

**Empfehlungen für Therapeutische Hämapheresen
aufgestellt von der
Sektion "Präparative und Therapeutische Hämapherese"
der Deutschen Gesellschaft
für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI)**

Adaptiert nach Korrektur vom Vorstand: 29.06.2017 (N. Worel)

Andreu-Ullrich Heidrun, Heuft Hans-Gert, Hölig Kristina, Körper Sixten, Leitner Gerda, Mansouri Taleghani Behrouz, Moog Rainer, Opitz Andreas, Reinhardt Peter, Rummler Silke, Stiegler Gabriele, Strasser Erwin, Wiesneth Markus, Witt Volker, Worel Nina

Kommission der Sektion „Präparative und Therapeutische Hämapherese“ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI)

1	Inhaltsverzeichnis	
2	Tabellenverzeichnis	5
3	Abkürzungsverzeichnis	6
4	Präambel	7
5	Allgemeines	8
5.1	Therapeutische Zytapheresen	8
5.2	Therapeutische Plasmabehandlung	8
5.3	Adsorptionsverfahren aus Vollblut	8
5.4	Organisation und Ausstattung der Zentren	8
5.4.1	Räumliche Voraussetzungen	8
5.4.2	Notfallmedizinische Ausrüstung	8
5.4.3	Ärztliches Personal	9
5.4.4	Nichtärztliches Personal	9
5.4.5	Ausbildung und Training	9
5.4.6	Behandlung von Kindern	9
5.4.7	Versicherungsschutz	10
5.4.8	Plasmadifferentialtrennverfahren und Systeme	10
5.5	Patientenaufklärung und Einwilligung	10
5.6	Allgemeine Indikationen und Therapiekonzepte	10
5.7	Durchführung von therapeutischen Hämapheresen	11
5.7.1	Hämapheresen bei Kindern	12
5.7.2	Laboruntersuchungen	13
5.7.3	Antikoagulation	13
5.7.4	Nebenwirkungen	14
5.7.5	Patientenbehandlung	15
5.8	Qualitätssicherungssystem (QSS)	16
6	Therapeutische Hämaphereseverfahren	17
6.1	Therapeutischer Plasmaaustausch (TPA)	17
6.1.1	Definition	17
6.1.2	Indikationen	17
6.1.3	Methode	17

6.1.4	Durchführung	17
6.1.5	Risiken	17
6.2	Plasmadifferentialtrennung	21
6.2.1	Definition	21
6.2.2	Indikationen	21
6.2.3	Methode	21
6.2.4	Durchführung	21
6.2.5	Risiken	22
6.3	Therapeutische Erythrozytapherese (TEA)	23
6.3.1	Definition	23
6.3.2	Indikationen	23
6.3.3	Methode	24
6.3.4	Durchführung	24
6.3.5	Risiken	24
6.4	Erythrozytenaustausch	24
6.4.1	Definition	24
6.4.2	Indikationen	24
6.4.3	Methode	25
6.4.4	Durchführung	25
6.4.5	Risiken	26
6.5	Therapeutische Leukozytapherese	26
6.5.1	Definition	26
6.5.2	Indikationen	26
6.5.3	Methode	27
6.5.4	Durchführung	27
6.5.5	Risiken	27
6.6	Selektive Granulozyt- und Monozytapherese	27
6.6.1	Definition	28
6.6.2	Indikationen	28
6.6.3	Methode	29
6.6.4	Durchführung	29
6.6.5	Risiken	29
6.7	Extrakorporale Photochemotherapie (ECP)	29
6.7.1	Definition	29
6.7.2	Indikationen	30

6.7.3	Methode	30
6.7.4	Durchführung	30
6.7.5	Risiken	31
6.8	Therapeutische Thrombozytapherese	31
6.8.1	Definition	31
6.8.2	Indikationen	32
6.8.3	Methode	32
6.8.4	Risiken	32
7.	Referenzen	40
8.	Anhang	45
8.1	Aufklärung und Einwilligung zur therapeutischen Apherese	45
8.2	Aufklärung und Einwilligung zur Photopherese am Zellseparator	48

2 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: EINTEILUNG DER INDIKATIONEN IN KATEGORIEN UND EMPFEHLUNGSGRAD (ASFA)	11
TABELLE 2: THERAPEUTISCHER PLASMAAUSTAUSCH (TPA), ERKRANKUNG, KATEGORIE, GRAD	18
TABELLE 3: PLASMA DIFFERENTIALTRENnung, ERKRANKUNG, KATEGORIE, GRAD	22
TABELLE 4: ERKRANKUNG, TRIGGER UND ZIEL DER ERYTHROZYTENDEPLETION	24
TABELLE 5: ERKRANKUNG, VORGEHEN UND INDIKATIONEN ZUM ERYTHROZYTENAUSTAUSCH	25
TABELLE 6: INDIKATIONEN ZUR THERAPEUTISCHEN LEUKOZYTAPHERESE	27
TABELLE 7: MÖGLICHE INDIKATIONEN UND WIRKUNGSWEISE ADA	28
TABELLE 8: BEHANDLUNGSSCHEMATA ADA	29
TABELLE 9: INDIKATIONEN UND KATEGORIE UND GRAD DER ECP	30
TABELLE 10: INDIKATIONEN ZUR THROMBOZYTAPHERESE	32
TABELLE 11: EINTEILUNG NACH DIAGNOSE UND FACHRICHTUNG (ASFA)	33

3 Abkürzungsverzeichnis

ACD-A	Acidum-Citricum-Dextrose, Formel A
ASFA	American Society for Apheresis
DCM	Dilatative Cardiomyopathie
EA	Erythrozytenaustausch
EK	Erythrozytenkonzentrat
ET	Essentielle Thrombozythämie
ECP	Extrakorporale Photochemotherapie
FFP	Fresh frozen plasma
GBS	Guillain Barré Syndrom
GN	Glomerulonephritis
GvHD	Graft versus Host Disease
HDL	High density lipoprotein
IA	Immunadsorption
KF	Kryofiltration
LA	Leukozytapherese
LDL	Low density lipoprotein
MNZ	Mononukleäre Zellen
MPS	Myeloproliferatives Syndrom
PA	Plasmaaustauschbehandlung
PD	Plasmadifferentialtrennung
PF	Plasmafiltration
QS	Qualitätssicherung
QSS	Qualitätssicherungssystem
RA	Rheumatoide Arthritis
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SOP	Standard Operating Procedure (Standardverfahrensvorschrift)
TA	Thrombozytapherese
TBV	Totales Körperblutvolumen
TEA	Therapeutische Erythrozytapherese
TEV	Totales Erythrozytenvolumen
TPA	Therapeutischer Plasmaaustausch
TX	Transplantation
ZA	Zytapherese
ZVK	Zentraler Venenkatheter
8-MOP	8-Methoxy-psoralen

4 Präambel

Die Kommission „Therapeutische Hämapherese“ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI) Sektion „Präparative und Therapeutische Hämapherese“, legt nachfolgende Empfehlungen für Therapeutische Hämapheresen vor, die Experten der Länder Deutschland, Österreich und Schweiz erarbeitet haben. Die Empfehlungen stützen sich in erster Linie auf die ASFA-Guidelines (aktuelle Empfehlungen der amerikanischen Fachgesellschaft für Apherese) in der aktuellen Version und auf Erfahrungen der jeweiligen Fachkollegen, Literaturangaben wissenschaftlicher Veröffentlichungen zu diesem Thema und Veröffentlichungen von Fachgesellschaften. Die Indikationen zur Apheresebehandlung sind mit den die jeweiligen Patienten betreuenden Fachdisziplinen abzustimmen. Neue Therapieverfahren und Indikationen sollten in entsprechenden Studienprotokollen geprüft und weiter entwickelt werden.

Der allgemeine Teil dieser Empfehlungen beschreibt die Organisation und Ausstattung der Zentren, die Patientenaufklärung, allgemeine Indikationen und Therapiekonzepte sowie die Durchführung der therapeutischen Hämapheresen, die möglichen Nebenwirkungen, Risiken und die Qualitätssicherung. Der spezielle Teil geht auf Indikationen, Methoden und die Durchführung spezifischer therapeutischer Hämaphereseverfahren ein. Dabei wird auf bereits bestehende Empfehlungen spezieller Fachgebiete und Fachgesellschaften eingegangen und verwiesen.

5 Allgemeines

Für den Einsatz therapeutischer Hämapheresen ergeben sich spezifische medizinische Aspekte und Risiken, denen durch klare Indikationsstellung, enge Kooperation der beteiligten Disziplinen, sorgfältige Aufklärung der Patienten und ausreichende Erfahrung des Hämapherese-Personals Rechnung zu tragen ist.

Für die Wirkungsweise therapeutischer Hämapheresen gelten zwei prinzipielle Annahmen.¹

- 1.) Die vorliegende Erkrankung bzw. deren Symptome stehen in ursächlichem Zusammenhang mit krankhaften oder krankhaft vermehrten oder fehlenden physiologischen Blutbestandteilen.
- 2.) Die pathogenetisch relevanten Substanzen können mit einer therapeutischen Hämapherese effizient entfernt oder fehlende Bestandteile adäquat ersetzt werden, um einen klinischen Therapieerfolg zu erzielen.

Man unterscheidet dabei:

5.1 Therapeutische Zytapheresen

Erythrozytapherese: Entnahme von Erythrozyten (Erythrozytendepletion) oder Ersatz pathologischer Erythrozyten durch gesunde Spendererythrozyten (Erythrozytenuaustausch).

Leukozytapherese: Entnahme von Leukozyten (Leukozytendepletion) oder leukozytärer Subpopulationen.

Extrakorporale Photochemotherapie: Behandlung eines mononukleären Zellkonzentrates mit einem Photosensibilisator (8-Methoxypsoralen), Bestrahlung mit UVA-Licht und Retransfusion dieses Zellkonzentrates.

Thrombozytapherese: Entnahme von Thrombozyten (Thrombozytendepletion).

5.2 Therapeutische Plasmabehandlung

Plasmaaustauschbehandlung: Austausch von Plasma gegen eine Ersatzflüssigkeit.

Plasmadifferentialtrennung: Behandlung des Plasmas mit Adsorptionsverfahren, Filtration oder Fällungsmethoden, ggf. unter Hinzufügen einer Ersatzflüssigkeit.

5.3 Adsorptionsverfahren aus Vollblut

Bei den Adsorptionsverfahren aus Vollblut werden zelluläre oder nicht-zelluläre Blutbestandteile entfernt, ggf. unter Hinzufügen einer Ersatzflüssigkeit.

5.4 Organisation und Ausstattung der Zentren

5.4.1 Räumliche Voraussetzungen

Die Räumlichkeiten müssen ausreichend belichtet, belüftet und klimatisiert sein. Für die Reinigung der Räume und Geräte ist ein Hygieneplan zu erstellen. Die Behandlungseinheit muss für ein Notarztteam in kurzer Zeit erreichbar sein, wenn kein in Notfallmedizin ausgebildeter und erfahrener Arzt in der Behandlungseinheit anwesend ist. Der Patient muss jederzeit von drei Seiten zugänglich sein, hierzu ist ein Raumbedarf von mindestens 10 m² pro Behandlungsplatz zu veranschlagen.²

Für Apheresen bei Kindern und Jugendlichen sollten die Räume entsprechend deren Bedürfnissen gerecht gestaltet sein. Für jedes Kind muss ausreichend Raum für die Begleitperson(en) (z. B. Eltern / Elternteil) vorhanden sein. Für eine angenehme Atmosphäre sollte gesorgt werden, beispielsweise durch die Bereitstellung einer „Spielfläche“.

5.4.2 Notfallmedizinische Ausrüstung

Die therapeutische Hämaphereseeinheit muss notfallmedizinisch ausgerüstet sein. Der Notfallplan und die entsprechende Ausrüstung sind mit dem zuständigen Notarzt abzustimmen. Der Notfallplan sollte organisatorisch eingeübt sein und in regelmäßigen Abständen trainiert werden. Das an der therapeutischen Hämapherese betei-

lichte Personal muss notfallmedizinische Kenntnisse besitzen und sich regelmäßig fortbilden. Dies umfasst ggf. auch die besonderen Kenntnisse in der Reanimation von Kindern und Jugendlichen.

5.4.3 Ärztliches Personal

Der Leiter der Einrichtung, in der therapeutische Hämapheresen durchgeführt werden, muss Facharzt für Transfusionsmedizin, Facharzt für Innere Medizin oder Facharzt für Kinder- und Jugendheilkunde sein. Der für die Hämaphereseeinheit verantwortliche Arzt muss ausreichend Erfahrung mit extrakorporalen Systemen und in der Notfallmedizin besitzen. Eine Ausbildung am verwendeten Gerätetyp ist notwendig und gemäß dem etablierten Qualitätssicherungsnachweis zu dokumentieren. Ärzte, die am Apheresegerät eigenverantwortlich tätig werden, sollen praktische Erfahrungen mit mindestens 20 Hämapheresen je verwendetes Separationssystem besitzen und diese laufend aktualisieren.

Es ist zu beachten, dass Hämapheresen bei Kindern und Jugendlichen von einem spezifisch erfahrenen Team (insbesondere bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 20 kg) durchgeführt werden sollten. Ein Team kann als erfahren gelten, wenn es zusätzlich mindestens 5 Apheresen bei solchen Patienten durchgeführt hat und wenn Fachpersonal verfügbar ist, das in der Reanimation von Kindern- und Jugendlichen ausgebildet ist.

5.4.4 Nichtärztliches Personal

Die unmittelbare Überwachung und Durchführung von therapeutischen Hämapheresen erfordert eine qualifizierte Pflegekraft als Operator, die als Funktionsstelle im Stellenplan ausgewiesen ist. Bei therapeutischen Hämapheresen soll ein qualifizierter Operator gleichzeitig nicht mehr als 2 Apheresen überwachen, um die Patienten angemessen medizinisch und psychisch betreuen zu können.

Der für die therapeutische Hämapherese verantwortliche Operator soll neben seiner medizinischen Ausbildung als Pflegekraft Grundkenntnisse über die Krankheiten der zu behandelnden Patienten und Erfahrung mit mindestens 20 Hämapheresen haben. Der Operator soll über notfallmedizinische Kenntnisse verfügen, diese regelmäßig aktualisieren, sowie die für eine Apherese typischen Komplikationen erkennen und adäquat reagieren können. Die Anzahl der in einer therapeutischen Hämaphereseeinheit einzusetzenden Operatoren richtet sich nach der Hämapheresefrequenz. Dabei sollen sowohl die Versorgung der Patienten als auch die Möglichkeit für die Operatoren, sich die nötige Routine anzueignen, ausreichend sichergestellt werden.

5.4.5 Ausbildung und Training

Die Ersteinweisung am Hämapheresegerät und an den Sekundärtrennsystemen bei Plasmadifferentialtrennverfahren, sowie das Fehlermanagement erfolgen gemäß Medizinproduktegesetz.³ Die Einweisungen und Folgeschulungen können durch Personal, das zu Ausbildungszwecken geschult wurde, durchgeführt werden. Die Durchführung einer therapeutischen Hämapherese erfordert neben technisch-apparativen auch medizinische Kenntnisse. Ein Auszubildender sollte zumindest die Voraussetzungen erfüllen, die auch an den Operator gestellt werden. Die Ersteinweisung und Folgeschulungen der Ärzte und Operatoren wird im Medizinproduktebuch (kurz: Gerätebuch) bzw. im individuellen Schulungsnachweis gemäß dem etablierten Qualitätssicherungsnachweis dokumentiert. Die Dokumentation umfasst hierbei mindestens den Zeitpunkt, Schulungsumfang und die schulungsverantwortliche Person für die Geräteschulung oder Folgeschulung, den Gerätebeauftragten, Schulungsleiter sowie ggf. an der Ausbildung beteiligtes Personal der Gerätehersteller.

5.4.6 Behandlung von Kindern

Nur ca. 5% aller Apheresen werden bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Nimmt man als Kriterium für Kleinkinder < 20 kg Körpergewicht, so sind es unter 1%. Hämapheresen bei Kindern, insbesondere bei Kleinkindern, sind also selten.⁴ Deshalb ist es für viele Zentren schwierig, eine ausreichende Routine aufrecht zu erhalten. In diesem Fall sollte die therapeutische Apherese interdisziplinär mit einem Facharzt für Kinderheilkunde geplant und bei Bedarf gemeinsam durchgeführt werden.

Die auf dem Markt befindlichen Hämapheresesysteme sind nicht speziell für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sondern primär für Erwachsene ausgelegt. Bei der Durchführung von Hämapheresen bei Kindern und Jugendlichen ist diesen erschwerten Bedingungen Rechnung zu tragen. Diese sind insbesondere bedingt durch ein Missverhältnis zwischen extrakorporalem Volumen der Apheresesysteme und dem Blutvolumen der Patienten, schwierigeren Gefäßverhältnissen oder durch andere physiologische und psychologische Besonderheiten bei Kindern. Die für pädiatrische Hämapheresen erforderlichen technischen Besonderheiten und die Limitationen der Zellseparatoren und deren Aphereseprogramme sind daher mit dem jeweiligen Hersteller des Apheresegerätes

zu klären. In der Regel verfügt der Hersteller über spezielle Empfehlungen zur Durchführung pädiatrischer Hämapheresen.^{5,6}

5.4.7 Versicherungsschutz

Eine Berufshaftpflichtversicherung wird gemäß den nationalen Gegebenheiten für die im Bereich der therapeutischen Hämapherese verantwortlich tätigen Personen dringend empfohlen.

5.4.8 Plasmadifferentialtrennverfahren und Systeme

Hämapheresegeräte, Sekundärtrennsysteme sowie alles technische Zubehör müssen für die entsprechende Anwendung zugelassen und CE-zertifiziert sein. Sie müssen den jeweiligen nationalen Vorgaben für die Hämapheresegeräte und deren Betrieb (z.B. in Deutschland das Medizinproduktegesetz (MPG) und die Medizinproduktebetriebsverordnung) gehandhabt werden.^{2,3,7,8} Die Wartung der Geräte erfolgt bei Erreichen der Betriebsstunden oder des Wartungsintervalls, mindestens jedoch in den vom Hersteller vorgegebenen Zeitintervallen. Die Wartung und Reparatur bei Gerätestörung, Veränderungen am Gerät oder dessen Software (z.B. Software-Update) dürfen nur durch den Hersteller oder von ihm autorisiertes Personal durchgeführt werden. Bei Veränderungen am Gerät oder der Gerätesoftware ist in jedem Einzelfall zu prüfen, ob eine behördliche Meldung (z.B. „Änderungsmeldung“) erforderlich ist, wobei dies mit dem Hersteller abgestimmt werden sollte.

5.5 Patientenaufklärung und -Einwilligung

Vor einer therapeutischen Hämapherese bzw. einer Hämaphereseserie ist der Patient oder Personensorgeberechtigte über Wesen, Nutzen und Notwendigkeit des Verfahrens, die möglichen Nebenwirkungen und die Gefahren, sowie die Möglichkeit anderer Behandlungsverfahren in für den Patienten verständlicher Art durch einen Arzt sachkundig aufzuklären. Die Aufklärung erfolgt mündlich und für den Patienten verständlich durch die behandelnde oder durch eine durch sie beauftragte Person, die über die zur Durchführung der Therapiemaßnahme notwendige Befähigung verfügt. Die Aufklärung schließt schriftliche Unterlagen mit ein, die dem Patienten als Kopie auszuhändigen sind. Die Aufklärung ist zu dokumentieren und hat rechtzeitig zu erfolgen (Bedenkzeit), so dass der Patient seine Entscheidung wohlüberlegt treffen kann. Der Patient muss darauf hingewiesen werden, neu auftretende Beschwerden unmittelbar zu melden. Aufklärung und Einwilligung sind vom Patienten oder dem Personensorgeberechtigten und dem Arzt schriftlich zu bestätigen (siehe Anhang, Punkte 9.1 und 9.2). Die Unfähigkeit zur Einwilligung ist ebenfalls zu dokumentieren, eine Sicherungsaufklärung ist baldmöglichst nachzuholen.

