des Apherese-Therapie-Seminars 2011 zusammenfassend dargestellt. Seit Einführung des G-DRG-Systems 2003 werden die krankenhausespezifisch zu verhandelnden Zusatzentgelte zunehmend durch bundeseinheitliche Vergütungen ersetzt. Eine vollständige Dokumentation der Kosten in den Kalkulations-Krankenhäusern ist wichtig, um eine kostendeckende Berechnung für die Zusatzentgelte der therapeutischen Apherese zu implementieren, damit hoch spezialisierte nephrologische Dienstleistungen auch in Zukunft patientengerecht und wirtschaftlich angeboten werden können. Die Therapeutische Apherese als Therapieoption bei Vasculitiden und Systemerkrankungen, insbesondere mit Nierenbeteiligung, rückt in den letzten Jahren wieder verstärkt in den Fokus. Insbesondere sind die ANCA-assoziierten Vasculitiden zu nennen. Autoantikörper-assoziierte Enzephalitiden konnten durch den Nachweis bislang nicht bekannter Autoantikörper als neue Krankheitsgruppe definiert werden. Hierdurch eröffnete sich ein neuer kausaler immunologischer Therapieansatz mit Einsatz von Plasmaaustausch oder Immunadsorption statt der bisherigen rein symptomatischen Behandlung. Die akute Nierenschädigung ist eine häufige schwerwiegende Komplikation beim Multiplen Myelom. Häufigste Leichtketten-assoziierte Form ist die Cast-Nephropathie. Die adjuvante extrakorporale Leichtketten-Elimination mittels High-cut-off-Technologie als Ergänzung zur Chemotherapie ist ein viel versprechender

Therapieansatz, um die Prognose dieser Patienten zu verbessern. Die EHEC-Epidemie in Deutschland im Jahr 2011 war eine klinische, organisatorische und wissenschaftliche Herausforderung für die deutsche Nephrologie. Fast 30% der an dem äußerst aggressiven Erreger *Escherichia coli* O104:H4 Erkrankten entwickelten das lebensbedrohliche hämolytisch-urämische Syndrom. Der Plasmaaustausch und weitere neue Therapieansätze kamen zum Einsatz. Das von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) etablierte EHEC-Register soll die Datenlage und Evidenz zur Therapie von EHEC-HUS nachhaltig verbessern.

## Therapeutic apheresis 2011

Apheresis Therapy Seminar offers an annual forum for discussion and information on current developments of basic and clinical science and public health in the field of therapeutic apheresis. The following review summarizes the topics of the 2011 Apheresis Therapy Seminar. Since the introduction of the German diagnosis related groups system (G-DRG) in 2003, supplementary fees that had to be negotiated individually by different hospitals have been increasingly replaced by fixed supplementary fees. A complete documentation of the costs by reference hospitals performing apheresis is necessary to maintain adequate cost-effective and patient-oriented supply of highly qualified and specialized services in nephrology in the future. Therapeutic apheresis as a treatment option for vasculitis and systemic autoimmune diseases, especially those with renal involvement, has regained attention in recent years. In particular, ANCA-associated vasculitides have to be mentioned. New detection meth-

ods for autoantibodies enabled the definition of autoantibody-associated encephalitis as a new subgroup of this disease entity. Plasma exchange or immunoadsorption as part of a new causal immunological treatment approach that complement the present purely supportive or symptomatic treatment. Renal failure is a frequent and severe complication of multiple myeloma. The major cause is cast nephropathy, a direct consequence of free light chains in patient's plasma. Extracorporeal elimination of free light chains using high-cut-off technology is a promising new adjuvant therapeutic option to improve patient's outcomes. The *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany in 2011 was a clinical, organisational and scientific challenge for nephrologists in Germany. The application of plasma exchange and other new treatment options have been analyzed. An EHEC registry has been established by German Society of Nephrology (DGfN) to improve data and evidence for EHEC-HUS therapy.