Patienten die das 7. Lebensjahr vollendet haben sind (neben den Sorgeberechtigten) in einer altersentsprechenden Sprache aufzuklären. Patienten, die das 14. Lebensjahr vollendet haben, sogenannte mündige Minderjährige, sind in eine therapeutische Entscheidung mit einzubeziehen, und diese kann nur bei Einverständnis durch den minderjährigen und einsichtsfähigen Patienten erfolgen.

Im Übrigen sind bei der Patientenaufklärung und –Einwilligung stets die einschlägigen nationalen Gesetze (z. B. Patientenrechtegesetz in Deutschland) und Bestimmungen zu beachten.⁹

5.6 Allgemeine Indikationen und Therapiekonzepte

Therapeutische Hämapheresen kommen bei Erkrankungen mit Erhöhung der Zellzahlen, mit pathologischen Zellveränderungen und bei der Notwendigkeit der Elimination und/oder Substitution eines plasmatischen Blutbestandteils zum Einsatz. Die Indikation, der Therapieplan und das angestrebte Therapieziel werden zusammen mit den Kollegen der behandelnden Fachdisziplinen (interdisziplinär) erstellt. Bei der Entfernung großer Volumina in einer Behandlungssitzung muss auf eine geeignete Volumensubstitution geachtet werden. Aus dem Apheresat können Rückschlüsse auf die Effizienz des Verfahrens gezogen werden. Aus dem klinischen Erscheinungsbild, den aktuellen Werten und dem geplanten Endwert oder Therapieziel ergibt sich die Planung für die Intensität und Frequenz der therapeutischen Hämapheresen.

Therapeutische Hämapheresen werden im Kindes- und Jugendalter bei den gleichen Indikationen wie bei Erwachsenen angewendet, da es aufgrund der geringeren Fallzahl im Kindes- und Jugendalter kaum randomisierte Studien für diese Patientengruppen gibt.¹⁰

Der nachfolgenden Beschreibung der Indikationen für therapeutische Hämapheresen für verschiedene Erkrankungen liegen die international anerkannten „Guidelines for the use of therapeutic apheresis“ der ASFA in der aktuell gültigen Version, unter Berücksichtigung der Gegebenheiten im deutschsprachigen Raum zugrunde.¹¹

Tabelle 1: Einteilung der Indikationen in Kategorien und Empfehlungsgrade (ASFA) ¹¹

Kategorie	Beschreibung (ASFA)
I	Erkrankungen, für die eine Apherese als Erstlinienbehandlung anerkannt ist, dabei entweder als alleinige Therapie oder in Verbindung mit anderen Behandlungsmodalitäten (z.B. PA bei GBS als alleinige Erstlinienbehandlung, PA bei Myasthenia gravis als Erstlinientherapie in Verbindung mit Immunsuppression und Cholinesterasehemmern).
II	Erkrankungen, für die eine Apherese als Zweitlinientherapie anerkannt ist, dabei entweder als alleinige Therapie oder in Verbindung mit anderen Behandlungsmodalitäten (z.B. PA als alleinige Zweitlinientherapie bei akuter disseminierter Encephalomyelitis nach Versagen hochdosierter i.v.- Kortikosteroidbehandlung, ECP zusätzlich zu Steroiden bei therapiere-sistenter GvHD).
III	Erkrankungen, für die der optimale Stellenwert einer Apheresebehandlung nicht etabliert ist. Es muss eine Einzelfallentscheidung getroffen werden (z.B. ECP bei nephrogener systemischer Fibrose, PA bei Sepsis mit Multiorganversagen).
IV	Erkrankungen, über die berichtet wurde, dass eine Apherese ineffektiv oder schädlich ist. Bei Anwendung einer therapeutischen Apherese ist in diesen Fällen eine Genehmigung durch eine Ethikkommission wünschenswert (z.B. PA bei florider rheumatoider Arthritis).
Empfehlungs- grade	Beschreibung, methodische Qualität für die Evidenz und Auswirkungen (ASFA)
1 A	Starke Empfehlung, hohe Evidenz, Anwendung bei den meisten Patienten in den meisten Fällen ohne Vorbehalt. Empfehlung ohne wichtige Limitationen oder übermächtige Evidenz durch Beobachtungsstudien.
1 B	Starke Empfehlung, moderate Evidenz, Anwendung bei den meisten Patienten in den meis-ten Fällen ohne Vorbehalt. Empfehlung mit wichtigen Limitationen oder außergewöhnlich starke Evidenz durch Beobachtungsstudien.
1 C	Starke Empfehlung, niedrige Evidenz, die starke Empfehlung kann sich ändern, wenn hö-herwertige Evidenz verfügbar ist. Beobachtungsstudien oder Fallserien.
2 A	Schwache Empfehlung, hohe Evidenz, die beste Maßnahme mag sich unterscheiden ab-hängig von den Umständen. Empfehlung ohne wichtige Limitationen oder übermächtige Evidenz durch Beobachtungsstudien.
2 B	Schwache Empfehlung, moderate Evidenz, die beste Maßnahme mag sich unterscheiden abhängig von den Umständen. Empfehlung mit wichtigen Limitationen oder außergewöhn-lich starke Evidenz durch Beobachtungsstudien.
2 C	Schwache Empfehlung, niedrige Evidenz, andere Alternativen mögen gleichwertig ange-messen sein. Beobachtungsstudien oder Fallserien.

5.7 Durchführung von therapeutischen Hämapheresen

Therapeutische Hämapheresen erfolgen am liegenden Patienten in möglichst bequemer Position. Eine sofortige Schocklagerung muss möglich sein.

Die Vorbereitung der Geräte erfolgt durch einen geschulten Operator. Vor Beginn der Hämapherese ist anhand einer Checkliste eine Sicherheitsüberprüfung durchzuführen und das Ergebnis zu dokumentieren. Dies sollte be-

vorzugt durch eine zweite geschulte Person erfolgen. Hierbei sind insbesondere der korrekte Ein- bzw. Aufbau und die korrekte Vorfüllung des Apherese-Sets, die richtige Wahl der Lösungen, insbesondere des Antikoagulans und der Ersatzlösung, sowie die richtige Einstellung bzw. Programmierung der patientenbezogenen und ggf. therapierelevanten Parameter des Aphereseprogramms zu kontrollieren. Falls Zitrat als Antikoagulans verwendet wird und gleichzeitig zittrathaltige Blutkomponenten (insbesondere Plasma) verabreicht werden, sind bei der Planung der therapeutischen Hämapherese Vorkehrungen zu treffen, um eine Zitratreaktion zu vermeiden (Substitution von Kalzium).

Der bevorzugte Kreislaufzugang ist veno-venös an beiden Armen (peripherer venöser Zugang). Falls ein zentraler Venenkatheter (ZVK) notwendig ist, wird eine angemessene Erfahrung des Apheresepersonals im Umgang mit diesem Kreislaufzugang vorausgesetzt. Es besteht ein erhöhtes Komplikationsrisiko, worüber der Patient aufzuklären ist. Die Monitor-Überwachung der Vitalparameter wird empfohlen.

Die sachgerechte Durchführung und ständige Überwachung der therapeutischen Hämapherese erfolgen durch den Operator. Der Patient ist regelmäßig nach seinem Befinden zu befragen. Bei Einschränkung des Wohlbefindens sowie bei technischen Störungen ist die therapeutische Hämapherese zu unterbrechen und der verantwortliche Arzt zu rufen. Über ggf. einzuleitende Maßnahmen, Abbruch des Verfahrens oder Fortsetzung der therapeutischen Hämapherese entscheidet der verantwortliche Arzt.

Zumindest zu Beginn der therapeutischen Hämapherese sowie bei technischen und medizinischen Störungen ist die unmittelbare Anwesenheit des verantwortlichen Arztes erforderlich. Während einer therapeutischen Hämapherese muss dieser Arzt jederzeit verfügbar sein. Er muss den Patienten persönlich entlassen und sicherstellen, dass dieser sich in einem entsprechenden Zustand befindet und die Punktionsstellen bzw. der ZVK richtig versorgt sind.

Über jede therapeutische Hämapherese ist ein Protokoll anzufertigen, das Angaben über Patienten, adäquates Monitoring der Vitalparameter (Puls, Blutdruck, Körpertemperatur), Blutbild und ggf. weiterführende Diagnostik (z.B. Monitorausdruck, ggf. mit Dokumentation eines Einkanal-EKG-Streifens, O₂-Sättigung durch Pulsoxymetrie, Atemfrequenz, Blutgase, Elektrolyte, etc.), den klinischen Verlauf, das Verfahren, die Chargenbezeichnungen der verwendeten Materialien und die Art und Menge der Lösungen sowie den zeitlichen Ablauf enthält. Abweichungen vom Regelverfahren und Nebenwirkungen sind zu dokumentieren. Falls Blutkomponenten im Laufe des Verfahrens angewendet worden sind, so ist der für die therapeutische Hämapherese verantwortliche Arzt für die Patientenaufklärung, die sachgerechte Anwendung und die Dokumentation gemäß der jeweils gültigen Gesetze und Verordnungen zuständig. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass im deutschsprachigen Raum, Deutschland, Österreich und Schweiz, unterschiedliche Verordnungen und Gesetze gelten, die in diesem Zusammenhang zu beachten sind.

Das Aphereseprotokoll ist vom Operator und dem zuständigen Arzt zu unterzeichnen.

Als Information für den betreuenden Arzt wird dem Patienten eine Mitteilung über den Verlauf der Apherese mit allen relevanten klinischen und technischen Angaben ausgestellt.

5.7.1 Hämapheresen bei Kindern

Das Monitoring von Kindern während einer Hämapherese richtet sich nach ihrem Krankheitszustand, sollte aber mindestens in einer kontinuierlichen Messung der Herzfrequenz, einer Pulsoxymetrie und, bei komplikationslosem Verlauf, mindestens 15-minütlicher Überwachung des Blutdrucks bestehen. Dabei sollte das Personal im Umgang mit kindgerechten Geräten und Materialien, z.B. EKG Elektroden, Pulsoxymetrie-Sensoren und Blutdruckmanschetten, geschult sein.

Für die Zeit der Hämapherese muss jederzeit ein Facharzt für Kinder- und Jugendheilkunde erreichbar sein. Das gesamte Personal sollte sich regelmäßig einem Training für die kardiopulmonale Reanimation (CPR) für Erwachsene, Kinder und Jugendliche unterziehen und hierbei richtlinienkonform geschult werden (z.B. gemäß den europäischen Richtlinien für die Reanimation im Kindes- und Jugendalter).¹² Das nicht-ärztliche Personal sollte als Operator ausgebildet und zumindest über die physiologischen Besonderheiten des Kindes- und Jugendalters unterrichtet worden sein.

Bei geringem Körpergewicht des Kindes muss das Apheresesystem gegebenenfalls mit Blutkomponenten vorgefüllt werden (z. B. Priming mit Erythrozytenkonzentrat). Die Entscheidung hierüber liegt bei dem für die Apherese verantwortlichen Arzt. Als Orientierungsgrenzwert für die Notwendigkeit zum Vorfüllen mit Blut (Priming) gilt ein extrakorporales Volumen von mehr als 10 – 15% des totalen Patientenblutvolumens (TBV) und ein Körpergewicht

von unter 20 kg. Zusätzlich ist es sinnvoll, die im System enthaltene Menge an Erythrozyten (Totales Erythrozytenvolumen, TEV) zu berechnen, um speziell bei anämischen Patienten beurteilen zu können, ob das verbleibende Erythrozytenvolumen im Patienten ausreichend ist. Wenn mehr als 10%– 15% des TBV und / oder 30% des TEV zum Vorfüllen des Apheresesystems nötig werden, sollte ein Blutpriming mit ABO-, Rhesus- und Kell-kompatiblen, ggf. bestrahlten Erythrozytenkonzentraten (bei Bedarf Hämatokrit justiert mit Humanalbumin 4 bis 5%ig oder ABO-kompatiblen Plasma) erwogen werden. Vor Apheresebeginn ist der ABO-Identitätstest mit Patientenblut durchzuführen und das Ergebnis zu dokumentieren. Wenn das gesamte System entsprechend vorgefüllt ist, wird der Patient mit dem System verbunden. Für verschiedene Apheresesysteme erteilt der Gerätehersteller Auskunft über das Vorgehen.

Eine Vertrauensperson sollte immer anwesend sein (am besten Eltern, Erziehungsberechtigte oder Personal, das schon längere Zeit Kontakt mit dem Kind hatte). Eine Sedierung oder Narkose der Kinder ist in den meisten Fällen nicht notwendig. Der verantwortliche Arzt muss diesbezüglich jeden Einzelfall beurteilen. In Sedierung oder Narkose können Nebenwirkungen der Hämapherese (z.B. Symptome einer Hypokalzämie) nicht mitgeteilt werden. Allgemeine Unruhe oder ein ungewöhnlich ruhiges Erscheinungsbild können erste Alarmsignale für eine Beeinträchtigung des Kindes sein.

Als Gefäßzugänge werden periphere Venen bevorzugt, bei sehr kleinen Patienten können die vorhandenen Gefäßzugänge, wie Broviac- oder Hickman- Katheter genutzt werden, wobei vor Apheresebeginn der Blutfluss des Katheters geprüft werden sollte.

Bei Patienten unter 4 kg Körpergewicht (KG) würde die Anwendung einer Hämapherese einem Blutaustausch gleichkommen (z.B. 4 kg KG ~ 320 ml Blutvolumen, extrakorporales Volumen der meisten Apheresesysteme ca. 160-200 ml, d.h. >50% des TBV wären extrakorporal). In solchen Fällen ist es z.B. schonender, einen manuellen Blutaustausch zur Reduktion von leukämischen Blasten durchzuführen.

5.7.2 Laboruntersuchungen

Routinelaboruntersuchungen: Vor der Hämapherese sollten zumindest aktuelle Werte für kleines Blutbild inklusive Thrombozytenzahl, Elektrolyte (K, Ca), Quick bzw. Normotest, aPTT und Fibrinogen und Nierenfunktionsparameter vorliegen.

Spezielle Laboruntersuchungen: Wenn möglich, sollten erkrankungs- und apheresespezifische Parameter vor und nach Apherese bestimmt werden.

5.7.3 Antikoagulation

Routinemäßig erfolgt die Antikoagulation während der Apheresebehandlung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen durch eine kontinuierliche Zugabe einer Zitratlösung (Acidum-Citricum-Dextrose, Formel A, ACD-A) zum Blut des Patienten in einem ACD-A zu Vollblut-Verhältnis von 1:10 bis 1:22 und ist von der Art der Durchführung der Apherese sowie von den klinischen Parametern des Patienten abhängig. In manchen Situationen kann zusätzlich zu ACD-A auch Heparin verwendet werden. Die gerinnungshemmende Wirkung von Zitrat erfolgt durch Chelierung des freien Kalziums und damit Blockade der kalziumabhängigen Gerinnung. Zitratreaktionen, wie z.B. Parästhesien sind bei adäquater Kalziumsubstitution rasch reversibel. Der Hauptmetabolismus des Zitrats findet in der Leber und zu einem geringeren Teil auch in den Nieren und der Skelettmuskulatur statt. Patienten mit Lebererkrankungen neigen frühzeitiger zu zitratbedingten Nebenwirkungen. Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung besteht ein erhöhtes Risiko für eine metabolische Alkalose (besonders bei PA mit FFP als Substitutionslösung). Die klinische Symptomatik einer Alkalose entspricht weitgehend derjenigen einer Zitratintoxikation. Eine Alkalose kann ihrerseits den Zitratmetabolismus verlangsamen und dadurch die Nebenwirkungen der Hypokalzämie deutlich verstärken.¹ Die resultierende Symptomatik kann auch Angst hervorrufen, die ihrerseits eine bestehende Hyperventilation infolge der Alkalose verstärken kann.

Bei Kindern sollte immer daran gedacht werden, dass sich mögliche Nebenwirkungen initial auch anders als bei Erwachsenen präsentieren können. Ungewöhnliches Verhalten, Unruhe oder auch plötzliche Stille können erste Symptome einer Nebenwirkung sein und sollten zur Überprüfung der Situation führen. Bei sehr kleinen Patienten (< 10 kg KG) werden sowohl ACD-A allein als auch Kombinationen von Heparin und ACD-A angewendet. Die Dosierung sollte lokal in einer SOP geregelt werden.

Bei der Plasmaaustauschbehandlung wird das meiste Zitrat mit dem Plasma verworfen weshalb es selten zu einem starken Abfall des ionisierten Kalziums kommt. Im Gegensatz dazu wird das Zitrat bei einer Zytapherese oder Plasmadifferentialtrennung retransfundiert. Zur Reduktion der Zitrat bedingten Nebenwirkungen kann die

Zitratzufuhr über die Blutflußgeschwindigkeit bzw. über das Verhältnis von Antikoagulans und Vollblut (sofern möglich) vermindert werden.

Bei besonders lange dauernden Hämaphereseverfahren (z.B. Plasmadifferentialtrennung) und Leberfunktionsstörungen kann die Zitratdosis und damit das Risiko hypokalzämischer Nebenwirkungen auch bei Erwachsenen stark reduziert werden, indem eine Mischantikoagulation durch die ergänzende Gabe von Heparin erfolgt. Die Dosierung sollte in der lokalen SOP geregelt werden. Wird Heparin eingesetzt (auch in Ergänzung zu ADC-A), ist am Anfang und am Ende der Apherese die aPTT (oder die ACT) zu kontrollieren; dies gilt auch für den Fall einer unklaren Blutungssymptomatik. Eine absolute Kontraindikation für den Einsatz von Heparin besteht bei Patienten mit Heparin induzierter Thrombozytopenie Typ II (HIT II). In diesen sehr seltenen Fällen kann statt Heparin beispielsweise Argatroban, ein direkter Thrombininhibitor, eingesetzt werden. Bis jetzt gibt es zum Einsatz von Argatroban als Antikoagulanz für extrakorporale Therapien nur vereinzelte Berichte bei Patienten an extrakorporaler Membranoxygenierung oder Hämodialyse.¹³ Diese Fälle müssen unbedingt mit einem Spezialisten auf dem Gebiet der Hämostaseologie besprochen werden.