### Zusatzentgelte der extrakorporalen Verfahren – aktuelle Entwicklungen

Seit Einführung des G-DRG-Systems 2003 werden die krankenhausesindividuell zu verhandelnden Zusatzentgelte zunehmend durch bundeseinheitliche Vergütungen ersetzt. Der für das Jahr 2012 weiterentwickelte OPS-Kode (Operationen- und Prozedurenschlüssel) bildet die formale Grundlage für den stationären Einsatz des Plasmaaustauschs und der Verfahren der selektiven therapeutischen Apherese innerhalb des G-DRG-Systems. Eine vollständige Dokumentation der Kosten in den derzeit 245 Kalkulationskrankenhäusern ist erforderlich, um eine kostendeckende Kalkulation für die Zusatzentgelte der therapeutischen Apherese zu implementieren, damit diese hoch spezialisierten nephrologischen Dienstleistungen auch in Zukunft patientengerecht und wirtschaftlich angeboten werden können. Anstelle der krankenhausesindividuellen Verhandlung von Zusatzentgelten treten zunehmend bundeseinheitliche Vergütungen. Das Bestreben von Kostenträgern und des Controlling insbesondere der Universitätskliniken, bundeseinheitliche Vergütungen festzulegen, führt zu einem detaillierten Informationsaustausch auf diesen Ebenen und

überträgt den individuellen Kostenkalkulationen aller Krankenhäuser eine bundesweite Verantwortung.

Die Deutsche Krankenhausgesellschaft, der GKV-Spitzenverband und der Verband der privaten Krankenversicherung haben als Partner der Selbstverwaltung im Gesundheitswesen und als Vertragsparteien auf Bundesebene das Krankenhausvergütungssystem für 2012 vorgelegt [7, 15]. Der Fallpauschalenkatalog für 2012 enthält 1.193 DRGs (Diagnosis Related Groups, Fallpauschalen), eine DRG weniger als im Jahr 2011. 44 DRGs sind ohne Bewertungsrelation und nach §6 Absatz 1 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) krankenhausesindividuell zu vereinbaren. In den Anlagen 2 und 5 sowie 4 und 6 des Fallpauschalenkatalogs für 2012 sind insgesamt 150 Zusatzentgelte aufgeführt (4 mehr als im Jahr 2011), hierunter die Verfahren der therapeutischen Apherese (Tab. 1). Bei 86 Zusatzentgelten wird ein bundeseinheitlicher Preis vorgegeben, hierunter der OPS-Kode für die Plasmapherese, synonym für den Plasmaaustausch verwendet, und der 2010 eingeführte OPS-Kode für die Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP), 64 Zusatzentgelte sind krankenhausesindividuell zu verhandeln, hierunter unverändert die Immunadsorption.

Hervorzuheben ist eine neue Kodierempfehlung der sozialmedizinischen Expertengruppe 4 (SEG4, Vergütung und Abrechnung) der MDK-Gemeinschaft für den Fall, dass zwei Anwendungen eines nicht-regenerierbaren Immunadsorbers (OPS 8-821.0) an einem Tag durchgeführt werden [18]. Diese kann genutzt werden, wenn während einer stationären Behandlung mit einer nicht regenerierbaren Säule nach 2 Stunden Behandlung die Immunadsorber-Säule ausgetauscht, das übrige System zur Abtrennung und Rückführung der Blutbestandteile im Extrakorporalkreislauf jedoch erhalten bleibt. Die Behandlung wird danach fortgesetzt. In diesem Fall kann der OPS 8-821.0 2-mal angegeben werden.

Tab. 1. Verfahren der Therapeutischen Apherese im OPS Version 2012 Kapitel 8 des DIMDI und Fallpauschalenkatalog 2012 des InEK [7, 15].