Zur Reduktion hypokalzämischer Nebenwirkungen, die durch Zitrat bedingt sind, hat sich neben der Zitratreduktion durch die Anwendung von Heparin die bedarfsgerechte Gabe von Kalziumglukonat 10% bewährt. Da die Antikoagulation mit Zitrat auf den extrakorporalen Kreislauf beschränkt ist, sollte die intravenöse Dauerinfusion von Kalziumglukonat (über den Retransfusionsschenkel) gegenüber einer oralen Kalziumapplikation oder Bolusgaben bevorzugt werden, wodurch ein rascher Wirkungseintritt und eine konstante Wirkung von Kalzium mit einer guten Möglichkeit der Dosisanpassung gewährleistet werden. Die Dosierungsempfehlungen einer Dauerinfusion liegen für Kinder und Erwachsene bei 0,53 bis zu 1,2 mmol Ca⁺⁺ pro 10 mmol Zitrat.^{5,14-17}

Plasmakonzentrationen des ionisierten Kalziums von unter 0,75 mmol/l bedürfen einer sofortigen Kalziumsubstitution. Schwere Zitratreaktionen bei einer Konzentration des ionisierten Kalziums von unter 0,9 mmol/l sollten ebenfalls mit intravenöser Kalziumsubstitution behandelt werden. Bei Bolusgaben sollten maximal 10 ml Kalziumglukonat (10%) über einen Zeitraum von mindestens 10 Minuten intravenös gegeben werden. Jede Hämaphereseinheit sollte im Übrigen das Vorgehen der Elektrolytüberwachung und -substitution in einer SOP vorschreiben.

5.7.4 Nebenwirkungen

Durch eine Sicherheitsüberprüfung der Geräte vor und während der Behandlung und eine sorgfältige Überwachung des Patienten einschließlich der regelmäßigen Kontrolle von Vitalparametern und ausgewählter Laborparameter können Nebenwirkungen und Komplikationen vermieden bzw. frühzeitig erkannt und behandelt werden.

Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse einer therapeutischen Hämapherese können plötzlich, oder verzögert und langsam auftreten. Bei Kindern treten Nebenwirkungen aufgrund der eingeschränkten Kommunikation häufig scheinbar schneller und unerwartet auf. Typisch sind zitratbedingte Reaktionen, vasovagale Reaktionen, Hypothermie, allergische Reaktionen (z.B. bei Einsatz von Filtern), sowie Interaktionen mit der Medikation (v.a. ACE-Hemmer) des Patienten. Seltener beobachtet werden Komplikationen durch die Venenpunktion (z.B. Paravasat, arterielle Punktion, Nervenpunktion), Komplikationen im Zusammenhang mit den Gefäßzugängen, Gerinnungsstörungen, Hypervolämie durch zu raschen Volumenersatz, Hämolyse sowie Blutverlust durch technische oder Schlauchsetdefekte und Eisenmangel bei Dauertherapie. Möglich ist ferner eine Luftembolie, insbesondere bei therapeutischen Hämapheresen über einen ZVK.

5.7.4.1 Zitratreaktionen

Das Auftreten von hypokalzämischen Symptomen hängt insbesondere vom Ausmaß und der Schnelligkeit des Abfalls von ionisiertem Kalziums ab und dies wiederum von der insgesamt zugeführten Dosis des Zitrats sowie dessen Infusionsrate und -dauer. Zitratnebenwirkungen wie Parästhesien und Missempfindungen (z. B. periorale und periphere Kribbelparästhesien) sind häufig. Schwere Zitratreaktionen, wie Tetanien, metabolische Alkalose oder Azidose und Hypermatriämie, treten selten auf. Die Zufuhr von Zitrat sollte die empfohlene Höchstdosis von 1,2 ml/min ACD-A pro Liter Blutvolumen nicht überschreiten. Bei einigen Systemen wird die ACD-A Dosis in mg/kg Körpergewicht des Patienten angegeben. Hier sind die entsprechenden Grenzwerte zu berücksichtigen. Besonders bei folgenden klinischen Situationen besteht ein erhöhtes Risiko für zitratbedingte Nebenwirkungen: Patienten mit reduzierter Metabolisierung für Zitrat (z. B. Leberfunktionsstörung), Patienten mit erniedrigten Serumkalziumwerten, Plasmaaustausch mit FFP, Hämapherese über einen ZVK, der in der Vena cava superior liegt, wodurch die Zitratkonzentration unmittelbar am Herzen erhöht ist (z. B. Herzrhythmusstörungen).^{1,18}

5.7.4.2 Vaso-vagale Reaktionen

Die klassische vasovagale Reaktion beginnt mit Blässe und Kaltschweißigkeit, gefolgt von mehr oder weniger ausgeprägter Bradykardie und arterieller Hypotonie. Bei schwereren Reaktionen kann Übelkeit mit oder ohne Erbrechen auftreten, gelegentlich beobachtet man Synkopen und sehr selten zerebrale Krampfanfälle bis zum Einnässen. Eine Bradykardie ist differenzialdiagnostisch oft sehr hilfreich, um frühzeitig eine Hypovolämie oder eine Zitratreaktion abzugrenzen. Bei Auftreten einer vasovagalen Reaktion sollte die Behandlung unterbrochen und der Patient bis zur Erholung in eine Trendelenburg-Lagerung (Kopftieflage) gebracht werden.

5.7.4.3 Komplikationen durch Venenpunktion

Zu den klassischen Komplikationen im Zusammenhang mit einer peripheren Gefäßpunktion zählen Hämatombildung, Thrombophlebitis und eine zunehmende Sklerosierung der Venenwand bei vielfacher Anwendung der Hämapherese. Seltener beobachtet werden Nervenverletzungen mit konsekutiv peripheren sensiblen oder motorischen Ausfällen oder eine akzidentelle arterielle Punktion.

5.7.4.4 Allergische Reaktionen und Interaktionen mit Medikamenten

Das Auftreten von allergischen Reaktionen ist normalerweise auf die Substitutionslösungen zurückzuführen, insbesondere bei Verwendung von FFP. Daneben können Kolloide, Rückstände des zur Sterilisation der Sets verwendeten Ethylenoxids, oder die Begleitmedikation dafür verantwortlich sein. Die Symptomatik kann vom geringfügigen Erythem oder milder Urtikaria, einem Bronchospasmus oder einer Tachykardie bis zur Hypotonie und einem allergischen Schock reichen. Die Hämapherese muss je nach Schweregrad der Klinik zumindest unterbrochen und in unklaren oder klinisch ausgeprägten Fällen ggf. abgebrochen werden. Der Patient ist bedarfsgerecht zu behandeln, z. B. mit Antihistaminika, Steroiden oder Katecholaminen.

Als Besonderheit ist zu beachten, dass das Risiko einer allergischen und anaphylaktoiden Reaktion für Patienten deutlich erhöht ist, die mit ACE-Hemmern behandelt werden, wenn die verwendeten Systeme aufgrund einer negativen Oberflächenladung zu einer Kontaktaktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems führen (z.B. LDL-Adsorption unter Einsatz von Dextran-Sulfat-Cellulose, Kaskadenfiltration, s. Kapitel 6.2). Ursache ist, dass ACE-Hemmer sowohl den physiologischen Bradykininabbau als auch die Bildung von Angiotensin II hemmen, einem starken Vasokonstriktor und potenziellem Antagonisten der systemischen Bradykininwirkung. Deshalb ist bei derartigen Verfahren der Einsatz von ACE-Hemmern kontraindiziert und muss rechtzeitig, d.h. entsprechend der Halbwertszeit der eingesetzten Substanz, vor der Apherese abgesetzt werden.

Sonstige Hinweise:

Bei Verwendung von Heparin müssen die dadurch möglichen Nebenwirkungen wie Heparin induzierte Thrombozytopenie (HIT Typ 2) und Allergien beachtet werden.

Eiweißmangelsyndrome sind üblicherweise durch die Grunderkrankung bedingt, können sich aber durch die zusätzliche Depletion im Rahmen einer Hämapherese weiter verschlechtern und behandlungsbedürftig werden.

5.7.4.5 Dokumentation und Meldepflichten der Nebenwirkungen

Alle Abbrüche von therapeutischen Hämapheresen, alle Nebenwirkungen und Maßnahmen zu Ihrer Vorbeugung (z.B. prophylaktische Kalziumapplikation) oder Behandlung sind zeitnah zu erfassen und sorgfältig zu dokumentieren. Dies gilt insbesondere für Transfusionsreaktionen bei der Verabreichung von Blutkomponenten. Die Vorbereitung, Durchführung und das Monitoring der Transfusion sind besonders sorgfältig zu dokumentieren. Bei Nebenwirkungen ist der überwachende Arzt für deren Abklärung und ggf. Meldung verantwortlich. Das QS-System der Einrichtung, welche die therapeutischen Hämapheresen durchführt, regelt hierbei Einzelheiten zu den Meldepflichten z. B. an den Hersteller der Blutkomponenten (pharmazeutischer Unternehmer) und die jeweils zuständige Behörde (z. B. Paul-Ehrlich-Institut in Deutschland, Medizinmarktaufsicht in Österreich, Swissmedic in der Schweiz).

5.7.5 Patientenbehandlung

Patienten mit kardialer Dysfunktion sollten angemessen überwacht werden. Bei dehydrierten Patienten sollte eine adäquate Volumensubstitution erfolgen. Dabei ist auf die Volumenbilanzierung zu achten und diese zu dokumentieren. Es ist besonders auf die Dosierung und auf den Zeitpunkt der Einnahme von Medikamenten, die durch die therapeutische Apherese in ihrer Wirkung beeinträchtigt werden könnten, zu achten.

Wichtig ist, eine Auskühlung des Patienten während der Apherese zu vermeiden, da durch Hypothermie die meisten Nebenwirkungen verstärkt werden. Besonders bei PA zur Behandlung einer Kälteagglutininierkrankung oder einer Kryoglobulinämie ist der Einsatz von Wärmesystemen zum Anwärmen des extrakorporalen Blutes und der Ersatzlösungen erforderlich.

5.8 Qualitätssicherung

Voraussetzung für jede Einrichtung, die therapeutische Apheresen durchführt, ist ein Qualitätssicherungssystem (QSS), um die kontinuierliche Verbesserung der Hämaphereseeinheit zu gewährleisten.

Das QSS muss die Durchführung, die jeweiligen Verantwortlichkeiten und die Dokumentation jeder therapeutischen Intervention regeln und festlegen. Es müssen der Umgang mit Blutprodukten (unter Einbeziehung der nationalen und ggf. europäischen Regelwerke) sowie der Umgang mit Transfusionsreaktionen geregelt sein.^{8,19, 20}

Die Zuweisung zu einer therapeutischen Hämapherese muss schriftlich erfolgen. Die Indikation, der Therapieplan, der therapeutische Endpunkt (z.B. Zielwert(e)) sowie die Verlaufskontrollen werden gemeinsam mit dem zuweisenden Arzt abgesprochen.

Die Aufklärung des Patienten muss für diesen verständlich (ggf. unter Hinzuziehung eines Dolmetschers) erfolgen und ein schriftliches Einverständnis zur Behandlung vorliegen.

Die Durchführung der therapeutischen Hämapherese sowie das Monitoring (Vital- und Laborparameter) vor, während und nach der Behandlung müssen apheresespezifisch in einer SOP festgelegt und nachweislich allen beteiligten Personen zur Kenntnis gebracht sein (Schulungsdokumentation).

Jede Apherese muss mit allen Maßnahmen schriftlich dokumentiert werden.

Die behördliche Meldung aller unerwünschter Zwischenfälle und Nebenwirkungen erfolgt entsprechend nationaler Vorgaben und muss in Form einer SOP geregelt sein.

6 Therapeutische Hämafereseverfahren

6.1 Therapeutischer Plasmaaustausch (TPA)

6.1.1 Definition

Unter den synonymen Begriffen Plasmaaustauschbehandlung (PA), therapeutischer Plasmaaustausch (TPA) oder verkürzt Plasmaaustausch versteht man die unspezifische und nicht selektive Entfernung substitutionspflichtiger Mengen von Patientenplasma. Der Plasmaersatz erfolgt meist isoonkotisch und isovolämisch.

6.1.2 Indikationen

Der TPA ist bei einer Vielzahl von Erkrankungen eine Therapieoption, bei denen kurzfristig eine große Menge an bekannten oder auch unbekannt pathogenen Substanzen eliminiert werden soll (Übersicht der Indikationen, s. Tabelle 2).¹¹ Durch einen TPA werden im Bedarfsfall fehlende Plasmabestandteile ersetzt, wobei dies im Behandlungsplan zu dokumentieren ist. Der TPA stellt das am längsten praktizierte Verfahren der therapeutischen Apherese dar und weist die meisten Kategorie-I-Indikationen auf.²¹

6.1.3 Methode

Nach Separation des Vollblutes durch Zentrifugation oder Membranfiltration wird das Patientenplasma entfernt und ersetzt, während die Blutzellen dem Patienten zurückgeführt werden.

6.1.4 Durchführung

Die Wahl der **Austauschflüssigkeit** und Festlegung der **Volumenbilanz** richtet sich nach der Grund- und Begleiterkrankung des Patienten sowie seinem Protein-, Gerinnungs- und Flüssigkeitsstatus. Mit Ausnahme der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura, einer Kategorie-I-Indikation (Grad 1A) für den TPA, bei der nur Plasma eingesetzt wird, verwendet man bei allen anderen Indikationen üblicherweise eine Kombination aus Elektrolyt- und kolloidalen Lösungen, typischer Weise eine 3,5–5 %igen Humanalbuminlösung. Ziele sind dabei die Aufrechterhaltung einer Isovolemie und eines möglichst physiologischen onkotischen Drucks.²²

Das Austauschvolumen bei einem TPA liegt normaler Weise beim 1,0 – 1,5 fachen des Patientenplasmavolumens, die Therapieintervalle bei 24 – 48 Stunden. Beides richtet sich – wie auch die Frequenz der Behandlungen – neben der klinischen Durchführbarkeit in erster Linie nach dem biokinetischen Verhalten des zu entfernenden pathologischen Plasmabestandteils, dessen Verteilungsvolumen und Halbwertszeit sowie im Falle von Autoantikörpern auch deren Bindungsavidität im Zielgewebe sowie der Regenerations- und Restitutionsgeschwindigkeit der behandelten Erkrankung. Für die meisten Medikamente ist der TPA ohne klinisch bedeutsamen Einfluss, aber im Falle einer hohen Proteinbindung (> 80%) und einem niedrigen Verteilungsvolumen (< 0,2 l/kg) werden sie effektiv eliminiert.²³ Täglich zu verabreichende Medikamente sollten erst nach der Apherese verabreicht werden. Insbesondere sollten Frauen darauf hingewiesen werden, dass die Wirkung von oralen Kontrazeptiva eventuell vermindert ist.

6.1.5 Risiken

Der TPA ist risikoarm. Bei Verwendung von gefrorenem Frischplasma sind die in diesem Zusammenhang bekannten Nebenwirkungen zu berücksichtigen und der Patient darüber aufzuklären.^{8, 24} Ansonsten wird auf den Abschnitt Nebenwirkungen (Punkt 5.7.4) verwiesen.

Tabelle 2: Therapeutischer Plasmaaustausch (TPA). Erkrankung, Kategorie, Grad

Therapeutischer Plasmaaustausch (TPA)	
	KATEGORIE/ GRAD
Hämatologie	
AB0-major-inkompatible Stammzelltransplantation (Apherese)	II/ 2B
AB0-major-inkompatible Stammzelltransplantation (Knochenmark)	II/ 1B
Alloimmunisierung der Mutter gegen fetale Erythrozytenantigene (non-RhD) (vor Möglichkeit zur intrauterinen Transfusion)	III/ 2C
Aplastische Anämie	III/ 2C
Pure red cell aplasia (PRCA), Erythroplasie	III/ 2C
Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) durch Wärme-Autoantikörper	III/ 2C
AIHA durch Kälte-Autoantikörper / Kälteagglutinerkrankung	III/ 2C
Schwere Kälteagglutinerkrankung	II/ 2C
Hemmkörperhämophilie (Auto -Antikörper) gegen Gerinnungsfaktoren, z. B. Faktor VIII, Synonym: Autoimmunhämophilie	III/ 2C
Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren, z. B. Faktor VIII (Allo -Antikörper)	IV/ 2C
Hyperviskositätssyndrom bei monoklonaler Gammopathie (symptomatisch)	I/ 1B
Prophylaxe für Therapie mit Rituximab	I/ 1C
Immunthrombozytopenie (ITP) - refraktär	III/ 2C
Kryoglobulinämie, symptomatisch / schwere Verlaufsform	II/ 2A
Posttransfusionspurpura (PTP)	III/ 2C
Thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP)	I/ 1A
Hämolytisch urämisches Syndrom (HUS), ohne schwere neurol. Symptome	IV/ 1C
- Shiga toxin assoziiert (STEC-HUS)	III/ 2C
- S. pneumonia assoziiert (pHUS)	III/ 2C
TMA (Atypisches HUS, aHUS)* mit Komplementfaktor H Autoantikörper	I/ 2C
TMA (Atypisches HUS, aHUS)* mit Genmutation von Komplementfaktoren	III/ 2C
TMA (aHUS) mit MCP Mutationen	III/ 1C
Thrombotische Mikroangiopathie (TMA), medikamentenassoziiert	
- Ticlopidin	I/ 2B
- Clopidogrel	III/ 2B
- CNIs/Cyclosporin/Tacrolimus	III/ 2C
- Gemcitabin	IV/ 2C
- Quinin	IV/ 2C
(*aHUS wurde den Thrombotischen Mikroangiopathien (TMA) zugeordnet)	

Therapeutischer Plasmaaustausch (TPA)	
	KATEGORIE/ GRAD
Metabolische Erkrankungen	
Akutes Leberversagen/Therapieresistenter Juckreiz (hepatobiliär) *HV: „High-Volume“	III/ 2B/1C I/ 1A
Familiäre Hypercholesterinämie und isolierte Lipoprotein(a)-Erhöhung – Homozygote mit kleinem Blutvolumen	II/ 1C
Hypertriglyceridämie (Pankreatitis)	III/ 2C
Vergiftungen und Überdosierungen	
– Pilzvergiftung	II/ 2C
– Vergiftungen (Speisen)	III/ 2C
– Natalizumab (Progressive multifokale Leukenzephalopathie, PML)	I/ 1C
Refsum-Syndrom	II/ 2C
Sepsis mit Multiorganversagen	III/ 2B
Thyreotoxische Krise	III/ 2C
Neurologische Erkrankungen	
Akute disseminierte Enzephalomyelitis	II/ 2C
Amyotrophe Lateralsklerose (Fact sheet, s. ASFA Guidelines 2013)	IV
Akute entzündliche demyel. Polyneuropathie (Guillain-Barre-Syndrom, GBS) Nach IVIG	I/ 1A III/ 2C
Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikoloneuropathie	I/ 1B
Lambert-Eaton-Syndrom (Myasthenie-Syndrom)	II/ 2C
Multiple Sklerose	
– Akuter Schub (entzündlich demyelinisierend, Steroid-resistent)	II/ 1B
– Akuter Schub (Devic-Syndrom, Neuromyelitis optica)	
- Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom) - akut	II/ 1B
- Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom) - chronisch	III/ 2C
– Chronisch progressiver Verlauf	III/ 2B
Myasthenia gravis	
- Moderat-schwerer Verlauf	I/ 1B
- vor Thymektomie (prä-OP)	I/ 1C
Pädiatrische autoimmune neuropsychiatrische Erkrankungen assoziiert mit Streptokokkeninfektionen (PANDAS)	II/ 1B
Sydenham-Chorea (schwer)	II/ 2B

Therapeutischer Plasmaaustausch (TPA)	
	KATEGORIE/ GRAD
Paraproteinämische demyelinisierende Polyneuropathien (PNP)	
– PNP bei IgG/IgA-Paraprotein	I/ 1B
– PNP bei IgM-Paraprotein	I/ 1C
– Multiples Myelom (IgG/IgA/IgM)	III/ 2C
– Multiples Myelom (Myelom (Cast)-Nephropathie)	II/ 2B
– Neu: Anti-MAG Neuropathie	III/ 1C
– Neu: Multifokale motorische Neuropathie	IV/ 1C
Paraneoplastische neurologische Syndrome	III/ 2C
Rasmussen-Enzephalitis, chronische fokale Enzephalitis	III/ 2C
Stiff-Man-Syndrom (Synonym: Stiff-Person-Syndrom)	III/ 2C
Nephrologische Erkrankungen	
Fokal segmentale Glomerulosklerose	
– Rezidivierend, im Nierentransplantat	I/ 1B
Rapid-progressive Glomerulonephritis (GN), ANCA-positiv (Wegener-Granulomatose)	
- dialysepflichtig	I/ 1A
- dialysepflichtig mit diffuser alveolärer Blutung	I/ 1C
- nicht dialysepflichtig	III/ 2C
Goodpasture-Syndrom (Anti-Glomeruläre Basalmembran Erkrankung, GBM)	
- dialysepflichtig ohne diffuser alveolärer Blutung (DAB)	III/ 2B
- dialysepflichtig mit diffuser alveolärer Blutung (DAB)	I/ 1C
- nicht dialysepflichtig	I/ 1B
Immunglobulin A Nephropathie	
– Proliferative Form (IgAN)	III/ 2B
– Chronische progressive Form	III/ 2C
Rheumatologische Erkrankungen	
Antiphospholipid-Syndrom (schwere, katastrophale Verlaufsform)	II/ 2C
Systemischer Lupus erythematodes (SLE)	
– SLE, schwere Verlaufsform	II/ 2C
– SLE, Nephritis	IV/ 1B
– Neu: Kardialer, neonataler Lupus	III/ 2C
Sklerodermie, Progressive systemische Sklerose	III/ 2C
Rheumatoide Arthritis	IV/ -

6.2 Plasmadifferentialtrennung

6.2.1 Definition

Bei einer Plasmadifferentialtrennung wird nach primärer Plasmaseparation (Primärtrennung) das Pathogen in einem Sekundärkreislauf entweder durch einen Filtrationsprozess, durch eine Adsorption (immunologisch oder elektrostatisch/physikochemisch) oder durch eine Präzipitation selektiv entfernt (Sekundärtrennung) und das gereinigte Plasma dem Patienten kontinuierlich wieder zurückgeführt. Es entfällt in der Regel die Notwendigkeit zur Substitution mit einer Ersatzflüssigkeit.