Bezeichnung des Verfahrens (OPS-Text)	OPS-Kode 2012 (generell ist jede durchgeführte Apherese separat zu kodieren)	Zusatzentgelte (ZE) mit Differenzierungen (ZED) nach G-DRG 2012 Fallpauschalenkatalog	Betrag nach G-DRG 2012 Fallpauschalenkatalog (Anlagen 2, 4, 5, 6)
<b>Therapeutische Plasmapherese, PE (mit gleichzeitiger Zellapherese)</b>	8-820	ZE36	
mit normalem Plasma oder Albumin	8-820.0 nach Anzahl: 8-820.00 = 1 PE bis 8-820.0w ≥ 50 PE	nach Anzahl differenziert in: ZE36.01 = 1 PE bis ZE36.27 = ≥ 50 PE	1.266,98 €  65.882,96 €
mit kryodepletiertem Plasma	8-820.1 nach Anzahl: 8-820.10 = 1 PE bis 8-820.1w ≥ 50 PE		
mit gefrorenem, pathogenreduziertem Apheresefrischplasma vom Einzelspender	8-820.2 nach Anzahl: 8-820.20 = 1 PE bis 8-820.2w ≥ 50 PE		
<b>Immunadsorption</b>	8-821	ZE2012-13	krankenhausindividuelle Verhandlung
mit nicht regenerierbarer Säule	8-821.0		
mit regenerierbarer Säule	8-821.1		
Ersteinsatz	8-821.1.10		
weitere Anwendung	8-821.1.11		
<b>LDL-Apherese</b>	8-822	ZE61	1.089,83 €
<b>Therapeutische Zellapherese</b> (ohne Zellapherese zur Gewinnung von Granulozytenkonzentraten oder Stammzellen oder Zellapherese mit gleichzeitiger Plasmapherese)	8-823	ZE2012-15	krankenhausindividuelle Verhandlung
<b>Photopherese</b>	8-824	ZE37	1.226,86 €
<b>Spezielle Zellaphereseverfahren</b>	8-825	ZE2012-15	krankenhausindividuelle Verhandlung
Zellapherese mit Adsorption von Granulozyten und Monozyten an Zellulose-Perlen	8-825.0		
Zellapherese mit Adsorption von Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten in einem Polypropylen-Adsorptionsfilter	8-825.1		
Sonstige	8-825.x		
<b>Doppelfiltrationsplasmapherese, DFPP</b>	8-826	ZE36	
ohne Kryofiltration	8-826.0 nach Anzahl: 8-826.00 = 1 DFPP bis 8-826.0w ≥ 50 DFPP	nach Anzahl differenziert in: ZE36.01 = 1 DFPP bis ZE36.27 = ≥ 50 DFPP	1.266,98 €  65.882,96 €
mit Kryofiltration	8-826.1 nach Anzahl: 8-826.10 = 1 DFPP bis 8-826.1w ≥ 50 DFPP		
<b>Apherese der löslichen, FMS-ähnlichen Tyrosinkinase 1 [sFlt-1-Apherese]</b>	8-827		
<b>Extrakorporale Leberersatztherapie</b>	8-858	ZE2012-10	krankenhausindividuelle Verhandlung

## Therapeutische Apherese bei Vaskulitiden und Systemerkrankungen

---

Die Therapeutische Apherese als Therapieoption bei Vaskulitiden und Systemerkrankungen rückt in den letzten Jahren wieder verstärkt in den Fokus, insbesondere bei Nierenbeteiligung. Zu nennen sind vor allem der systemische Lupus erythematodes (SLE) und ANCA-assoziierte Vaskulitiden. Der Einsatz bei der rheumatoiden Arthritis hat an Bedeutung verloren.

SLE ist eine systemische Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen. Der Einsatz von Plasmaaustausch oder Immunadsorption stützt sich bei dieser Indikation auf das Auftreten von antinukleären Antikörpern (ANA) oder Anti-DNA-Antikörpern bei einem Teil der Patienten [12]. Eine Metaanalyse der klinischen Studiendaten ist aufgrund der Heterogenität der Untersuchungen nicht möglich. Positive Verläufe werden bei Anwendung von Plasmaaustausch oder Immunadsorption in besonders schwerwiegenden Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen beobachtet, wenn eine medikamentöse Therapie nicht ausreichend wirkt [2]. Die Immunadsorption ermöglicht dann eine rasche gezielte Elimination pathogener Immunkomplexe und Autoantikörper [20].

ANCA-assoziierte Vaskulitiden zählen zu den autoimmunologischen Gefäßerkrankungen, darunter die Wegener-Granulomatose, das Churg-Strauss-Syndrom und die mikroskopische Polyarteriitis. Die Rationale für den Plasmaaustausch besteht auch hier in der Elimination von zirkulierenden Autoantikörpern (ANCA, anti-LAMP2, anti-Plasminogen), außerdem Zytokinen, Chemokinen oder Komplementfaktoren. Im Rahmen der internationalen PEXIVAS-Studie, einer randomisierten kontrollierten Studie, wird derzeit unter Leitung der Universität Boston (USA) die Wirksamkeit von Plasmaaustausch und Glukokortikoiden bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden getestet [3]. Geplant ist die Untersuchung von 500 Patienten mit einer Erstmanifestation einer ANCA-assoziierten Vaskulitis mit schwerwiegenden Komplikationen wie Nieren- oder Lungenbeteiligung. Zentrale Parameter sind die Verbesserung der Überlebensrate

und die Verhinderung einer terminalen Niereninsuffizienz. Ergebnisse werden für das Jahr 2016 erwartet.

Die Wirksamkeit der Immunadsorption bei rheumatoider Arthritis (RA) wurde in einer randomisierten, multizentrischen, doppelt-verblindeten und randomisierten Studie gezeigt [10]. Basierend auf diesen Ergebnissen wird dieses Therapieverfahren bei Patienten mit einer schweren aktiven RA bei Versagen der medikamentösen Standardtherapie geregelt erstattet, hat sich jedoch nicht in der klinischen Praxis etabliert. Bei der Behandlung schwerer RA-Fälle mit septischen Komplikationen könnte die Immunadsorption eine Bedeutung behalten [22].

## Autoantikörper-assoziierte Enzephalitiden

---

Enzephalitiden sind eine heterogene Krankheitsgruppe, die im klinischen Alltag häufig diagnostiziert wird. Leitsymptome sind unter anderem Veränderungen des Bewusstseins, Störungen des (Kurzzeit-)Gedächtnisses, psychotische Symptome oder neu auftretende epileptische Anfälle [1, 9, 11]. Bei ansonsten gesunden Menschen wird in der Regel zunächst eine virale Ätiologie angenommen. Häufig werden bei der umfassenden neurologischen und internistischen Untersuchung dieser Patienten lediglich diskrete laborchemische oder bildgebende Veränderungen beobachtet. Bei einem Teil dieser Patienten wird auch im Rahmen einer umfassenden Ausschlussdiagnostik kein viraler Erreger nachgewiesen. Einige dieser Patienten mit subakutem enzephalitischem Syndrom zeigen im zerebralen Magnetresonanztomogramm eine Signalveränderung in limbischen Arealen, die zusammen mit dem entsprechenden klinischen Bild zur Diagnose einer limbischen Enzephalitis führen. Bislang stand für Enzephalitispatienten ausschließlich eine rein supportive und symptomatische Therapie zur Verfügung. Der Nachweis verschiedener Autoantikörper hat die autoimmune Genese in den Blickpunkt gerückt, was differentialdiagnostische Relevanz hat und neue immunologische Therapiestrategien erlaubt. Antikörper gegen intrazelluläre Antigene sind meist mit einem paraneoplastischen Syndrom assoziiert. Die

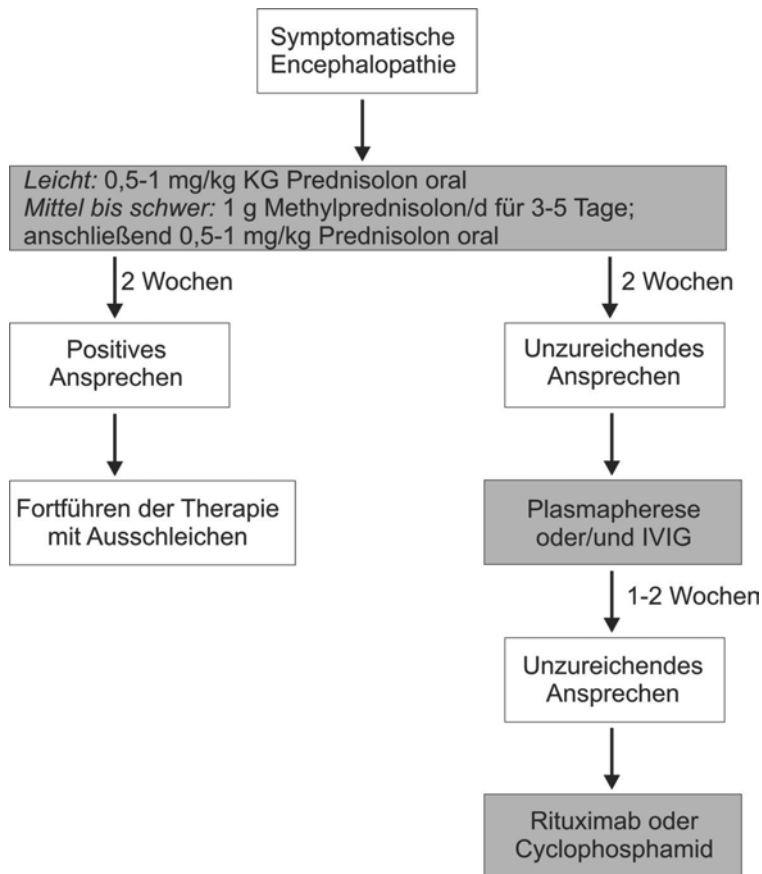


Abb. 1. Multimodale Therapie von Autoantikörper-assoziierten Enzephalitiden [10].

Identifizierung von Autoantikörpern gegen Zellmembran-Antigene (VGKC, NMDA, AMPA) prägte den Begriff der „synaptischen“ Enzephalopathien, die klinisch häufig das Bild einer limbischen Enzephalitis zeigen. Da Zellmembranproteine eine wichtige Funktion in der synaptischen Transmission und Plastizität einnehmen, führt die Autoimmunreaktion zumeist zu den genannten Symptomen als klassische Zeichen einer limbischen Enzephalitis. Zusätzlich erklärt die genaue anatomische Lokalisation oder Anreicherung der Antigene beispielsweise im Hippocampus die spezifischen Symptome, hierunter kognitive Einschränkungen.