6.2.2 Indikationen

Bei verschiedenen Erkrankungen reicht die Effizienz der TPA alleine nicht aus, um eine klinisch wirksame Reduktion des Pathogens zu erreichen. In diesen Fällen stellt die Plasmadifferentialtrennung eine eskalierende oder alternative Behandlungsmöglichkeit dar (Übersicht von Indikationen, Kategorie und Grad der Empfehlung, Tabelle 3). Die verschiedenen Indikationen sind in der Tabelle 10 zusammengefasst, darunter auch die schweren Formen einer familiären Hypercholesterinämie (FH). Die in Deutschland anerkannten Indikationen umfassen hier Patienten mit homozygoter, familiärer Hypercholesterinämie sowie heterozygote Fälle, bei denen mittels diätetischer Maßnahmen und maximal tolerabler medikamentöser Therapie über mindestens 12 Monate keine ausreichende Absenkung des LDL-Cholesterins erreicht werden konnte. Dabei sind Medikamentenunverträglichkeiten und das individuelle Arterioskleroserisiko zu berücksichtigen.²⁵⁻²⁹

6.2.3 Methoden

Die **Immunadsorption** (IA) ist ein extrakorporales Therapieverfahren zur Entfernung von Immunkomplexen, Auto- und Allo-Antikörpern sowie Lipoproteinen. Die Adsorption kann technisch durch hydrophobe Interaktionschromographie, durch spezifische Affinitätschromographie oder durch immunologische Bindung zirkulierender Pathogene an Liganden (z.B. immobilisierte Aminosäuren, Peptide oder Proteine) erreicht werden. Die Begriffe Immunadsorption und Immunapherese werden hierbei synonym verwendet.¹

Die **Membrandifferentialfiltration** (MDF) wird häufig auch als Kaskadenfiltration oder Rheohaemapherese[®] bezeichnet. Nach einer Primärtrennung des Vollblutes durch Filtration oder Zentrifugation folgt eine Filtration des Plasmas. Die MDF führt die selektive Trennung von Plasmaproteinen nach Molekülgröße (Molekulargewicht und Molekülkonformation) herbei, wobei Filter mit definierten Oberflächeneigenschaften und Porengrößen verwendet werden. Dadurch werden LDL-Cholesterin und seine Subfraktion Lp(a) und weitere Makromoleküle, wie beispielsweise Alpha-2-Makroglobulin, IgM, und Triglyceride, aber auch Gerinnungsfaktoren, wie Fibrinogen und Faktor XIII entfernt.

Die **Kryofiltration** (CF) ist eine Sonderform der MDF. Hierbei entfernt man große Mengen an Kryoproteinen aus dem Plasma, wofür technisch eine niedrige Temperatur von 4°C und spezielle Filter eingesetzt werden.³⁰

Die **Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation** (H.E.L.P[®]-LDL Apherese) ist die komplexeste Möglichkeit der Lipidapherese. Sie beruht auf dem Prinzip der Präzipitation von LDL mit Heparin. Neben, LDL, VLDL, und Lp(a) werden hier auch Entzündungsmediatoren, Fibrinogen, proinflammatorische Adhäsionsmoleküle und sonstige Zytokine eliminiert.³¹⁻³⁴

Die **direkte Adsorption von Lipoproteinen** (DALI) aus dem Vollblut geschieht mit sogenannten „DALI-Adsorbent“ und es bedarf dadurch keinem zusätzlichen Plasmaseparationsschritt. LDL und Lp(a) diffundieren in die Poren des Adsorbent (Einmalartikel), während korpuskuläre Blutbestandteile abgehalten werden.³⁵

6.2.4 Durchführung

Die Menge des behandelten Plasmas betreffend werden **Immunadsorptionen** mit einem großen Volumen ($\geq 2,0$ -faches Plasmavolumen) und IA mit kleinem Volumen ($\leq 1,3$ -faches Plasmavolumen) unterschieden. Die Substitution von Immunglobulinen kann erforderlich werden bzw. Teil des Behandlungsprotokolls sein. Eine initial tägliche IA-Behandlung ist möglich. Bei Erkrankungen, bei denen der Titer des Antikörpers mit der Krankheitsaktivität korreliert, kann die Titerreduktion zur Beurteilung der Effizienz der IA herangezogen werden.³⁶ Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Pathogenität der zu eliminierenden Autoantikörper bei Autoimmunopathien nur teilweise belegt ist.^{37, 38} Bei den Behandlungskonzepten sind auch die aktuellen Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften zu berücksichtigen.

Die Auswahl des Adsorbers, die Frequenz der IA und das zu behandelnde Plasmavolumen hängen von der Diagnose, der Kapazität des Adsorbers und vom Schweregrad der Erkrankung ab. Die Therapieintensität ist dabei durch die möglicherweise gleichzeitige Elimination von Plasmaproteinen mit langer Halbwertszeit (z.B. Faktor XIII, Fibrinogen) begrenzt.

Alle methodischen Lösungen der extrakorporalen **Lipidapherese** (Immunadsorption, Chemoadsorption, Präzipitation, MDF und Adsorption aus Vollblut) erfüllen das durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) geforderte Qualitätskriterium einer mindestens 60%-igen Absenkung von LDL-Cholesterin pro Therapiesitzung, die die Dauer von 6 Stunden nicht überschreiten sollte. Die Auswahl des Behandlungsverfahrens erfolgt für jeden Einzelfall in Abstimmung zwischen dem behandelnden und dem begutachtenden Arzt und unter Berücksichtigung der einschlägigen Empfehlungen von Fachgesellschaften. Das spezifischste und effektivste Verfahren ist die immun-spezifische Adsorption von Apo-B-tragenden Lipoproteinen.^{25, 26, 39, 40}

Anmerkung: Der TPA spielt bei der Behandlung schwerer therapieresistenter Lipidstoffwechselstörungen nur noch bei dem Chylomikronämie-Syndrom eine Rolle.²⁷

6.2.5 Risiken

Hinsichtlich der allgemeinen Risiken der Hämapherese wird auf den Abschnitt 5.7.4 verwiesen. Bei einer (auch anamnestisch bekannten) HIT Typ 2 ist die Verwendung von Aphereseverfahren, bei denen Heparin eingesetzt wird, kontraindiziert (siehe Kapitel 5.7). Besondere Vorsicht ist geboten, wenn die IA bei Patienten mit starker Immunsuppression durchgeführt wird. Patienten mit einer systemischen Infektion (Sepsis) dürfen nicht immunadsorbiert werden. Die LDL-Adsorption mit Dextran-Sulfat-Cellulose kann bei Therapie mit ACE-Hemmern aufgrund schwerer Bradykinin-Reaktionen durch Kontakt mit Dextran-Sulfat nicht eingesetzt werden (s. 5.7.4.4).

Die Wechselwirkungen der verschiedenen Verfahren zur Plasmadifferentialtrennung mit Medikamenten wurden bisher nicht systematisch untersucht. Daher sollten Medikamente, falls vertretbar, sicherheitshalber erst nach der Behandlung eingenommen werden. Lipämisches oder stark ikterisches Plasma stört die Lichtsensoren der Zell-separatoren. Eine parenterale Ernährung sollte deshalb wenn möglich 4-6 Stunden vor Therapiebeginn pausiert werden. Zellseparatoren, die ohne optische Kontrolle arbeiten, sind diesbezüglich von Vorteil.

Tabelle 3: Plasmadifferentialtrennung. Erkrankung, Kategorie, Grad

Plasmadifferentialtrennung	
	KATEGORIE/ GRAD
Immunadsorption (IA)	
Hemmkörperhämophilie (Auto -Antikörper) gegen Gerinnungsfaktoren, z. B. Faktor VIII, Synonym: Autoimmunhämophilie	III/ 1C
Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren, z. B. Faktor VIII (Allo -Antikörper)	III/ 2B
Immunthrombozytopenie (ITP) - refraktär	III/ 2C
Kryoglobulinämie, symptomatisch / schwere Verlaufsform	II/ 2B
Hämolytisch urämisches Syndrom (HUS), ohne schwere neurol. Symptome - Shiga toxin assoziiert (STEC-HUS)	III/ 2C
Multiple Sklerose – Akuter Schub (entzündlich demyelinisierend, Steroid-resistent)	III/ 2C
Multiples Myelom (IgG/IgA/IgM)	III/ 2C
Dilatative Kardiomyopathie (NYHA II-IV)	II/ 1B
Pemphigus vulgaris (schwer)	III/2C/

Plasmadifferentialtrennung	
	KATEGORIE/ GRAD
Immunadsorption (IA)	
– Nierentransplantation (AB0-kompatibel)	
- Antikörper-vermittelte Abstoßung	I/ 1B
- Desensibilisierung (HLA-Antikörper, KP positiv, Lebendspender)	I/ 1B
- Desensibilisierung (hohe Panel-Reaktivität, Leichenspende)	III/ 2C
– Nierentransplantation (AB0-inkompatibel)	
- Antikörper-vermittelte Abstoßung	II/ 1B
- Desensibilisierung (HLA-Antikörper, KP positiv, Lebendspender)	I/ 1B
AB0-inkompatibel: Blutgruppe A2/A2B auf B (Leichenspende)	IV/ 1B
Lipidapherese (LPA)	
Familiäre Hypercholesterinämie und isolierte Lipoprotein(a)-Erhöhung	
– Homozygote	I/ 1A
– Heterozygote (diätetisch/medikamentös unzureichend behandelbar)	II/ 1A
– Isolierte Lipoprotein(a)-Erhöhung/ Peripher vaskuläre Erkrankung	II/ 1B
Refsum-Syndrom	II/ 2C
Fokal segmentale Glomerulosklerose	
– Neu: Steroid-resistent in der Niere	III/ 2C

6.3 Therapeutische Erythrozytapherese

6.3.1 Definition

Bei einer therapeutischen Erythrozytapherese (TEA) wird mittels Zellseparator eine definierte Menge an Erythrozyten aus dem Blut entnommen, verworfen und durch eine zellfreie Elektrolytlösung (= Erythrozytendepletion) ersetzt. Die selektive Entfernung von Erythrozyten hat entweder das direkte Ziel, den Hämatokrit (Polyzythämia vera) oder indirekt ein erhöhtes Speichereisen (Hämochromatose) zu senken.

6.3.2 Indikationen

Polyzythämia vera und Hämochromatose

Durch ansteigenden Hämatokrit resultiert Hyperviskosität und reduzierter Blutfluss, die klinisch beispielsweise Erschöpfung, Atemnot, Angina pectoris oder Thrombosen verursachen können. Bei der Hämochromatose stellt die Eisenüberladung und daraus resultierende organische Störungen das Hauptproblem dar. Die primär durchzuführende Therapie ist nach wie vor der klassische Aderlass, aber durch die TEA können dem Patienten schneller und sicherer größere Mengen an Erythrozyten entnommen werden als bei einem Aderlass, da bei der TEA kein Patientenplasma verloren geht und technisch bedingte Volumenschiebungen vermieden werden. Zudem sind trotz größerer Behandlungsintervalle weniger Behandlungen erforderlich.^{41, 42} Daher ist die maschinell gesteuerte, isovolämische TEA gerade für Patienten mit langer Anamnese oder eingeschränkter Herz- oder Stoffwechselleistung zu erwägen. Eine Übersicht von Erkrankungen und Trigger für die Erythrozytendepletion gibt Tabelle 4.

6.3.3 Methode

Bei der TEA werden pathologische oder vermehrt gebildete Erythrozyten in einem Zentrifugationsgradienten durch Apherese getrennt, entfernt und durch allogene Erythrozyten, Albumin- oder Elektrolytlösungen ersetzt. Volumenverschiebungen werden hierbei vermieden und der gewünschte Hämatokrit zielgenau erreicht. Verfahrenstechnisch ist die Erythrozytendepletion vom Erythrozytenaustausch (s. Punkt 6.4) zu unterscheiden.

6.3.4 Durchführung

Für die Durchführung des TEA müssen das Blutvolumen (TBV) und das Erythrozytenvolumen des Patienten berechnet werden. Die TEA sollte mindestens zwei- bis dreimal pro Woche durchgeführt werden, bis der Zielwert des Hämatokrits erreicht ist.⁴³ Für die Berechnung des zu reduzierenden Erythrozytenvolumens (VR) geben die Technical Notes der ASFA folgende Formel an: $VR = [(starting\ HCT - target\ HCT) / 79] \times [blood\ volume\ (mL/kg) \times body\ weight\ (kg)]$.⁴⁴

Tabelle 4: Erkrankung, Trigger und Ziel der Erythrozytendepletion

Diagnose	Trigger	Ziel	Anzahl/Dauer	Substitution	Kategorie/ Grad
Polyzythämia vera (primär)	♂ Hkt >0,60 l/l ♀ Hkt >0,56 l/l	Ziel-Hkt 0,40-0,45 l/l	1-2 TEA	0,9% NaCl	I/1B
Erythrozytose (sekundär)	♂ Hkt >0,60 l/l ♀ Hkt >0,56 l/l	Ziel-Hkt 0,40-0,45 l/l	1-2 TEA	0,9% NaCl	III/1C
Hämochromatose (hereditär)	Klinik, Ferritin >300 µg/l	Ziel-Hkt 0,35 l/l Hkt-Reduktion <0,20 l/l Ferritin < 50 µg/l	1-3 TEA/Monat	0,9% NaCl	I/1B

6.3.5 Risiken

Die Risiken der TEA entsprechen denen anderer Zellseparationsverfahren. Bei Hämochromatosepatienten ist auf Lebersynthesstörungen, Herzrhythmusstörungen oder eine kardiopulmonale Insuffizienz besonders zu achten.

6.4 Erythrozytenaustausch

6.4.1 Definition

Der maschinell gesteuerte Erythrozytenaustausch (EA) von pathologischen Erythrozyten gegen Spendererythrozyten -Erythrozytenkonzentrate- (EK) wird bei Hämoglobinopathien und Parasitosen angewendet. Im Gegensatz zum Aderlass oder zur konventionellen Austauschtransfusionen gehen dem Patienten bei einem EA deutlich geringere Mengen an Plasma verloren, bzw. es müssen keine Fremdplasmapräparate transfundiert werden.⁴⁴

6.4.2 Indikationen

Sichelzellanämie, Sichelzellkrise und Compound Sichelzell-Thalassämie

Bei der homozygoten Sichelzellanämie, der Thalassämia major oder kombinierten angeborenen Hämoglobinopathien sind ab früher Kindheit regelmäßig Erythrozytensubstitutionen erforderlich. Das hierbei zugeführte Eisen kann eine Hämosiderose verursachen, welche die Risiken einer ggf. kurativen allogenen Stammzelltransplantation erhöht. Bei der Sichelzellanämie können im Rahmen von Infektionen, oder Medikamentenexposition schwere Durchblutungsstörungen und hämolytische Krisen auftreten, die einen Erythrozytenaustausch notwendig machen.⁴⁵

Parasitäre Erkrankungen (Malaria, Babesiose, Filariose)

Bei Plasmodien- oder Babesienbefall der Erythrozyten ist ein EA indiziert, wenn mehr als 10% der Erythrozyten befallen sind, bzw. eine manifeste Neuropathie besteht.⁴⁶ Hierbei sind die klinischen Kriterien der schweren Verlaufsform von Parasitosen (z. B. Malaria) zu berücksichtigen.⁴⁷

Vorteile des EA sind gute Steuerbarkeit, Arbeiten im geschlossenen Apheresesystem (Sterilität) und im Vergleich zum manuellen Blutaustausch ein niedrigerer Personal- und Zeitaufwand sowie reduzierte Exposition gegenüber Spenderplasmaeigenschaften.

6.4.3 Methode

Beim Erythrozytenuaustausch werden die Erythrozyten des Patienten entfernt und isovolämisch durch ein Erythrozytenkonzentrat (EK) ersetzt.⁴⁸ Eine Eisenüberladung wird dadurch vermieden.

6.4.4 Durchführung

Über die Durchführung des Erythrozytenuaustausches (Trigger, Ziel und Anzahl der Behandlungen) geben die Beispiele in Tabelle 5 eine Übersicht.

Tabelle 5: Erkrankung, Vorgehen und Indikationen zum Erythrozytenuaustausch

Diagnose	Trigger	Ziel	Anzahl	Kategorie/ Grad
Sichelzellanämie, Compound Thalassemie	Akuter Zerebralinsult	path. Erythrozyten <30%	1-2 EA	I / 1C
	Akute pulmonale Reaktion			II/ 1C
	Prophylaxe Zerebralinsult, Prophylaxe Eisenüberladung	path. Erythrozyten 30-50% vor dem nächsten EA	1 EA/Monat	I/ 1A
	Multiorganversagen Perioperatives Management	path. Erythrozyten <30%	1-2 EA	III/ 2C III/ 2A
Babesiose	Befallene Erythrozyten >10%, neurologische Symptomatik, Lungenödem	path. Erythrozyten <5%	1-2 EA	II/ 2C
Babesiose	< 10% befallene Erythrozyten aber Hochrisiko-Patienten	path. Erythrozyten <5%	1-2 EA	II/ 2C
Malaria	Befallene Erythrozyten >10%, neurologische Symptomatik, Lungenödem	path. Erythrozyten <1%	1-2 EA	III/ 2B
Stammzelltransplantation	AB0-minor oder –bidirektional inkompatibles Transplantat	Empfänger-Erythrozyten ersetzen mit Erythrozyten der Blutgruppe 0	1-2 EA	III/ 2C

Beim EA wird in einer Sitzung das 1-1,5-fache des Blutvolumens des Patienten behandelt. Dadurch werden 50-70 % der Patientenerythrozyten entfernt und bis zum Erreichen des Zielhämatokrits mit EK ersetzt. Durch Verwendung großkalibriger Venenzugänge bei niedrigem Entnahmefluss wird das Risiko einer extrakorporalen Sichelzellsbildung oder Hämolyse minimiert.⁴⁹ Durch wiederholte Apheresen kann bei schwerer Malaria oder Babesiose eine Restparasitämie von unter 1% erreicht werden.