Die Antikörper-assoziierten autoimmunen Enzephalopathien mit Oberflächenantigenen, die seltener mit Tumoren assoziiert sind, sprechen im Gegensatz zu den immunvermittelten Enzephalopathien, die mit intrazellulären Antigenen assoziiert sind, wie die klassischen paraneoplastischen Erkrankungen (z.B. Ma2, Hu), besser auf eine Immuntherapie an. Es gibt keine kontrollierten ran-

domisierten prospektiven Therapiestudien zu den unterschiedlichen Enzephalopathien, und bisher sind lediglich Fallberichte und -serien verfügbar. Es werden die gleichen Substanzen verwendet, wie sie auch bei anderen Antikörper- und immunvermittelten Erkrankungen zum Einsatz kommen (Abb. 1) [11]. So werden vornehmlich Kortikosteroide eingesetzt, um rasch die Immunantwort zu unterdrücken. Eine Plasmapherese führt zudem zu einer Entfernung der Antikörper aus der Zirkulation, und i.v. Immunglobuline führen zu einer antientzündlichen Immunmodulation. In schweren Verlaufsformen ist zudem ein positiver Effekt von Rituximab berichtet worden. Rituximab ist ein humanisierter rekombinanter Antikörper, der CD20+ B-Zellen depletiert und damit die Antikörperproduktion langfristig vermindert, aber auch einen Effekt auf eine T-Zellantwort zeigt. Schließlich kommt auch Cyclophosphamid in therapieresistenten Fällen zum Einsatz. In der Summe bilden diese Behandlungsstrategien einen neuen kausalen Therapieansatz: Unterstützende Maßnahmen und eine von Symptomen geleitete medikamentöse Behandlung werden durch eine multimodale Immuntherapie ergänzt, die den Einsatz von Plasmaaustausch oder Immunadsorption einschließt, anstelle der bisherigen rein symptomatischen Behandlung.

## Extrakorporale Leichtketten-Elimination bei Multiplem Myelom

Das akute Nierenversagen gehört zu den häufigsten schwerwiegenden Komplikationen des Multiplen Myeloms. Oftmals ist die Nierenschädigung mit der Bildung freier Leichtketten assoziiert und tritt dann zumeist in Form einer Cast-Nephropathie auf. Prognostisch ist für betroffene Patienten eine rasche Wiederherstellung der Nierenfunktion entscheidend. Wichtigstes therapeutisches Ziel ist hierbei die Minimierung der renalen Leichtkettenexposition.

Die neuen Substanzen in der Chemotherapie des Multiplen Myeloms haben in den letzten Jahren die Prognose deutlich verbessert. Zu nennen sind Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid. Die Exposition der Nieren gegenüber toxischen Leichtketten

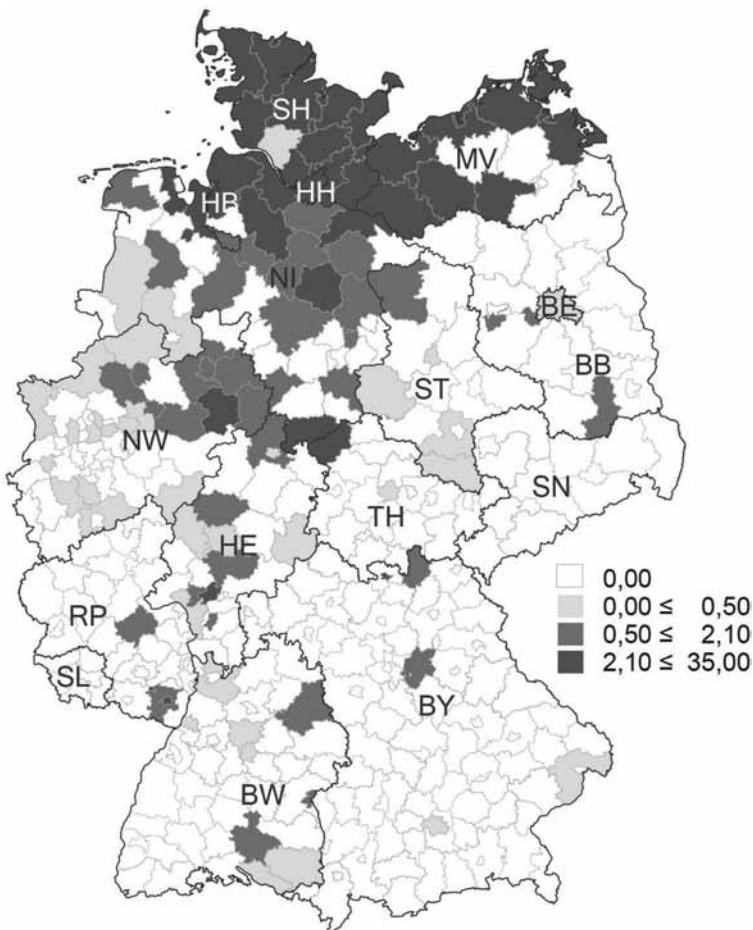


Abb. 2. Inzidenz (Fälle pro 100.000 Einwohner) von HUS im Ausbruch, abgebildet nach Kreis, in dem die Infektion wahrscheinlich stattgefunden hat (Wohnortkreis, oder bei Reiseanamnese Aufenthaltskreis zum Zeitpunkt der Infektion). Quelle: Robert-Koch-Institut [19].

kann durch eine adjuvante extrakorporale Leichtketten-Elimination mittels High-cut-off-Technologie weiter reduziert und damit die Prognose dieser Patienten weiter verbessert werden. Die Verwendung von High-cut-off-(HCO)-Filtern ermöglicht an Dialyse eine effektive Elimination freier  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Leichtketten. Experimentelle und klinische Untersuchungen zeigen eine gegenüber dem Plasmaaustausch höhere Effektivität der HCO-Dialyse [14]. Unter effektiver Chemotherapie und begleitender HCO-Dialyse ist in Fallserien bei Multiplem Myelom und dialysepflichtiger akuter Nierenschädigung eine Erholung der Nierenfunktion bei 74% der Patienten beschrieben worden. Für den Erfolg entscheidend sind ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn und ein rascher Abfall der Leichtkettenkonzentration.

Die kombinierte systemische und extrakorporale Therapie bei Multiplem Myelom und Cast-Nephropathie ist Gegenstand einer laufenden, prospektiv randomisierten Europäischen Multicenterstudie (EuLITE) [14]. In die Studie, die unter Federführung der Universitäten Birmingham (UK) und Tübingen durchgeführt wird, sollen 90 Patienten eingeschlossen werden. Wesentliche Einschlusskriterien sind die Erstdiagnose Leichtkettenmyelom, ein dialysepflichtiges Nierenversagen, der Nachweis einer Cast-Nephropathie in der Biopsie und eine Konzentration freier Leichtketten über 500 mg/l. Alle Patienten erhalten eine Chemotherapie und werden zu gleichen Teilen in eine Gruppe mit Standard-Hämodialyse und eine Gruppe mit zusätzlicher HCO-Dialyse randomisiert. Primärer Endpunkt ist der Anteil dialysefreier Patienten 3 Monate nach Therapiebeginn. Ergebnisse zum primären Endpunkt der Studie werden 2013 erwartet.

## Plasmaaustausch bei EHEC-HUS

Im Rahmen der EHEC-Epidemie zwischen Anfang Mai und Juli 2011 in Deutschland erkrankten 2.987 Personen an einer akuten Gastroenteritis, die auf den äußerst aggressiven enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC) Serotyp O104:H4 zurückgeführt werden konnte [19]. Als Quelle der Infektion wurden Pflanzensprossen eruiert. 855 erkrankte Patienten entwickelten das lebensbedrohliche hämolytisch-urämische Syndrom (HUS). Sowohl bei der Zahl der EHEC-Infektionen (58%) als auch bei der Zahl der HUS-Fälle (68%) überwog der Anteil der weiblichen Patienten. Es waren hauptsächlich Erwachsene in Norddeutschland betroffen (Abb. 2). Damit unterschieden sich die gemeldeten Fälle im Rahmen dieser Epidemie wesentlich von früheren Erkrankungsfällen, bei denen meist Kleinkinder betroffen waren. Von den Patienten, die an einem HUS erkrankten, verstarben 35 (4,1%). Insgesamt handelte es sich um den bislang weltweit größten Ausbruch von Shigatoxin produzierenden *E. coli*. Die große Anzahl an HUS-Fällen in einem relativ kurzen Zeitraum war eine klinische, organisatorische

und wissenschaftliche Herausforderung für die klinische Nephrologie.