Im Gegensatz zur manuellen Austauschtransfusion entfallen Sterilitätsprobleme, vermehrter Personal- und Zeitaufwand. Zusätzlich wird eine Fremdeiweißexposition gegenüber Spenderplasma minimiert. Die Apherese ist gut verträglich, erlaubt im Gegensatz zur klassischen Transfusion eine Flüssigkeitsbilanzierung und birgt nicht das Risiko einer Eisenüberladung.

AB0-inkompatible Blutstammzelltransplantation

Bei der allogenen Blutstammzelltransplantation kann die AB0-Kompatibilität nicht immer berücksichtigt werden. Prinzipiell wird eine myeloablatives Konditionierungsschema und ein „Dosis reduziertes Schema“ (RIC) unterschieden. Patienten, die älter als 50 Jahre sind, schon sehr viele Vortherapien bzw. Komorbiditäten haben, werden vorzugsweise im RIC Schema konditioniert um die Toxizität gering zu halten. Die GvHD Prophylaxe erfolgt meist ohne MTX. Die AK produzierenden B Zellen des Spenders werden daher nicht beeinträchtigt und bilden Isoagglutinine. Im Falle einer minor- oder bidirektionalen Blutgruppeninkompatibilität zwischen Spender und Empfänger besteht die Gefahr, dass Isoagglutinine des Spenders die noch vorhandenen Empfänger-Erythrozyten beladen und diese in Folge hämolysiert werden.⁵⁰ Um dieses schwere Krankheitsbild in der frühen Posttransplantationsphase zu vermeiden ist ein Erythrozytenaustausch mit Spendererythrozyten der Blutgruppe "0" 1 -2 Tage vor der Transplantation in Erwägung zu ziehen, sofern nicht im Vorfeld bereits eine entsprechende Transfusionsstrategie angewandt wurde.⁵⁰ Dieses Krankheitsbild entspricht pathophysiologisch zunächst dem in der Organtransplantation mehrfach beschriebenen „passenger lymphocyte syndrome“,⁵¹ wobei im weiteren Verlauf bis zum Abklingen der Hämolysen hier nicht die Spenderlymphozyten, sondern die Empfängererythrozyten eliminiert werden.

6.4.5 Risiken

Beim Erythrozytenaustausch sind die zusätzlichen Risiken der Fremdblutgabe zu berücksichtigen, eine Aufklärung des Patienten ist diesbezüglich erforderlich, und vor Beginn der Apherese ein ABO-Identitätstest durchzuführen. Insbesondere bei Patienten mit einer EA-Erhaltungstherapie sollten bevorzugt frische (≤ 7 Tage) Erythrozytenkonzentrate verwendet werden. Eine umfassende Phänotypisierung und möglichst hohe Kompatibilität der transfundierten Blutprodukte ist anzustreben, um langfristig eine Alloimmunisierung des Patienten zu vermeiden.⁵² Bei einer bereits vorliegenden intravasalen Hämolysen kann während der ersten Austauschbehandlungen eine verstärkte Schädigung der zu entfernenden, kranken Erythrozyten nicht ausgeschlossen werden und sollte Bestandteil der Aufklärung sein.

6.5 Therapeutische Leukozytapherese

6.5.1 Definition

Die therapeutische Leukozytapherese (LA) dient der Absenkung pathologisch erhöhter Leukozytenwerte als symptomatische Therapie akuter und chronischer Leukämien. Das Ziel ist die Vermeidung bzw. Besserung des Leukostasesyndroms als bekanntem Risikofaktor für eine Frühmortalität bei akuten Leukämien.⁵³ Die Pathophysiologie der Leukostase gilt als noch nicht geklärt, aber man nimmt an, dass insbesondere eine erhöhte Blutviskosität (erhöhte Zellzahl und deren verminderte Verformbarkeit) sowie eine erhöhte Adhäsivität der leukämischen Zellen eine maßgebliche Rolle spielen.⁵⁴ Charakteristisch für das Leukostasesyndrom ist die Beteiligung der Lungenstrombahn und des ZNS mit folgenden Symptomen: ARDS-ähnliches Bild (Dyspnoe, Hypoxie, alveoläre Blutungen, pulmonale Infiltrate), neurologische Symptomatik (Bewusstseinsstörungen bis Bewusstlosigkeit), Sehstörungen, Retinablutungen, kardiale Symptomatik, Priapismus (insbesondere CML-Patienten mit Leukozytenzahlen $>500 \times 10^9/l$). In Einzelfällen wurden auch arterielle Embolien beschrieben.⁵⁵

6.5.2 Indikationen

Die kritische Leukozytenzahl, bei der eine therapeutische Intervention indiziert ist, ist vom Typ der vorliegenden Leukämie abhängig. Bei akuter myeloischer Leukämie, vor allem bei myelomonozytären, monoblastären und monozytären Subtypen ist das Risiko eines Leukostasesyndroms besonders hoch. Bereits Leukozytenzahlen ab $50 - 100 \times 10^9/l$ gelten bei vorliegender klinischer Symptomatik als Indikation für eine LA. Bei akuten oder chronischen lymphatischen Leukämien ist ein Leukostasesyndrom erst bei Leukozytenzahlen über $400 \times 10^9/l$ zu erwarten. Die genannten Werte geben eine Orientierung zur klinisch zu stellenden Indikation einer therapeutischen oder prophylaktischen Leukozytendepletion. Die Unterschiede in der Indikation zur LA bei den verschiedenen Leukämiesubtypen begründen sich in der Größe und höheren Rigidität von myeloischen Zellen im Vergleich zur lymphatischen Reihe. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen ist der Evidenzgrad zur prophylaktischen Leukozytapherese unzureichend und sollte entsprechend möglichst im Rahmen von Studienprotokollen erfolgen (vgl. Tabelle 6). Bei der akuten Promyelozytenleukämie gilt eine therapeutische Leukozytapherese als kontraindiziert.⁵⁶

6.5.3 Methode

Bei der therapeutischen Leukozytapherese werden Leukozyten und deren Vorstufen durch Zentrifugation des Patientenvollbluts abgetrennt, entfernt und somit die Leukozytenzahl im peripheren Blut erniedrigt. Bei den Patienten können Thrombozytopenien sowie Störungen der plasmatischen Gerinnung vorliegen. Je nach Leukämietyp und hämatologischen Parametern muss das Aphereseverfahren angepasst werden und eine entsprechende Substitution erfolgen. Die Leukozytenzahl wird bei Apherese eines TBV um ca. 15-46% und bei zwei TBV um ca. 50-86% reduziert.^{57, 58}

6.5.4 Durchführung

Das prozessierte Blutvolumen sollte das ca. 2-3 fache des Patientenblutvolumens betragen. Eine Erhöhung der Zentrifugendrehzahl kann erforderlich werden, um eine bessere Sedimentation der leukämischen Blasten zu gewährleisten. Das Volumen des Leukapheresates in einer einzelnen Sitzung darf nur dann 20% des Blutvolumens übersteigen (ca. 400-1000 ml), wenn eine Substitutionslösung (kristalloide Infusionslösungen, Humanalbumin) verabreicht wird. Auch bei sehr niedrigen Hämoglobinwerten sollte die Gabe von Erythrozytenkonzentraten wegen einer weiteren Erhöhung der Blutviskosität frühestens am Ende der Leukozytapherese erfolgen.⁵⁹ Die Anwendung von Sedimentationsbeschleunigern ist nicht indiziert. Wiederholungen therapeutischer Leukozytapheresen sollten täglich erfolgen, bis die Leukostasesymptomatik verschwunden ist. Aufgrund der Mobilisierung von Leukämiezellen während der LA kann die Leukozytenreduktion niedriger sein als erwartet. Bei sehr hoher Leukozytenzahl oder persistierender Leukostase-Symptomatik ist ggf. das zeitliche Intervall zwischen den LA zu verkürzen. Bei prophylaktischen LA (niedrigerer Empfehlungsgrad) zielt man auf eine Leukozytenzahl von unter 100 G/l bei myeloischen und unter 400 G/l bei lymphatischen und anderen Leukämieformen. Eine Fragmentierung der Leukozyten kann zu falsch hohen Kaliumwerten und Thrombozytenzahlen (bei automatischer Zellzählung) führen. Die zytoreduktive Chemotherapie der jeweiligen Leukämie ist von entscheidender Bedeutung für die Prognose des Patienten und darf durch die Durchführung der LA keinesfalls verzögert oder beeinträchtigt werden.⁶⁰ Bei Schwangeren und Patienten mit absoluten Kontraindikationen einer Chemotherapie kann auch eine längerfristige palliative Anwendung der Leukozytapheresen erwogen werden.

6.5.5 Risiken

Insgesamt sind trotz des häufig kritischen Allgemeinzustandes der Patienten mit Leukostasesyndrom keine schwerwiegenden Nebenwirkungen nach therapeutischer Leukozytapherese publiziert. Das Verfahren ist bei korrekter Durchführung sehr gut verträglich.^{54, 61-63}

Tabelle 6: Indikationen zur therapeutischen Leukozytapherese

Diagnose	Trigger	Indikation	Kategorie	Grad
Akute und chronische Leukämien	Manifeste Leukostase	Therapie symptomatisch	II	1B
AML/CML	WBC > 100 G/l	Prophylaxe	III	2C
ALL/CLL	WBC > 400 G/l	Prophylaxe	III	2C

6.6 Selektive Granulozyt- und Monozytapherese

Die adaptive Zelladsorption („Adsorption-Desorption-Apherese, ADA) stellt eine Sonderform der Leukozytapherese dar, in der selektiv Granulozyten, Monozyten und Makrophagen adsorbiert werden. Die Therapie wird entweder mit der ADAcolumn[®], einer Einmalsäule, die ca. 35.000 Zellulose-Azetat-Kügelchen enthält (JIMRO, Japan) oder mit dem Cellsorba[™] Filter, bestehend aus Polyesterfasern (Asahi Medical, Tokyo, Japan), durchgeführt.

6.6.1 Definition

Es handelt sich hierbei um ein extrakorporales Vollblutverfahren zur selektiven Entfernung von Entzündungszellen, insbesondere von aktivierten Granulozyten, Monozyten und Makrophagen aus dem Blut des Patienten (ADAcolumn®).⁶⁴ Bei Anwendung des Cellsorba™ Systems werden zusätzlich auch Thrombozyten entfernt, denen ebenfalls eine entzündungsunterhaltende Funktion zugeschrieben wird, sowie Lymphozyten. Als Wirkprinzip wird eine Modulation des Immunsystems beschrieben.⁶⁵ Es werden weniger proinflammatorische Zytokine freigesetzt. Andererseits wird verstärkt anti-inflammatorisch wirkender Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist gebildet und die Apoptose von Granulozyten forciert. Die verminderte LECAM-1 Expression auf Leukozyten hemmt die Migration zum entzündeten Gewebe und unreife Granulozyten erscheinen im peripheren Blut. Eine nicht unwesentliche Wirkung wird auch der Entfernung von peripheren dendritischen Vorläuferzellen zugeschrieben.^{65, 66}

6.6.2 Indikationen

Eine mögliche Indikation für diese Therapieform besteht bei Erkrankungen, die durch aktivierte Leukozyten vermittelt werden (Übersicht, s. Tabelle 7). Im Vordergrund stehen die entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn.^{66, 67} Neue Studien konnten zeigen, dass in Kombination mit immunmodulierender Therapie (z. B. Azathioprin) bessere Responderaten zu erzielen sind als durch die ADA alleine.^{68, 69} Bei Patienten, die auf eine Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern (Infliximab) nicht oder nicht mehr ansprechen, scheint der Benefit der ADA u. a. in der Immunregulation zu liegen.^{70, 71} Weitere Anwendungsmöglichkeiten bestehen bei Autoimmunerkrankungen, wie rheumatoider Arthritis (RA) und seltener Psoriasis, Pyoderma gangränosum. Nur HIV- und HCV-Infektionen sowie Morbus Behçet sind zurzeit weitere experimentelle Indikationen. Eine Behandlung sollte daher im Rahmen von Studienprotokollen erfolgen.

Bei Nicht-Ansprechen auf die Standardtherapieformen, bei nicht vertretbaren Nebenwirkungen oder auch bei erhöhtem Cortison-Bedarf (über der Cushingschwelle) stellt ADA als Behandlungsform eine mögliche (ergänzende) Alternative dar. Welche Patienten letztlich als „Responder“ oder „Non-Responder“ reagieren, ist im Voraus nicht abschätzbar.⁷²

Tabelle 7: Mögliche Indikationen und Wirkungsweise ADA

Diagnose	Wirkmechanismus	Kategorie	Grad
Colitis Ulcerosa	Entfernung der aktivierten Leukozyten / Immunmodulation	II/III	2B/ 1B
M. Behçet	Reduktion der neutrophilen Granulozyten	II	1C
M. Crohn	Entfernung der aktivierten Leukozyten, Immunmodulation	III	1B
Psoriasis	Disseminiert, pustulöse Form	III	2C
RA	Entfernung der neutrophilen Leukozyten, IgG und Komplementfaktoren	*)	-
Pyoderma,	Downregulation des Chemokinrezeptors 3 (CXCR3)	*)	-
HIV	Entfernung der virushaltigen Leukozyten, Anstieg der CD4+ T-Zellen	*)	-
HCV	Entfernung der virushaltigen Leukozyten, direkte HCV Entfernung über Komplement an der Säule	*)	-

*) Erkrankungen, bei denen es keine Bewertung der ADA gibt (nach derzeitiger Studienlage).

6.6.3 Methode

Vollblut wird über die Cellulose-Acetat-Säule (ADAcolumn®) oder über den Polyesterfaser-Filter (Cellsorba™) geleitet und die aktivierten Leukozyten selektiv über den Fc- Rezeptor der Immunglobuline beziehungsweise über Komplementfaktoren aus dem Blut des Patienten entfernt. Auf diese Weise wird einerseits die Zahl der aktivierten Leukozyten (Granulozyten, Monozyten und Makrophagen) im peripheren Blut vermindert, andererseits auch kom-

Empfehlungen für Therapeutische Hämapherese V_29.06.2017

pensatorisch eine Ausschwemmung von unreifen Zellen (z.B. CD10-negativer Granulozyten) aus dem Knochenmark induziert. Des Weiteren werden die eingangs beschriebenen immunmodulatorischen Wirkungen induziert.

6.6.4 Durchführung

Das Apheresesystem besteht aus einer Blutpumpe und der entsprechenden Säule oder dem Filter. Die Antikoagulation erfolgt mit Heparin sowohl während des Vorfüllens als auch während der Apherese (ADAcolumn[®]) bzw. mit einem Heparin-ACD-A-Gemisch (Cellsorba[™]).

Tabelle 8: Behandlungsschemata ADA

Woche	1	2	3	4	5	6	7	8
Standardtherapie (ADA/Cellsorba)	X	X	X	X	X	-	-	-
Intensivierung (Cellsorba)	X	X	X	X	X	-	-	-
Intensivierung (ADA)	X	X	X	X	X	X	X	X

Das Vollblut wird dem Patienten venös entnommen und nach Behandlung über eine kontralaterale Vene zurückgeführt. Eine Behandlung dauert ca. 60 Minuten. Das Behandlungsvolumen beträgt gewichtsunabhängig 1800 ml (ADAcolumn[®]) bzw. 3000 ml (Cellsorba[™]). Üblicherweise wird die Behandlung einmal wöchentlich durchgeführt. Ein Zyklus besteht aus 5 Behandlungen und kann bei Bedarf jederzeit wiederholt werden (s. Schema in Tabelle 8). In schweren Fällen bzw. bei verzögertem Ansprechen ist eine Intensivierung zu empfehlen. Dabei werden insgesamt 10 Behandlungen durchgeführt. Bei Anwendung des Cellsorba Systems sollten 5 Wochen nicht überschritten werden. Bei Anwendung der ADAcolumn[®] wird empfohlen, in den ersten beiden Wochen jeweils 2 Sitzungen durchzuführen. Der Mindestabstand zwischen den einzelnen Therapien sollte 48 Stunden betragen.

6.6.5 Risiken

Die ADA-Therapie gilt als risikoarm, da abgesehen von 0.9% NaCl und Heparin keine körperfremden Substanzen verabreicht werden. In seltenen Fällen kann es zu Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindelgefühl, allgemeinem Unwohlsein und Nausea kommen. Auf mögliche Nebenwirkungen von Heparin wurde bereits hingewiesen (siehe Punkt 5.7.4.4).

6.7 Extrakorporale Photochemotherapie (ECP)

6.7.1 Definition

Bei der extrakorporalen Photochemotherapie (ECP) werden mittels Zellseparation Leukozyten (überwiegend MNZ) vom Vollblut getrennt, mit einem Photosensitizer (8-Methoxypsoralen, 8-MOP) versetzt, UVA-Licht ausgesetzt und dem Patienten anschließend wieder reinfundiert. Durch die Lichtaktivierung bindet sich der Photosensitizer irreversibel an beide Stränge der DNA. Die behandelten Zellen gehen nach Reinfusion in Apoptose und induzieren immunregulatorische Effekte. Dendritische Zellen sollen eine Schlüsselrolle bei der Induktion des Effekts der ECP spielen, der u.a. durch regulatorische T-Zellen vermittelt werden soll.⁷³⁻⁷⁵ Allerdings sind bisher nicht alle Aspekte des Wirkmechanismus der ECP aufgeklärt.⁷⁶

6.7.2 Indikationen

Die ECP wird in der Therapie T-Zell vermittelter Erkrankungen eingesetzt.^{74, 75, 77, 78} Durch ECP wurden die GvHD und die Abstoßung solider Allografts erfolgreich behandelt (v. a. Fallberichte, Kohorten-, Beobachtungsstudien). Eine Übersicht von Indikationen und Kategorien gemäß den aktuellen ASFA-Guidelines gibt Tabelle 9.