Bei EHEC-assoziiertem HUS fehlt der Nachweis der Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen in kontrollierten klinischen Studien. Aufgrund der Schwere des klinischen Krankheitsbildes wurde die Therapeutische Apherese jedoch im Sommer 2011 von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie empfohlen [6], so wie es die Amerikanische Gesellschaft für Nephrologie (ASFA) bereits im Jahre 2010 getan hatte [21]. Der Einsatz dieses Therapieverfahrens bei dieser Indikation basiert im Wesentlichen auf einer Arbeit von Dundas und Mitarbeitern, die im Rahmen eines Ausbruches von EHEC O157:H7 im Jahr 1996 in Schottland 16 HUS-Patienten mit Plasmaaustausch behandelt hatten und eine Sterblichkeit von 32% als „vielversprechend“ einstufen [8]. Aufgrund des Fehlens einer starken Evidenz wird die Anwendung des Plasmaaustauschs daher zu recht kontrovers diskutiert. Die Mortalität war jedoch bei der EHEC-HUS-Epidemie 2011 (4,1%) deutlich geringer als 1996 in Schottland. Auch der Anteil der Patienten mit dauerhafter Dialysepflichtigkeit war deutlich niedriger. Dies wurde nicht zuletzt auch aufgrund des guten Krisenmanagements der Nephrologie und des hohen Niveaus der allgemeinen und intensivmedizinischen Versorgung erreicht. Außer der in der S1-Leitlinie EHEC/HUS empfohlenen supportiven symptomatischen Therapie unter Einsatz von Plasmaaustausch, forcierter Diurese und Dialyse [5] wurde auch eine noch experimentelle Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Eculizumab erprobt, die bei 3 Kleinkindern mit HUS über eine Komplementblockade zu einer raschen Besserung führte und auch bei Erwachsenen erste Erfolge aufweist [17]. Eine abschließende Bewertung steht noch aus.

Auffällig bei dieser EHEC-HUS-Epidemie war das Auftreten von Verläufen mit besonders schwerer neurologischer Symptomatik, unter anderem gekennzeichnet durch Konzentrations-, Wortfindungs- und Sehstörungen, denen häufig ein Stupor oder Krampfanfälle folgten. Motiviert durch diese Verläufe, wurden an der Universitätsklinik Greifswald auch Patienten mittels Immunadsorption behandelt [13]. Dem lag die Vermutung zugrunde, dass Antikörper

an der Pathogenese schwerwiegender neurologischer Symptome beteiligt sind. Eine überzeugende Rationale zur Anwendung der Immunadsorption fehlt jedoch bislang. Die Therapieerfolge der Fallserie aus Greifswald und Hannover [13] konnten jedoch auch bei einem kleineren EHEC-Ausbruch in Frankreich anekdotisch bestätigt werden [4].

Basierend auf einer Initiative der Nephrologischen Kliniken der Medizinischen Hochschule Hannover und des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf erstellte und finanzierte die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie einen Erfassungsbogen für EHEC-HUS-Fälle, der online verfügbar ist [16] ([www.ehec-register.de](http://www.ehec-register.de)). Das Register soll die Datenlage und Evidenz zur Therapie von EHEC-HUS nachhaltig verbessern und dazu beitragen, die Rolle der unterschiedlichen Therapieverfahren bei dieser Indikation besser abzuschätzen.

## Literatur

- [1] *Bien CG.* Antikörperassoziierte Erkrankungen der grauen Substanz des ZNS : Diagnostik und Therapie. *Nervenarzt.* 2011; 82: 986-993. doi:10.1007/s00115-011-3257-z PubMed
- [2] *Braun N, Erley C, Klein R, Kötter I, Saal J, Risler T.* Immunadsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 1367-1372. doi:10.1093/ndt/15.9.1367 PubMed
- [3] *Casian A, 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. doi:10.1097/BOR.0b013e32834120c1 PubMed
- [4] *Combe C, Bui HN, de Précigout V, Hilbert G, Delmas Y.* Immunadsorption in patients with haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2012; 379: 517-518, author reply 518-519. doi:10.1016/S0140-6736(12)60228-1 PubMed
- [5] *DEGAM – Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin.* S1-Leitlinie EHEC/HUS – Epidemiologische und klinische Informationen. Stand: 10.06.2011. Autoren: Kochen MM, Kaduszkiewicz H, Scherer M. Frankfurt, 2011. [www.degam.de](http://www.degam.de).
- [6] *DGfN – Deutsche Gesellschaft für Nephrologie.* Therapeutische Apheresebehandlung bei EHEC assoziiertem HUS. Stand: 01.06.2011. [www.dgfn.eu](http://www.dgfn.eu).
- [7] *DIMDI – Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation.* Köln, 2011. [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de).
- [8] *Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WTA.* Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet.*