Tabelle 9: Indikationen und Kategorie ECP

Erkrankung	Kategorie	Grad
Kutane T-Zell Lymphome*: Sézary Syndrom (SS), Mycosis fungoides (MF)		
Erythroderme MF Stadium III und SS	I	1B
Nicht-erythroderm	III	2C
Graft versus host disease (GvHD)		
Hautbefall (akut Stadium II-IV/ chronisch)	II	1C /1B
Ohne Hautbefall (akut/ chronisch)	II	1C /1B
Abstoßung nach Herz-Transplantation (HTX)		
Prophylaxe	II	2A
Zelluläre/rezidivierende Abstoßung	II	1B
Abstoßung nach Lungen-Transplantation zellulär (Bronchiolitis obliterans Syndrom BOS)	II	1C
Nephrogene systemische Fibrose	III	2C
Progressive systemische Sklerose (Sklerodermie)	III	2A
Pemphigus vulgaris (schwere Formen)	III	2C
Psoriasis	III	2B
Atopische Dermatitis	III	2C

* Bei primär kutanen anaplastischen großzelligen T-Zelllymphomen und lymphomatoider Papulos (beide CD30-positiv) wird laut EORTC Empfehlungen keine ECP aufgelistet.^{79, 80}

6.7.3 Methode

Das Leukozytenkonzentrat wird mit dem Photosensitizer (8-MOP) versetzt, UVA-bestrahlt und retransfundiert.^{81, 82} Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgt erst nach einigen Wochen.

6.7.4 Durchführung

Die Verfahrensdurchführung kann mit mehreren Methoden erfolgen, wobei der Ausgangswert der Leukozyten im peripheren Blut bei mindestens 2,0 G/l liegen sollte. Es kann ein Zellseparator mit integrierter UVA-Lichtquelle verwendet werden, der den gesammelten Buffy-Coat einer kontrollierten UVA-Bestrahlung aussetzt (Wellenlänge 365 nm, durchschnittliche UV-Exposition der Leukozyten 2 J/cm²). Alternativ können mononukleäre Zellen mit einem Zellseparator (z.B. MNC-Programm) gesammelt und diese anschließend mit einer separaten UVA-Lichtquelle bestrahlt werden. Die Gesamtdauer der Behandlung beträgt ca. 3,5 h. Eine Lichtsensibilisierung wird im MNZ-Konzentrat (Hämatokrit unter 5%) mit dem Photosensitizer (8-MOP) erreicht. Bei 8-MOP (8-Methoxypsoralen) handelt es sich um eine natürlich vorkommende photosensibilisierende Substanz, die chemisch zur Klasse der trizyklischen Aromaten gehört und auch Psoralen genannt wird. Diese chemische Struktur erlaubt die Adsorption von UVA-Licht. Durch Photoaktivierung mit UVA bindet diese Substanz reversibel kovalent an DNA-Stränge und bildet sog. Photoaddukte, die zur Hemmung der Lymphozytenproliferation führt. Es werden ca. 15 % der zirkulierenden MNZ behandelt. Im Anschluss an die UVA-Bestrahlung wird das MNZ-Konzentrat dem Patienten retransfundiert.

Das extrakorporale Blutvolumen soll während der ECP nicht mehr als 15% des Gesamtblutvolumens betragen, ansonsten müssen bei Bedarf kompensatorische Therapiemaßnahmen getroffen werden. Lipämisches oder stark ikterisches Plasma stört die Lichtsensoren der Zellseparatoren und erschwert die Leukozytensammlung. Eine pa-

renentrale Ernährung sollte deshalb 4-6 Stunden vor Therapiebeginn pausiert werden. Zellseparatoren, die ohne optische Kontrolle arbeiten, sind diesbezüglich von Vorteil.

Zur Antikoagulation sollte vorzugsweise ACD-A verwendet werden, da viele Patienten (besonders mit akuter GvHD) eine Thrombozytopenie aufweisen bzw. bei Vorliegen einer Darm-GvHD einem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt sind. Bei Systemen mit integrierter UVA-Lichtquelle wird vom Hersteller Heparin als Antikoagulans empfohlen. Der Einsatz von ACD-A ist laut publizierten Daten gleichwertig.

Je nach zu behandelnder Erkrankung werden unterschiedliche Therapieschemata empfohlen:

Bei akuter GvHD werden je nach Schweregrad 2-3 Therapien pro Woche durchgeführt, solange Behandlungsbedarf besteht.⁸³ In der Behandlung der chronischen GvHD werden 2 Therapien alle 2 Wochen empfohlen.⁸⁴ Je nach Organbefall und Ansprechen der Behandlung können die Therapieabstände adaptiert werden.⁸⁵ Der Therapieerfolg wird erstmals nach 6-8 Wochen evaluiert.

Zur Prophylaxe und Therapie von Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation wird die ECP an 2 Tagen pro Woche wöchentlich bzw. alle 2-8 Wochen bis zur klinischen Verbesserung eingesetzt. Bei BOS (Bronchiolitis obliterans Syndrom) nach Lungentransplantation wird ein 6 Monats Schema eingesetzt: 2 Behandlungen pro Woche im ersten Monat, 2 Behandlungen alle 2 Wochen im zweiten und dritten Monat, und 2 Behandlungen pro Monat in den Monaten 4-6.

Bei allen anderen Indikationen werden zumeist 2 Behandlungen alle 2-4 Wochen bis zum Ansprechen empfohlen.

6.7.5 Risiken

Bei niedrigen Hämatokritwerten und diskontinuierlich arbeitenden Zellseparatoren kann es zu hypovolämischen Kreislaufstörungen kommen. Bei extrakorporalen Verfahren kann es immer zur Hypotension kommen. Bei der ECP kann es während der Rückgabe der Zellen zu einem fieberhaften Temperaturanstieg kommen, wobei eine Erythrodermie auftreten kann.⁸⁶

Im Anschluss an die Behandlung kann vorübergehend UV-Lichtempfindlichkeit bestehen. Der Patient muss auf das Tragen einer Lichtschutzbrille und das Vermeiden direkten Sonnenlichtes hingewiesen werden.

6.8 Therapeutische Thrombozytapherese

6.8.1 Definition

Die therapeutische Thrombozytapherese ist eine anerkannte und wirksame Therapieoption zur raschen Senkung der Thrombozytenzahl (Thrombozytendepletion). Eine Thrombozytose kommt reaktiv (z.B. Eisenmangelanämie, Malignome, Entzündung, etc.) oder auch bei Asplenie vor. Verschiedene Myeloproliferative Neoplasien (MPN) oder Überlappungssyndrome können mit einer Thrombozytose einhergehen (z.B. Essentielle Thrombozythämie (ET), Polycythämia vera (PV), Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten assoziiert mit deutlicher Thrombozytose (RARS), etc.).

Die typischen Symptome der MPN mit Thrombozytose beruhen auf Mikrozirkulationsstörungen und umfassen eine Erythromelalgie sowie verschiedenste thromboembolische, ischämische Symptome, und Komplikationen wie z.B. des Gehirns (Seh- oder Sprachstörungen, Schwindel, Migräne) oder des Herzens (koronare Ischämien, Myokardinfarkt). Besonders gefährdet sind hier Patienten mit einer Thrombozytose im Rahmen einer (noch nicht adäquat behandelten) Polycythaemia Vera (PV) mit Hyperviskositätssyndrom infolge einer exzessiven Hämatokrithöhung. Eine gleichzeitig rasche Senkung des Hämatokrits ist in diesen Fällen angezeigt (siehe auch Kapitel therapeutische Erythrozytapherese).⁸⁷⁻⁸⁹

Neben der Gefahr von thromboembolischen Komplikationen besteht bei Patienten mit einer Thrombozytose im Rahmen einer MPN gleichzeitig allerdings auch häufig ein erhöhtes Risiko für hämorrhagische Komplikationen. Diese Patienten haben typischer Weise ein mit der Thrombozytose assoziiertes, erworbenes Von-Willebrand-Syndrom.⁹⁰

Die Thrombozytose ist einer der Hauptgründe für die Thromboseneigung, aber nicht der einzige. Die aktuelle Leitlinie der ET der DGHO unterscheidet 3 Patientengruppen hinsichtlich ihres thrombo-hämorrhagischen Risikos. Ein

hohes Risiko liegt bei Bestehen mindestens eines der folgenden Kriterien vor: Alter größer 60 Jahre, Thrombozytenzahl über 1.500 G/L oder stattgehabte Thrombose. Ein intermediäres Risiko haben Patienten ohne ein Merkmal des hohen Risikos aber mit einem gängigen vaskulären Risikofaktor (Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, anderes Thrombophilierisiko, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie). Alle anderen Patienten haben ein niedriges Risiko.⁹¹

6.8.2 Indikationen

Der Stellenwert einer therapeutischen Thrombozytapherese zur Reduktion des thrombo-hämorrhagischen Risikos ist unklar. Obwohl das Verfahren in den aktuellen Leitlinien der DGHO zu den MPN nicht erwähnt wird, kann es bei speziellen Fällen indiziert sein (s. Tabelle 10), in denen eine rasche Absenkung der Thrombozytenzahlen geboten ist (z.B. nach Splenektomie mit anschließenden hohen Thrombozytenzahlen, schwere oder lebensbedrohliche Zirkulationsstörungen oder akute Blutung aufgrund eines erworbenen von-Willebrand-Syndroms) oder in Situationen, in denen die etablierte medikamentöse Therapie kontraindiziert ist.^{92, 93}

Tabelle 10: Indikationen zur Thrombozytapherese

Diagnose	Trigger	Kategorie	Grad
Reaktive Thrombozytose	symptomatisch	II	2C
Thrombozytose bei ET oder im Rahmen anderer MPN	Prophylaxe, sekundär	III	2C
	Zur raschen Kontrolle von Symptomen (Mikrozirkulationsstörungen oder schwere Organdysfunktion, Blutungen)	II	2C

6.8.3 Methode

Bei der therapeutischen Thrombozytapherese werden Thrombozyten in hoher Konzentration mit Zellseparatoren abgetrennt, gesammelt und aus der Zirkulation des Patienten entfernt.

Durchführung

Die Thrombozyten können pro Apherese um 30-60% vermindert werden. Es sollte mindestens das 1,5-fache des Patientenblutvolumens behandelt werden. Am Zellseparator ist die höchste erzielbare Thrombozytenkonzentration (z.B. 8.000 G/L) einzustellen. Bei Apheresen aufgrund akuter Thromboembolien oder Blutungen sollte eine Normalisierung der Thrombozytenzahl angestrebt werden. Die Anzahl der Apheresen richtet sich dabei insbesondere nach der Klinik des Patienten.⁹⁴ Eine Erhöhung der ACD-A Beimischung (Verhältnis zu Vollblut bis zu 1:6) kann erforderlich werden. Ein Flüssigkeitsersatz (z.B. Elektrolytlösungen) ist normalerweise nicht notwendig. In Einzelfällen (sehr hohe Thrombozytenzahlen über 2.000 G/L) kann bei geeigneten Zellseparatoren das Programm für mononukleäre Zellen mit „heller“ Sammlung vorteilhaft sein.

6.8.4 Risiken

Die therapeutische Thrombozytapherese ist risikoarm. Ansonsten wird auf den Abschnitt Nebenwirkungen (Punkt 5.7.4) verwiesen.

Tabelle 11: Einteilung nach Diagnose und Fachrichtung (ASFA)¹¹

Fachrichtung, Indikation, Diagnose, ASFA Guidelines 2016	Verfahren	KATEGORIE/ GRAD
Hämatologie		
AB0-major-inkompatible Stammzelltransplantation (Apherese)	TPA	II/ 2B
AB0-major-inkompatible Stammzelltransplantation (Knochenmark)	TPA	II/ 1B
AB0-minor oder –bidirektional inkompatible Stammzelltransplantation	EA	III/ 2C
Alloimmunisierung der Mutter gegen fetale Erythrozytenantigene (non-RhD) (vor Möglichkeit zur intrauterinen Transfusion)	TPA	III/ 2C
Aplastische Anämie	TPA	III/ 2C
Pure red cell aplasia (PRCA), Erythroplasie	TPA	III/ 2C
Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) durch Wärme-Autoantikörper	TPA	III/ 2C
AIHA durch Kälte-Autoantikörper / Kälteagglutininierkrankung	TPA	III/ 2C
Schwere Kälteagglutininierkrankung	TPA	II/ 2C
Babesiose		
- schwere Verlaufsform	EA	II/ 2C
- Hochrisiko-Patienten	EA	II/ 2C
Graft versus Host Disease (GvHD)		
- GvHD der Haut		
- akut	ECP	II/ 1C
- chronisch	ECP	II/ 1B
- GvHD außerhalb der Haut		
- akut	ECP	II/ 1C
- chronisch	ECP	II/ 1B
Hereditäre Hämochromatose	EA	I/ 1B
Hemmkörperhämophilie (Auto -Antikörper) gegen Gerinnungsfaktoren, z. B. Faktor VIII, Synonym: Autoimmunhämophilie	IA TPA	III/ 1C III/ 2C
Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren, z. B. Faktor VIII (Allo -Antikörper)	IA TPA	III/ 2B IV/ 2C
Hyperleukozytose		
- Therapie (Leukostase)	LA	II/ 1B
- Prophylaxe (oder sekundär)	LA	III/ 2C
Hyperviskositätssyndrom bei monoklonaler Gammopathie (symptomatisch)	TPA	I/ 1B
Prophylaxe für Therapie mit Rituximab	TPA	I/ 1C
Immunthrombozytopenie (ITP) - refraktär	TPA IA	III/ 2C III/ 2C

Fachrichtung, Indikation, Diagnose, ASFA Guidelines 2016	Verfahren	KATEGORIE/ GRAD
Kryoglobulinämie, symptomatisch / schwere Verlaufsform	TPA IA	II/ 2A II/ 2B
Kutane T-Zell Lymphome*: Sézary Syndrom, Mycosis fungoides (MF)	ECP ECP	I/ 1B III/ 2C
- Erythroderme MF Stadium III und Sézary Syndrom		
- Nicht erythroderm		
Malaria (schwere)	EA	III/ 2B
Polycythämia vera	EA	I/ 1B
- sekundäre Erythrozytosen	EA	III/ 1C
Posttransfusionspurpura (PTP)	TPA	III/ 2C
Sichelzellerkrankung, akut		
- Akuter Zerebralinsult	EA	I/ 1C
- Akute schwere pulmonale Reaktion	EA	II/ 1C
- Priapismus	EA	III/ 2C
- Multiorganversagen	EA	III/ 2C
- Milz-, Leberbeteiligung/ intrahepatische Cholestase	EA	III/ 2C
Sichelzellerkrankung, nicht-akut		
- Prophylaxe gegen Zerebralinsult/Prävention der Eisenüberladung	EA	I/ 1A
- Schmerzkrise (wiederholt, vaso-occlusiv)	EA	III/ 2C
- Präoperatives Management	EA	III/ 2A
- neu: Schwangerschaft	EA	III/ 2C
Thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP)	TPA	I/ 1A
Hämolytisch urämisches Syndrom (HUS), ohne schwere neurol. Symptome	TPA	IV/ 1C
- Shiga toxin assoziiert (STEC-HUS)	TPA/ IA	III/ 2C
- S. pneumonia assoziiert (pHUS)	TPA	III/ 2C
TMA (Atypisches HUS, aHUS)* mit Komplementfaktor H Autoantikörper	TPA	I/ 2C
TMA (Atypisches HUS, aHUS)* mit Genmutation von Komplementfaktoren	TPA	III/ 2C
TMA (aHUS) mit MCP Mutationen	TPA	III/ 1C
Thrombotische Mikroangiopathie (TMA), medikamentenassoziiert		
- Ticlopidin	TPA	I/ 2B
- Clopidogrel	TPA	III/ 2B
- CNIs/Cyclosporin/Tacrolimus	TPA	III/ 2C
- Gemcitabin	TPA	IV/ 2C
- Quinin	TPA	IV/ 2C
(* aHUS wurde den Thrombotischen Mikroangiopathien (TMA) zugeordnet)		

Fachrichtung, Indikation, Diagnose, ASFA Guidelines 2016	Verfahren	KATEGORIE/ GRAD
Thrombozytose		
– Klinisch symptomatisch	TA	II/ 2C
– Prophylaxe oder sekundär	TA	III/ 2C
Metabolische Erkrankungen		
Akutes Leberversagen/Therapieresistenter Juckreiz (hepatobiliär)	TPA	III/ 2B/1C
HV: „High-Volume“	TPA-HV	I/ 1A
Familiäre Hypercholesterinämie und isolierte Lipoprotein(a)-Erhöhung		
– Homozygote	LPA	I/ 1A
– Homozygote mit kleinem Blutvolumen	TPA	II/ 1C
– Heterozygote (diätetisch/medikamentös unzureichend behandelbar)	LPA	II/ 1A
– Isolierte Lipoprotein(a)-Erhöhung/ Peripher vaskuläre Erkrankung	LPA	II/ 1B
Hypertriglyceridämie (Pankreatitis)	TPA	III/ 2C
Vergiftungen und Überdosierungen		
– Pilzvergiftung	TPA	II/ 2C
– Vergiftungen (Speisen)	TPA	III/ 2C
– Natalizumab (Progressive multifokale Leukenzephalopathie, PML)	TPA	I/ 2C
Refsum-Syndrom	TPA/LPA	II/ 2C
Sepsis mit Multiorganversagen	TPA	III/ 2B
Thyreotoxische Krise	TPA	III/ 2C
Neurologische Erkrankungen		
Akute disseminierte Enzephalomyelitis	TPA	II/ 2C
Amyotrophe Lateralsklerose (Fact sheet, s. ASFA Guidelines 2013)		V/ 2C
Akute entzündliche demyel. Polyneuropathie (Guillain-Barre-Syndrom, GBS)	TPA	I/ 1A
Nach IVIG	TPA	III/ 2C
Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikoloneuropathie	TPA	I/ 1B
Lambert-Eaton-Syndrom (Myastenie-Syndrom)	TPA	II/ 2C
Multiple Sklerose		
– Akuter Schub (entzündlich demyelinisierend, Steroid-resistent)	TPA	II/ 1B
	IA	III/ 2C
– Akuter Schub (Devic-Syndrom, Neuromyelitis optica)		
– Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom) - akut	TPA	II/ 1B
– Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom) - chronisch	TPA	III/ 2C

Fachrichtung, Indikation, Diagnose, ASFA Guidelines 2016	Verfahren	KATEGORIE/ GRAD
– Chronisch progressiver Verlauf	TPA	III/ 2B
Myasthenia gravis		
– Moderat-schwerer Verlauf	TPA	I/ 1B
– vor Thymektomie (prä-OP)	TPA	I/ 1C
N-methyl D-aspartate Receptor-Antikörper Encephalitis	TPA	I/ 1C
Pädiatrische autoimmune neuropsychiatrische Erkrankungen assoziiert mit Streptokokkeninfektionen (PANDAS)	TPA	II/ 1B
Sydenham-Chorea (schwer)	TPA	III/ 2B
Paraproteinämische demyelinisierende Polyneuropathien (PNP)		
– PNP bei IgG/IgA-Paraprotein	TPA	I/ 1B
– PNP bei IgM-Paraprotein	TPA	I/ 1C
– Multiples Myelom (IgG/IgA/IgM)	TPA/ IA	III/ 2C
– Multiples Myelom (Myelom (Cast)-Nephropathie)	TPA	II/ 2B
– Neu: Anti-MAG Neuropathie	TPA	III/ 1C
– Neu: Multifokale motorische Neuropathie	TPA	IV/ 1C
Paraneoplastische neurologische Syndrome	TPA/ IA	III/ 2C
Rasmussen-Enzephalitis, chronische fokale Enzephalitis	TPA	III/ 2C
Stiff-Man-Syndrom (Synonym: Stiff-Person-Syndrom)	TPA	III/ 2C
Nephrologische Erkrankungen		
Fokal segmentale Glomerulosklerose		
– Rezidivierend, im Nierentransplantat	TPA	I/ 1B
– Neu: Steroid-resistent in der Niere	LDL-A	III/ 2C
Rapid-progressive Glomerulonephritis (GN), ANCA-positiv (Wegener- Granulomatose)		
- dialysepflichtig	TPA	I/ 1A
- dialysepflichtig mit diffuser alveolärer Blutung	TPA	I/ 1C
- nicht dialysepflichtig	TPA	III/ 2C
Goodpasture-Syndrom (Anti-Glomeruläre Basalmembran Erkrankung, GBM)		
- dialysepflichtig ohne diffuser alveolärer Blutung (DAB)	TPA	III/ 2B
- dialysepflichtig mit diffuser alveolärer Blutung (DAB)	TPA	I/ 1C
- nicht dialysepflichtig	TPA	I/ 1B
Immunglobulin A Nephropathie		
– Proliferative Form (IgAN)	TPA	III/ 2C
– Chronische progressive Form	TPA	III/ 2C