- 1999; 354: 1327-1330. [doi:10.1016/S0140-6736\(99\)01251-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01251-9) PubMed
- [9] Ehrlich S, Blaes F, Fassbender C, Finke C, Günther A, Harms L, Hoffmann F, Jahner K, Klingel R, Kraft A, Lempert T, Sieb JP, Tesch M, Thomssen J, Topka H, Jochim J, Veauthier C, Köhler W. Plasmaaustausch und Immunoabsorption bei der Behandlung autoimmuner Enzephalitiden – eine bundesweite Datenerhebung. Poster, ANIM 2012, Arbeitstagung Neurointensivmedizin, Berlin, 18. – 21. Januar 2012.
- [10] Felson DT, LaValley MP, Baldassare AR, Block JA, Caldwell JR, Cannon GW, Deal C, Evans S, Fleischmann R, Gendreau RM, Harris ER, Matteson EL, Roth SH, Schumacher HR, Weisman MH, Furst DE. The Proscrba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 2153-2159. [doi:10.1002/1529-0131\(199910\)42:10<2153::AID-ANR16>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199910)42:10<2153::AID-ANR16>3.0.CO;2-W) PubMed
- [11] Friese MA, Magnus T. Autoimmune synaptische Enzephalopathien. *Nervenarzt.* 2011; 82: 1239-1249. [doi:10.1007/s00115-010-3219-x](https://doi.org/10.1007/s00115-010-3219-x) PubMed
- [12] Gaubitz M, Seidel M, Kummer S, Schotte H, Perniok A, Domschke W, Schneider M. Prospective randomized trial of two different immunoabsorbers in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 1998; 11: 495-501. [doi:10.1006/jaut.1998.0229](https://doi.org/10.1006/jaut.1998.0229) PubMed
- [13] Greinacher A, Friesecke S, Abel P, Dressel A, Stracke S, Fiene M, Ernst F, Selleng K, Weissenborn K, Schmidt BMW, Schiffer M, Felix SB, Lerch MM, Kielstein JT, Mayerle J. Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoabsorption in patients with Escherichia coli O104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial. *Lancet.* 2011; 378: 1166-1173. [doi:10.1016/S0140-6736\(11\)61253-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61253-1) PubMed
- [14] Hutchison CA, Cook M, Heyne N, Weisel K, Billingham L, Bradwell A, Cockwell P. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): a randomised controlled trial. *Trials.* 2008; 9: 55 [doi:10.1186/1745-6215-9-55](https://doi.org/10.1186/1745-6215-9-55) PubMed
- [15] InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. [www.g-drg.de](http://www.g-drg.de).
- [16] Kielstein JT, Schiffer M, Panzer U, Brunkhorst R. Hämolytisch-urämisches Syndrom durch EHEC O104:H4 – Ein erster Überblick über die Epidemie 2011. *Nieren- Hochdruckkr.* 2011; 40: 270-273.
- [17] Lapeyraque AL, Malina M, Fremaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, Proulx F, Clermont MJ, Le Deist F, Niaudet P, Schaefer F. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2561-2563. [doi:10.1056/NEJMc1100859](https://doi.org/10.1056/NEJMc1100859) PubMed
- [18] MDK – Medizinischer Dienst der Krankenkassen, sozialmedizinische Expertengruppe 4 (SEG4, Vergütung und Abrechnung). SEG 4-Kodierempfehlungen, Kodierempfehlung Nr. 336, Immunoabsorption (8-821). Stand: 10.02.2011. Redaktion des MDK, Essen 2011.
- [19] Robert-Koch-Institut. Bericht: Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch, Deutschland 2011, Berlin 2011.
- [20] Stummvoll GH. Immunoabsorption (IAS) for systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011; 20: 115-119. [doi:10.1177/0961203310389487](https://doi.org/10.1177/0961203310389487) PubMed
- [21] Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2010; 25: 83-177. [doi:10.1002/jca.20240](https://doi.org/10.1002/jca.20240) PubMed
- [22] Thomaidis T, Schorn C, Flaig W, Lingg G, Schönhals E, Klingel R, Galle PR, Schwarting A. Immunoabsorption with tryptophan columns: a therapeutic option for the treatment of rheumatoid arthritis with septic complications. *J Clin Apher.* 2009; 24: 37-41. [doi:10.1002/jca.20188](https://doi.org/10.1002/jca.20188) PubMed

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