Fachrichtung, Indikation, Diagnose, ASFA Guidelines 2016	Verfahren	KATEGORIE/ GRAD
Antiphospholipid-Syndrom (schwere, katastrophale Verlaufsform)	TPA	II/ 2C
Systemischer Lupus erythematoses (SLE)		
– SLE, schwere Verlaufsform	TPA	II/ 2C
– SLE, Nephritis	TPA	IV/ 1B
– Neu: Kardialer, neonataler Lupus	TPA	III/ 2C
Sklerodermie, Progressive systemische Sklerose	TPA ECP	III/ 2C III/ 2A
Rheumatoide Arthritis	TPA	IV/ -
Transplantation solider Organe		
– Herz		
– Prophylaxe: Transplantatabstoßung	ECP	II/ 2A
– Zelluläre oder wiederholte Transplantatabstoßung	ECP	II/ 1B
– Desensibilisierung, spez. HLA-Antikörper/pos. Crossmatch	TPA	III/ 2C
– Antikörpervermittelte Abstoßung nach Herztransplantation	TPA	III/ 2C
– Lebertransplantation (AB0-inkompatibel)		
– Desensibilisierung, Lebendspende	TPA	I/ 1C
– Desensibilisierung, Leichenspende	TPA	III/ 2C
– Humorale Abstoßung	TPA	III/ 2C
– Nierentransplantation (AB0-kompatibel)		
– Antikörper-vermittelte Abstoßung	TPA/ IA	I/ 1B
– Desensibilisierung (HLA-Antikörper, KP positiv, Lebendspender)	TPA/ IA	I/ 1B
– Desensibilisierung (hohe Panel-Reaktivität, Leichenspende)	TPA/IA	III/ 2C
– Nierentransplantation (AB9-inkompatibel)		
– Antikörper-vermittelte Abstoßung	TPA/ IA	II/ 1B
– Desensibilisierung (HLA-Antikörper, KP positiv, Lebendspender)	TPA/ IA	I/ 1B
– AB0-inkompatibel: Blutgruppe A2/A2B auf B (Leichenspende)	TPA/ IA	IV/ 1B
– Lungentransplantation		
– Bronchiolitis obliterans (BOS)	ECP	II/ 1C
– Antikörper vermittelte Abstoßung/ neu: Desensibilisierung	TPA	III/ 2C

Fachrichtung, Indikation, Diagnose, ASFA Guidelines 2016	Verfahren	KATEGORIE/ GRAD
Verschiedene Erkrankungen		
Amyloidose, systemische	TPA	IV/ 2C
Neu: β 2-Mikroglobulin-Säule (β 2-MC)	β 2-MC	II/ 2B
Neu: Atopische Neurodermitis/Ekzem	TPA/ IA/ECP	III/ 2C
Colitis ulcerosa, Morbus Crohn	ADC ECP ADC	III/II 1B/2B III/ 2C III/ 1B
Neu: Complexes regionales Schmerzsyndrom	TPA	III/ 2C
Dilatative Kardiomyopathie (NYHA II-IV)	IA TPA	II/ 1B III/ 2C
Neu: Erythropoetische Porphyrie (Lebererkrankung)	TPA/ EA	III/ 2C
Neu: Hashimoto Encephalopathie (Steroid-pos., Autoimmun-Thyreoiditis)	TPA	II/ 2C
Neu: HELLP Syndrom		
- Postpartum	TPA	III/ 2C
- Antepartum	TPA	IV/ 2C
Neu: Hämophagozytose-Syndrom (Lymphohistiozytose)	TPA	III/ 2C
Hörsturz (plötzlich, sensorineurale Schwerhörigkeit)	TPA Rheo. LPA	III/ 2C III/ 2A III/ 2A
Heparin induzierte Thrombozytopenie (HIT II), prä-CPB, Thrombose	TPA	III/ 2C
Kalium-Kanal Antikörper	TPA	II/ 2C
Makuladegeneration, altersbedingte trockene	Rheo.	I/ 1B
Morbus Wilson, fulminant (Leberversagen und Hämolyse)	TPA	I/ 1C
Nephrogene systemische Fibrose	ECP TPA	III/ 2C III/ 2C
Polymyositis oder Dermatomyositis	TPA ECP	IV/ 2B IV/ 2A
Pemphigus vulgaris (schwer)	TPA IA ECP	III/ 2B III/ 2C III/ 2C
Psoriasis	ECP	III/ 2B
- Disseminiert, pustulöse Form	LA/ ADC TPA	III/ 2C IV/ 2C

Fachrichtung, Indikation, Diagnose, ASFA Guidelines 2016	Verfahren	KATEGORIE/ GRAD
Toxische epidermale Nekrolyse (refraktär)	TPA	III/ 2B
Neu: Rhesus-Alloimmunisierung (Prävention nach Erythrozytengabe)	EA	III/ 2C
Schizophrenie	TPA	IV/ -
Schönlein-Henoch Purpura (chronisch/schwer mit extraren. Manifestation)	TPA	III/ 2C
Neu: Thrombotische Mikroangiopathien (TMA), THBD-Mutation (Gerinnung)	TPA	III/ 2C
Vaskulitis		
- HBV-PAN (HBV-assoziierte Polyarteriitis nodosa)	TPA	II/ 2C
- Idiopathische PAN (Polyarteriitis nodosa)	TPA	IV/ 1B
- EGPA (Eosinophile Granulomatose mit Polyangitis)	TPA	III/ 1B
- Morbus Behcet	ADA	II/ 1C
	TPA	III/ 2C
Verbrennung (Schock)	TPA	III/ 2B

Legende:

1. Kategorien: s. Tabelle 1
2. Gradierung:
 - 1A: starke Empfehlung mit hoher Evidenz
 - 1B: starke Empfehlung mit moderater Evidenz
 - 1C: starke Empfehlung mit geringer oder sehr geringer Evidenz
 - 2A: schwache Empfehlung mit hoher Evidenz
 - 2B: schwache Empfehlung mit moderater Evidenz
 - 2C: schwache Empfehlung mit niedriger oder sehr niedriger Evidenz

7 Referenzen

1. Mansouri Taleghani B. Therapeutische Hämapherese, in: Kiefel V. Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. 2010; 4. Auflage: 457-74.
2. Matthes G, Moog R, Radtke H, Wiesneth M, Zingsem J. Durchführung präparativer Hämapheresen zur Gewinnung von Blutbestandteilkonzentraten – Empfehlungen zur präparativen Hämapherese der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI). Transfus Med Hemother. 2007; 34:367-374.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Medizinproduktegesetz. Bundesanzeiger 220 vom 19.11.2004; Seite 23089.
4. Witt V, Stegmayr B, Ptak J, Wikstrom B, Berlin G, Axelsson CG, Griskevicius A, Centoni PE, Liunbruno GM, Molfettini P, Audzijoniene J, Mokvist K, Sojka BN, Norda R, Ramlow W, Blaha M, Evergren M, Tomaz J. World apheresis registry data from 2003 to 2007, the pediatric and adolescent side of the registry. Transfus Apher Sci. 2008; 39:255-260.
5. Witt V, Beiglbock E, Ritter R, Wurth M, Peters C, Ladenstein R, Gadner H, Fritsch G. Performance of a new separator system for routine autologous hematopoietic progenitor cell collection in small children. J Clin Apher. 2007; 22:306-313.
6. Kim HC. Therapeutic pediatric apheresis. J Clin Apher 2000;15:129-157.
7. Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Betreiberverordnung – MPBetreibV), in der Fassung der Bekanntmachung vom 21. August 2002 (BGBl. I S. 3396), die zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 29. Juli 2009 (BGBl. I S. 2326) geändert worden ist.
8. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§12 u. 18 TFG – Zweite Richtlinienanpassung 2010. Bundesanzeiger (BAnz Nr. 101A vom 09.07.2010).
9. Bundesgesetzblatt Jg. 2013 Teil I Nr. 9, ausgegeben zu Bonn am 25.02.2013, Seite 277-282, Bundesanzeiger Verlag, www.bundesanzeiger-verlag.de, 2013).
10. Kim HC, Therapeutic Apheresis in Pediatric Patients, Chapter 21, in: Weinstein, R, Winters JL, Szczepiorkowski. Apheresis Principles and Practise, 3. Auflage, S. 458).
11. Schwarz J, Padmanabhan A, Aqui N, Rasheed A, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, and Shaz BH. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J Clin Apher. 2016; 31:149-338.
12. Sandroni C Nolan J, ERC 2010 guidelines for adult and pediatric resuscitation: summary of major changes. Minerva Anesthesiol. 2011;77:220-226.
13. Treschan TA, et al. Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (ALicia): a randomized controlled trial. Crit Care.2014;18:588.
14. Bolan CD Cecco SA, Wesley RA., et al. Controlled study of citrate effects and response to IV calcium administration during allogeneic peripheral blood progenitor cell donation. Transfusion 2002; 42:935-46.
15. Bolan CD, Yau YY, Cullis HC, et al. Pediatric large-volume leukapheresis: a single institution experience with heparin versus citrate-based anticoagulant regimens. Transfusion 2004; 44: 229-38.
16. Buchta C, Macher M, Bielmayer C, et al. Reduction of adverse citrate reactions during autologous large-volume PBPC apheresis by continuous infusion of calcium gluconate. Transfusion 2003; 43: 1615-21.
17. Witt V, Fischmeister G, Scharner D, Printz D, Pöttschger U, Fritsch G, Gadner H. Collection efficiencies of MNC subpopulations during autologous CD34+ peripheral blood progenitor cell (PBPC) harvests in small children and adolescents. J Clin Apher. 2001;16:161-8.
18. Wiesneth M, Gewinnung und Präparation von peripheren Blutstammzellen. In: Kiefel: Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, 4. Auflage, Springer Verlag, 2010: 245-260.

19. Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG) vom 15. Dezember 2000 (Stand: 1. Januar 2013).
20. Hämovigilanz-Verordnung 2007 (HäVO 2007): BGBl.-Nr. 155/2007, Bundesanzeiger Verlag.
21. Strasser E. Therapeutic apheresis – an overview of current indications. *Kliniker* 2014; 10-17.
22. McLeod BC. Plasma derivatives in therapeutic plasmapheresis. *Transfusion* 2012;52:38S-44S
23. Ibrahim RB, Liu C et al.: Drug Removal by Plasmapheresis: An Evidence-Based Review. *Pharmacotherapy* 2007; 27(11):1529-1549.
24. Williamson SL, Lowe S, Love EM, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. *BMJ* 1999;319:16-19.
25. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29:431-8.
26. Winters JL. Selective Extraction of Plasma Constituents. In: McLeod BC, Weinstein R, Winters JL, Szczepiorowski ZM. *Apheresis Principles and Practise*, 3rd Edition 2010; 411-444.
27. Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung. In der Fassung vom 17.01.2006 zuletzt geändert am 20.01.2011, Bundesanzeiger 2011; Nr. 56(S.1342) in Kraft getreten am 9.04.2011.
28. Thompson GR, Catapano A, Saheb S, Atassi-Dumont M, Barbir M, Eriksson M, Paulweber B, Sijbrands E, Stalenhoef AF, Parhofer KG. Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol.* 2010; 21:492-8.
29. Heigl F, Hettich R, Lotz N. et al. Clinical benefit of long-term lipoprotein apheresis in patients with severe hypercholesterolemia of Lp(a)-hyperlipoproteinemia with progressive cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2015;(Suppl.) 10:8-13.
30. Siami GA, Siami FS. Current topics on cryofiltration technologies. *Ther. Apher.* 2001; 5:283-6.
31. Grazia ZM, Claudia S. Effects of selective H.E.L.P. LDL-apheresis on plasma inflammatory markers concentration in severe dyslipidemia: Implication for anti-inflammatory response. *Cytokine.* 2011; 56:850-4.
32. Stefanutti C, Morozzi C, Petta A. Lipid and low-density-lipoprotein apheresis. Effects on plasma inflammatory profile and on cytokine pattern in patients with severe dyslipidemia. *Cytokine.* 2011; 56:842-9.
33. Lane DM, McConathy WJ, Laughlin LO, et al. Weekly treatment of diet/drug-resistant hypercholesterolaemia with the heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (HELP) system by selective plasma low-density lipoprotein removal. *Am J Cardiol.* 1993; 71:816-22.
34. Mellwig KP, Pulawki E, Horstkotte D, van Buuren F. Lipid apheresis: oxidative stress, rheology, and vasodilatation. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2012; 7(Suppl. 1):45-9.
35. Bosch T, Schmid B, Kleopas W, et al. LDL-hemoperfusion- a new procedure for LDL apheresis. First clinical application of an LDL adsorber compatible with human whole blood. *Artif Organs.* 1997; 21:977-81.
36. Rummeler S and Barz D: Plasma Exchange and Immunoabsorption of Patients with Thoracic Organ Transplantation. *Transfus Med Hemother.* 2012; 39:234-240.
37. Brunkhorst R, Koch KM und Koll R: Klinische Immunadsorption: Eine aktuell Standortbestimmung. Hrsg Brunkhorst R. *Wiss.Verl-Ges.*,2000 S.13.
38. E. Genth: Pathogenetische Bedeutung von Autoantikörpern. *Internist* 1999; 40:914–921.
39. Mahler M, Fritzler MJ. Epitope specificity and significance in systemic autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1183:267-87.
40. Borberg H. 26 years of LDL-apheresis: a review of experience. *Transfus Apher Sci.* 2009; 41:49-59.
41. Fernandez-Mosteirin N, Salvador-Osuna C, Garcia-Erce JA, Orna E, et al; Comparison between phlebotomy and erythrocytapheresis of iron overload in patients with HFE gene mutation. *Med Clin* 2006, 127; 409-12.

42. Rombout-Sestrienkova E, van Noord PA, van Deursen CT, Sybesma BJ, Nillesen-Meertens AE, Koek GH. Therapeutic erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of hereditary hemochromatosis – A pilot study. *Transfusion and Apheresis Sci.* 2007; 36:261–267.
43. Rombout-Sestrienkova E, Nieman FH, Essers BA, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial. *Transfusion* 2012; 52:470-477
44. McLeod BC. Red Cell Exchange and other therapeutic alterations of red cell mass. In: McLeod BC, Weinstein R, Winters JL, Szczepiorkowski ZM. *Apheresis, Principles and Practice*, 3rd Edition 2010; 391-410.
45. Melton CW, Haynes J, Jr. Sickle acute lung injury: role of prevention and early aggressive intervention strategies on outcome. *Clin Chest Med.* 2006; 27:487.
46. Powell VI, Grima K. Exchange transfusion for malaria and Babesia infection. *Transfus Med Rev.* 2002; 16:239-250.
47. Trampuz A., Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: Severe malaria. *Crit. Care* 2003;7: 315-323.
48. Auer-Hackenberg L, Staudinger T, Bojic A, Locker G, Leitner GC, Graninger W, Winkler S, Ramharter M, Worel N. Automated red blood cell exchange as an adjunctive treatment for severe Plasmodium falciparum malaria at the Vienna General Hospital in Austria: a retrospective cohort study. *Malaria J.* 2012;11:158
49. Swerdlow PS, Red cell exchange in sickle cell disease, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2006:48-53.
50. Worel N, Greinix HT, Supper V, Leitner G, Mitterbauer M, Rabitsch W, Fischer G, Rosenmayr A, Höcker P, Kalhs P. Prophylactic red blood cell exchange for prevention of severe immune hemolysis in minor ABO-mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation after reduced-intensity conditioning. *Transfusion* 2007; 47:1494–1502.
51. Petz LD. Immune hemolysis associated with transplantation. *Semin Hematol.* 2005; 42:144-55.
52. Yazdanbakhsh K., Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. *Blood* 2012; 120:528.
53. Blum W, and Porcu P. Therapeutic Apheresis in Hyperleukocytosis and Hyperviscosity Syndrome. *Sem Thromb Hemost.* 2007; 33:350-4.
54. C Ganzel, J Becker, PD Mintz, HM. Lazarus, JM Rowe: Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: Practice management *Blood Reviews* 2012; 26:117–122.
55. Kafetzakis A, Foundoulakis A, Ioannou CV, Stavroulaki E, Koutsopoulos A, Katsamouris AN. Acute lower limb ischemia as the initial symptom of acute myeloid leukemia. *Vasc. Med.* 2007; 12:199-202.
56. Hölig K, Moog R. Leucocyte Depletion by Therapeutic Leukocytapheresis in Patients with Leukemia. *Transfus Med Hemother.* 2012; 39: 241-5.
57. Huestis DW, Price MJ, White RF, Inman M. Leukapheresis of patients with chronic granulocytic leukemia (CGL), using the Haemonetics blood processor. *Transfusion* 1976;16:255-260
58. Sleeper TA, Smith JA, McCullough J. Therapeutic cytapheresis using the Fenwal CS-3000 blood separator. *Vox Sang* 1985; 48:193-200.
59. Harris AL: Leukostasis associated with blood transfusion in acute myeloid leukemia. *BMJ* 1978; 1:1169-1171.
60. Zuckerman T, Ganzel C, Tallman MS, Rowe JM. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia. *Blood* 2012; 102:1993-2002.
61. Porcu P et al. Therapeutic leukapheresis for hyperleukocytosis in acute myelocytic leukemia. lack of correlation between degree of cytoreduction and early mortality rate *Br J Haematol.* 1997; 98; 433-6.
62. Giles FJ, Shen Y, Kantarjian HM, Korbling MJ, O'Brien S, Anderlini P, Donato M, Pierce S, Keating MJ, Freireich EJ, Estey E. Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell counts but does not improve long- term survival. *Leuk Lymphoma* 2001; 42:67–73.

63. Bug G, Anargyrou K, Tonn T, Bialleck H, Seifried E, Hoelzer D, Ottmann OG. Impact of Leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion* 2007; 47:1843-1850.
64. Ramlow W, Emmrich J, Ahrenholz P, Sparmann G, Kashiwagi N, Franz M, Yokoyama T, Yoshikawa T. In vitro and in vivo evaluation of Adacolumn cytapheresis in healthy subjects. *J Clin Apher.* 2005; 20:72-80.
65. Saniabadi AR, Hanai H, Suzuki Y, Ohmori T, Sawada K, Yoshimura N, Saito Y, Takeda Y, Umemura K, Kondo K, Ikeda Y, Fukunaga K, Nakashima M, Beretta A, Bjarnason I, Lofberg R. Adacolumn for selective leukocytapheresis as a Non-pharmacological treatment for patients with disorders of the immune system: An adjunct or an alternative to drug therapy. *J Clin Apher* 2005; 20:171-184.
66. Waitz G, Petermann S, Liebe S, Emmrich J, Ramlow W. Reduction of dendritic cells by granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with ulcerative colitis. *Dig. Dis Sci.* 2008; 53:2507-2515.
67. Hanai H, Takeda Y, Eberhardson M, Gruber R, Saniabadi AR, Winqvist O, Lofberg R. The mode of actions of the Adacolumn therapeutic leucocytapheresis in patients with inflammatory bowel disease: a concise review. *Clinical Exp Immunol.* 2011; 163:50-58.
68. Sacco R, Romano A, Mazzoni A, Bertini M, Federici G, Metrangolo S, Parisi G, Nencini C, Giampietro C, Bertoni M, Tumino E, Scatena F, Bresci G.: Granulocytapheresis in steroid-dependent and steroid-resistant patients with inflammatory bowel disease: a prospective observational study. *J Crohns Colitis.* 2013;7:e692-697.
69. Takayama T, Kanai T, Matsuoka K, Okamoto S, Sujino T, Mikami Y, Hisamatsu T, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T.: Long-term prognosis of patients with ulcerative colitis treated with cytapheresis therapy. *J Crohns Colitis.* 2013;7:e49-54.
70. Sono K, Yamada A, Yoshimatsu Y, Takada N, Suzuki Y.: Factors associated with the loss of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Cytokine.* 2012;59:410-416.
71. Dignass A, Akbar A, Bonaz B. Efficacy and safety of granulocyte/monocyte adsorptive apheresis in steroid-dependent Active Ulcerative Colitis with insufficient response or intolerance to immunosuppressants and/or biological therapies (the ART trial): Results at 24-48 weeks. P511. *J Crohns Colitis* 2015; Suppl 1:S335-336.
72. GC Leitner, N Worel H Vogelsang. Selective Granulocyte and Monocyte Apheresis as a Non-Pharmacological Option for Patients with Inflammatory Bowel Disease, *Transfus Med Hemother.* 2012; 39:246-252.
73. Maeda A. Extracorporeal photochemotherapy. *J Dermatol Sci.* 2009; 54:150-6.
74. Knobler R, Jantschitsch C. Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Transfus Apher Sci.* 2003; 28:81-89.
75. Worel N, Leitner G. Clinical Results of Extracorporeal Photopheresis. *Transfus Med Hemother.* 2012; 39:254-262.
76. Yakut E, Jakobs C, Peric A, Michel G, Baal N, Bein G, Brüne B, Hornung V Hackstein H. Extracorporeal photopheresis promotes IL-1b production. *J Immunol.* 2015;194:2569-2577.
77. Wollina U, Lange D, Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology* 1999; 198:140-144.
78. Abreu MT, von Tirpitz C, Hardi R, Kaatz M, Van Assche G, Rutgeerts P, Bisaccia E, Goerdts S, Hanauer S, Knobler R, Mannon P, Mayer L, Ochsenkuhn T, Sandborn WJ, Parenti D, Lee K, Reinisch W; Crohn's Disease Photopheresis Study Group. Extracorporeal photopheresis for the treatment of refractory Crohn's disease: Results of an open-label pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15:829-36.
79. Yu JB, McNiff JM, Lund MW, Wilson LD. Treatment of primary cutaneous CD30+ anaplastic large-cell lymphoma with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 ;70:1542-5.
80. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood.* 2011;118:4024-35.
81. Lee KH, Garro J Jr. Engineering aspects of extracorporeal photochemotherapy. *YJBM* 1989;62:621-8;

82. Rangarajan HG, Punzalan RC, Camitta BM, Talano JA. The use of novel Therakos TM Cellex R for extracorporeal photopheresis in treatment of graft-versus-host disease in paediatric patients. *Br J Haematol.* 2013;163:357-364.
83. Greinix HT, Knobler RM, Worel N, Schneider B, Schneeberger A, Hoecker P, Mitterbauer M, Rabitsch W, Schulenburg A, Kalhs P. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2006; 91:405-408.
84. Barr ML, Meiser BM, Eisen HJ, Roberts RF, Livi U, Dall'Amico R, Dorent R, Rogers JG, Radovancević B, Taylor DO, Jeevanandam V, Marboe CC. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. Photopheresis Transplantation Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 339:1744-1751.
85. Morrell MR, Despotis GJ, Lublin DM, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. The efficacy of photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29:424-431.
86. Choi J, Photopheresis. In: McLeod BC *Apheresis Principles and Practise*, 3rd Ed. 2010.
87. Tefferi A. Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78:174-194.
88. Barbui T, Barosi G, Grossi A, Gugliotta L, Liberato LN, Marchetti M, Mazzucconi MG, Rodeghiero F, Tura S. *Practise guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation.* *Haematologica* 2004;89:215-232.
89. Taft EG, Babcock RB, Scharfman WB, Tartaglia AP. Platelepheresis in the management of thrombocytosis. *Blood* 1977;50:927-933.
90. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol.* 2005; 128:275–290.
91. Tefferi A., Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2012; 87:285-93.
92. Schafer A. Thrombocytosis. *NEJM* 2004;350:1211-19.
93. Thiele J, Kvasnicka HM. The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. *Curr Haematol Malig Reports* 2009;4:33-40.
94. Duvall D. Therapeutic cytapheresis: Too many platelets and too many white blood cells. *J Clin Apher.* 2011; 26: 47-52.

8 Anhang

8.1 Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung zur therapeutischen Apherese am Zellseparator

Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung zur therapeutischen Apherese am Zellseparator

Zytapherese	Entfernung von Blutzellen
Leukozytapherese:	Entfernung weißer Blutkörperchen, der Zellen, die zur Infektabwehr dienen
Thrombozytapherese:	Entfernung der Blutplättchen, die zur Blutgerinnung beitragen
Erythrozytapherese:	Entfernung roter Blutkörperchen, die den Sauerstoff transportieren
Erythrozytenaustausch:	Entfernung der „kranken“ roten Blutkörperchen und deren Ersatz durch rote Blutkörperchen gesunder Blutspender, im Sinne einer Bluttransfusion
Plasmaaustausch:	Entfernung der „kranken“ Blutflüssigkeit und deren Ersatz durch Volumenersatzlösungen
Immunadsorption:	Abtrennung der Blutflüssigkeit, Bindung des krankhaften Eiweißes an spezifische Säulen und Retransfusion des gesamten restlichen Blutes
Kaskadenfiltration:	Abtrennung der Blutflüssigkeit, Filtration des Eiweißes, das die Beschwerden verursacht und Retransfusion des restlichen Blutes.

Verfahren				Name; Vorname	I-Zahl
				(Patientenetikett)	
Therap. Leukozytapherese	<input type="checkbox"/>	Plasmaaustausch	<input type="checkbox"/>		
Therap. Thrombozytapherese	<input type="checkbox"/>	Immunadsorption	<input type="checkbox"/>		
Therap. Erythrozytapherese	<input type="checkbox"/>	Kaskadenfiltration	<input type="checkbox"/>		
Erythrozytenaustausch	<input type="checkbox"/>				

Frau/ Herr _____ hat mich über die Behandlung am Zellseparator zur Entfernung krankhafter Blutzellen oder Blutplasma bzw. Korrektur derer Verhältnisse, sowie über die damit verbundenen Risiken eingehend und verständlich aufgeklärt. Folgende Punkte wurden angesprochen:

Behandlung am Zellseparator

Über einen großlumigen Venenzugang (Nadel oder Plastikkanüle) wird Blut aus einer Armvene oder einem speziellen Katheter unter Zugabe eines gerinnungshemmenden Mittels (Zitrat, evtl. Heparin) durch ein steriles Einmalschlauchsystem in einen Zellseparator (Blutzentrifuge) geleitet und am anderen Arm wieder zurückgeführt. Der Zellseparator trennt durch Zentrifugation (Schleudern) das Blut in seine Bestandteile auf, die gewünschten Blutbestandteile werden entfernt oder behandelt und das restliche Blut wird am anderen Arm zurückgegeben. Die krankhafte Blutkomponente wird anschließend verworfen. Im Rahmen der Behandlung wird das Blut auf infektiöse Gelbsucht und AIDS getestet, falls keine aktuellen Befunde vorliegen. Die Behandlung dauert meist zwischen 90 und 360 Minuten.

Welche Nebenwirkungen können auftreten?

Bei der Punktion kann es zu Verletzung von Venen, Arterien und Nervenästen kommen und dadurch zu Blutergüssen, Gefäßentzündungen, Schmerzen sowie Taubheitsgefühl bis hin zur dauerhaften Lähmung. Das für das Verfahren erforderliche, gerinnungshemmende Zitrat kann zu Mißempfindungen führen wie Kribbeln, Frösteln,

Pelzigkeitsgefühl um den Mund, sowie an Fingern und Zehen, in schweren Fällen zu Muskelkrämpfen und Pulsunregelmäßigkeiten. Im Rahmen der Behandlung können insbesondere bei sensiblen Menschen Kreislaufstörungen bis hin zu Schwindel, Erbrechen und Bewußtlosigkeit auftreten. Deshalb und wegen einer verstärkten Blutungsneigung sollte man für einige Stunden nach der Apherese nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder gefährliche Tätigkeiten ausführen. Bekannte Allergien, z.B. gegen Desinfektionsmittel und Pflaster sollten vor der Behandlung angesprochen werden um Problemen vorzubeugen. Durch frühzeitige Meldung aller Mißempfindungen können ernste Probleme vermieden werden.

Technische Probleme, wie Einreißen der Einmalschlauchsysteme mit Blutverlust (bis zu 300 ml, d.h. weniger als eine Blutspende), sind sehr selten. Um äußerst seltenen Komplikationen der Zellseparation wie Keimbeimengung, Luftembolie durch Ausfall technischer Einrichtungen ("Luffallen"), Blutzerfall (Hämolyse) und Gerinnselfbildung vorzubeugen, werden die Maschinen zusätzlich zur automatischen technischen Kontrolle von zwei Operatoren überprüft.

Die Anwendung von Blutprodukten im Rahmen der maschinellen Apherese ist bei manchen Verfahren notwendig oder geplant. Dadurch können Überempfindlichkeitsreaktionen und Blutdruckprobleme auftreten. Obwohl Blutprodukte heute mit größter Sorgfalt hergestellt bzw. auf durch Blut übertragbare Erkrankungen geprüft werden, lässt sich eine Übertragung von Bakterien (z.B. durch Hautkeime oder E. coli, Yersinia, Pseudomonas) oder von Viren (z.B. Hepatitis, AIDS u. a.) bzw. unerkannten Erregern nicht vollkommen ausschließen. Allergische Reaktionen (Hautausschlag, anaphylaktischer Schock), Temperaturerhöhung, Schüttelfrost, Hämolyse (Blutzerfall), Posttransfusionspurpura (PTP) sind weitere Risiken von Blutkomponenten. Bezüglich der Bluttransfusion erfolgt eine besondere Aufklärung!

Besondere Fragen:

Ort, Datum	Unterschrift Patient(in)	Unterschrift aufklärende(r) Ärztin / Arzt
------------	--------------------------	---

Einwilligungserklärung

Ich habe die Erklärungen über die maschinelle Apherese und mögliche Nebenwirkungen sowie die sehr seltenen besonderen Risiken vollständig verstanden.

Ich hatte in einem persönlichen Gespräch ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen. Alle Fragen sind vollständig und zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden.

Mit der anonymisierten Verwendung von überschüssigen Blutproben und des Apheresates zur Qualitätskontrolle und für wissenschaftliche Zwecke sowie mit der sachgerechten Entsorgung bzw. Nutzung der gewonnenen Zellen bzw. des gewonnenen pathologischen Plasmas für Forschungszwecke bin ich einverstanden. Mit der wissenschaftlichen Auswertung der Daten in anonymisierter Form bin ich einverstanden.

Hinweis: Rücksprache mit lokaler Ethikkommission erforderlich.

Ich ermächtige hiermit, Auskünfte über meinen Gesundheitszustand einzuholen bzw. meinem behandelnden Arzt mitzuteilen.

Ich bin mit der Speicherung meiner persönlichen Daten und der Ergebnisse meiner Blutuntersuchungen entsprechend dem Datenschutzgesetz einverstanden.

Für Frauen: Ich versichere, nicht schwanger zu sein.

Derzeit kann keine Aussage gemacht werden, ob unter Plasmaaustauschbehandlungen hormonelle Verhütungsmethoden z.B. Pille wirksam sind. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen werden empfohlen.

Mir ist bekannt, dass ich diese Einwilligung jederzeit zurückziehen kann und meine Untersuchungsergebnisse einsehen kann.

Ich habe keine weiteren Fragen.

Empfehlungen für Therapeutische Hämapheresse V_29.06.2017

- Ich willige in das vorgesehene therapeutische Austauschverfahren ein.
- Ich versage meine Zustimmung.
- Der Patient ist nicht einwilligungsfähig. Es besteht eine vitale Indikation. Das therapeutische Austauschverfahren wird im Rahmen der „Geschäftsführung ohne Auftrag“ gemäß dem mutmaßlichen Willen des Patienten durchgeführt.

Datenschutzerklärung:

[Bezeichnung der Einrichtung] geht mit Ihren personenbezogenen Daten verantwortungsvoll und unter Beachtung aller relevanten Regelwerke wie des Bundesdatenschutzgesetzes um. Alle Personen, die Sie im Rahmen der Behandlungsmaßnahme (Apherese) betreuen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datenheimnis verpflichtet.

Im Rahmen der Behandlung erfolgt eine Erhebung, Verarbeitung, Nutzung und Archivierung Ihrer personenbezogenen Daten zum Zwecke qualitätssichernder Maßnahmen. Dazu zählen Ihre persönlichen Daten und medizinischen Befunde sowie Ihre Adressdaten (z. B. Name, Anschrift). Ihre medizinischen Befunde werden in der Form gespeichert, dass nur befugte Mitarbeiter sie mit Ihren persönlichen Daten und Adressdaten in Verbindung bringen können.

Eine Weitergabe der Daten kann in anonymisierter Form an die zuständigen Akkreditierungs- und Überwachungsbehörden erfolgen. Die Einsichtnahme durch Beauftragte der Behörden ist unter Beachtung des Datenschutzgesetzes möglich. Im Falle der Verwendung der Daten zu wissenschaftlichen Analysen erfolgt dies in anonymisierter Form (ohne Patientenidentifikationsmerkmale, also ohne Bezugsmöglichkeit zu Ihrer Person).

Mit der erforderlichen Nutzung und Speicherung meiner Daten auf Bögen und elektronischen Datenträgern im Rahmen dieser Behandlung einschließlich einer wissenschaftlichen Auswertung und mit der gesetzlich geforderten Weitergabe von Daten an Behörden bin ich einverstanden. Die Befugnis zur Einsichtnahme in die erhobenen Daten wurde mir ausreichend erklärt. Eine Kopie dieser Aufklärung und Einwilligung sowie der Datenschutzerklärung habe ich erhalten. (Hinweis: Rücksprache mit lokaler Ethikkommission erforderlich.)

Ort, Datum Unterschrift Patient(in)

Unterschrift aufklärende(r) Ärztin / Arzt

8.2 Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung zur Photopherese am Zellseparator

Patientenetikett mit Name, Vorname, Geburtsdatum

Frau/ Herr hat mich über die Therapie am Zellseparator und die damit verbundenen Risiken eingehend und verständlich aufgeklärt. Folgende Punkte wurden angesprochen:

Zytapherese bedeutet Entfernung von Blutzellen,

Leukozytapherese Entfernung weißer Blutkörperchen, der Zellen, die zur Infektabwehr dienen,

Photopherese bedeutet Gewinnung von weißen Blutkörperchen (Leukozyten), Durchmischung dieses Leukozytenkonzentrates mit dem durch Licht aktivierbaren Medikament 8-Methoxypsoralen (8-MOP), Bestrahlung des Konzentrates mit UV A-Licht und anschließende Retransfusion.

Behandlung am Zellseparator

Über einen großlumigen Venenzugang (Nadel oder Plastikkanüle) wird Blut aus einer Armvene oder einem speziellen Katheter unter Zugabe eines gerinnungshemmenden Mittels (Zitrat, evtl. Heparin) durch ein steriles Einmalschlauchsystem in einen Zellseparator (Blutzentrifuge) geleitet und am anderen Arm wieder zurückgeführt. Der Zellseparator trennt durch Zentrifugation (Schleudern) das Blut in seine Bestandteile auf, die Leukozytenschicht wird behandelt und das restliche Blut wird am anderen Arm zurückgegeben. Im Rahmen der Behandlung wird das Blut auf infektiöse Gelbsucht und AIDS getestet, falls kein aktuelles Untersuchungsergebnis vorliegt. Die Behandlung dauert meist zwischen 90 und 360 Minuten.

Welche Nebenwirkungen können auftreten?

Nebenwirkungen sind selten und meist harmlos. Bei der Punktion kann es zur Verletzung von Venen, Arterien und Nervenästen kommen und dadurch zu Blutergüssen, Venenentzündungen, Taubheitsgefühl, dauerhaften Lähmungen und Schmerzen. Das gerinnungshemmende Zitrat kann zu Mißempfindungen führen wie Kribbeln, Frösteln, Pelzigkeitsgefühl um den Mund, sowie an Fingern und Zehen, in schweren Fällen zu Muskelkrämpfen und Pulsunregelmäßigkeiten. Im Rahmen der Behandlung können insbesondere bei sensiblen Menschen Kreislaufstörungen bis hin zu Schwindel, Erbrechen und Bewußtlosigkeit auftreten. Deshalb und wegen einer verstärkten Blutungsneigung sollte man für einige Stunden nach der Apherese nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder gefährliche Tätigkeiten ausführen. Allergien, z.B. gegen Desinfektionsmittel und Pflaster sollten vor der Behandlung angesprochen werden, um Problemen vorzubeugen. Durch frühzeitige Meldung aller Missempfindungen kann ernsten Problemen vorgebeugt werden.

Technische Probleme, wie Einreißen der Einmalschlauchsysteme mit Blutverlust (von bis zu 300 ml, d.h. weniger als eine Blutspende), sind sehr selten. Um äußerst seltenen Komplikationen der Zellseparation wie Keimbeimengung, Luftembolie durch Ausfall technischer Einrichtungen ("Luftfallen"), Blutzerfall (Hämolyse) und Gerinnselbildung vorzubeugen, werden die Maschinen zusätzlich zur automatischen technischen Kontrolle von zwei Operatoren überprüft.

Die Anwendung von Blutprodukten im Rahmen der maschinellen Apherese ist manchmal unvermeidlich. Obwohl Blutprodukte heute mit größter Sorgfalt hergestellt bzw. auf durch Blut übertragbare Erkrankungen geprüft werden, läßt sich eine Übertragung von bakteriellen Infektionen (z. B. durch Hautkeime oder E. coli, Yersinia, Pseudomonas) oder von viralen Infektionen (z. B. Hepatitis, AIDS u. a.) bzw. unerkannten Erregern nicht vollkommen ausschließen. Allergische Reaktionen (Hautausschlag, anaphylaktischer Schock), Temperaturerhöhung, Schüttelfrost, Hämolyse (Blutzerfall), Posttransfusionspurpura (PTP) sind weitere Risiken von Blutkomponenten.

Bei der Retransfusion des mit 8-MOP behandelten Leukozytenkonzentrates kann es zu Unverträglichkeitsreaktionen wie Hitzegefühl oder Übelkeit kommen, die sich durch Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit meist vermeiden lassen.

Besondere Fragen: _____

Ort, Datum Unterschrift Patient(in)

Unterschrift aufklärende(r) Ärztin / Arzt.....