

# Plasmaaustausch

## „It's time for a change in plasma exchange“

**Mathias Boser, Jan T. Kielstein**

Medizinische Klinik V, Städtisches Klinikum Braunschweig  
(Chefarzt: Prof. Dr. Jan T. Kielstein)

Es ist gut 5 Jahre her, da wurden in Dutzenden von Kliniken Norddeutschlands rund um die Uhr Plasmapheresen durchgeführt – es war die Zeit der EHEC-Krise (EHEC: enterohämorrhagische E. coli), in der das Wort „Plasmaaustausch“ zum Standardrepertoire der Medien gehörte [1]. Seither ist es still geworden um diese Form der extrakorporalen Therapie, die in zunehmender Häufigkeit und bei einer immer größer werdenden Zahl von Diagnosen durchgeführt wird. Wurden am Städtischen Klinikum Braunschweig im Jahre 2005 noch 67 Plasmapheresen pro Jahr durchgeführt, waren es 2015 mit 461 Behandlungen fast 7-mal so viele (Abb. 1).

Neben klassischen Indikationen wie der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) und dem Goodpasture-Syndrom nehmen insbesondere die neurologischen Indikationen und die transplantationsassoziierten Indikationen zu [2]. Aber auch in der Intensivmedizin findet dieses extrakorporale Verfahren weiterhin Verwendung [3]. Abbildung 2 bietet einen Überblick über die Indikationen. In dem sich gegenwärtig in Überarbeitung befindlichen Deutschen Apheresestandard werden neben vielen neuen Indikationen des US-Standards [4] dann auch Indikationen wie die akute Makuladegeneration oder der Hörsturz Einzug halten.

### Die Qual der Wahl – Membran oder Zentrifuge für die Plasmapherese?

Die Affinität zu Membranen scheint ein Grund dafür zu sein, dass in vielen nephrologischen Kliniken der Plasmaaustausch mit membranbasierten Systemen durchgeführt wird – insbesondere dann, wenn auf Multifunktionsgeräte zurückgegriffen werden kann, mit denen auch andere Verfahren wie z.B. Hämofiltration durchführbar sind. Für größere Zentren oder Zentren, die mit der Transfusionsmedizin vor Ort unter einem Dach kooperieren, ist die zentrifugenbasierte Plasmapherese eine interessante Alternative – zumindest dann, wenn viele (>50–100 Behandlungen pro Jahr) durchgeführt werden.

Mithilfe der Plasmapherese können pathologische Substanzen wie Autoantikörper und Immunkomplexe entfernt werden. Durch die Plasmapherese können aber auch fehlende Substanzen im Plasma von Patienten substituiert werden, so wie z.B. ADAMTS13 (A-disintegrin-and-metalloprotease-with-thrombospondin-Type1-Domains13) bei der TTP (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura). Aufgrund der ständig wachsenden Zahl von Indikationen zum Plasmaaustausch nehmen die Behandlungszahlen in Deutschland dramatisch zu. Insbesondere bei neurologischen Indikationen ist die Plasmapherese integraler Bestandteil des Behandlungskonzeptes mehrerer Erkrankungen, teilweise sogar über die Akutphase hinaus. Es gibt prinzipiell 2 Verfahren, das Blutplasma von den korpuskulären Bestandteilen des Blutes zu trennen – membranbasierte Techniken und zentrifugenbasierte Techniken. Beide Verfahren bieten Vor- und Nachteile, die insbesondere für Zentren mit hohen Behandlungszahlen relevant sind. In den letzten Jahren kam es zu einem dramatischen Anstieg der Kosten für Blutprodukte (Humanalbumin und Frischplasma), die als Austauschflüssigkeit eingesetzt werden. Zentren, die weiterhin mit einem Plasmaaustauschvolumen vom 1,0- bis 1,5-Fachen des errechneten Plasmavolumens behandeln, können bereits lange nicht mehr kostendeckend arbeiten. Dies führt zu einem schleichenden und leider unbemerkten Verlust an Behandlungsqualität, sodass teilweise nur noch eine „Pseudopherese“ durchgeführt wird. Um diese deletäre, patientengefährdende Entwicklung zu vermeiden, sollte eine getrennte Vergütung von Behandlungskosten und Kosten für die Blutprodukte erfolgen.

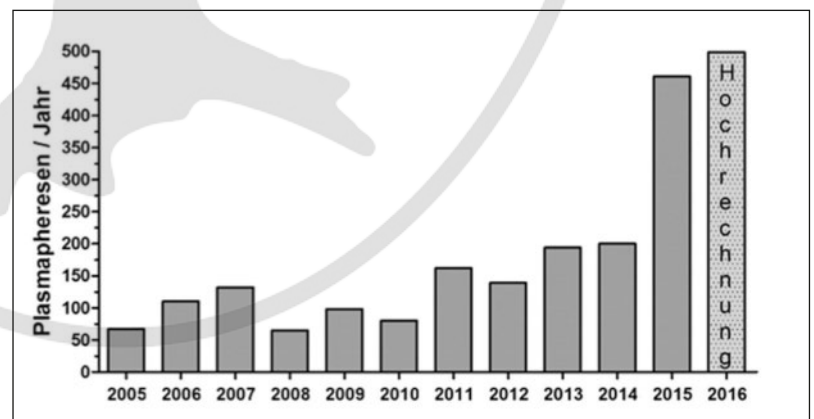


Abb. 1 Entwicklung der Plasmapheresezahlen am Klinikum Braunschweig in den Jahren 2005–2015 (inkl. Hochrechnung für 2016).



Abb. 2 Indikationen für eine Plasmapherese, gewichtet nach der Häufigkeit der Indikationen im Klinikum Braunschweig.

Tab. 1 Vergleich der Techniken zur Plasmapherese: Membran vs. Zentrifuge.

	Membran	Zentrifuge
Schnelligkeit der Behandlung	(+)	+
Thrombozytenverlust	(+)	+
Funktionalität bei niedrigem Blutfluss	-	+
Single-Needle-Möglichkeit	-	+
Zitratantikoagulation	(+)	+
ökonomischer Einsatz bei wenigen Behandlungen im Jahr	+	-
Einsatz des Gerätes für HD, CVVH ...	+	-

CVVH = Continuous Veno-Venous Hemofiltration, HD = Hämodialyse

Tabelle 1 fasst die Vor- und Nachteile der beiden Verfahren zusammen. Ein direkter Vergleich von zentrifugenbasierter Plasmapherese mit einer der verfügbaren Membrantechnologien zeigt eine kürzere Behandlungszeit und geringere Komplikationsraten (Clotting) mit der Zentrifuge. Die Qualität der Behandlung, gemessen an den Plasmaspiegeln von IgG, IgM und Fibrinogen vor und nach der Plasmapherese und im „waste bag“, zeigt keinen Unterschied zwischen beiden Verfahren [5].

### Arztzimmer statt Apotheke – Anmischen von Albuminlösungen in Deutschland

Nicht immer führen neue Vorschriften und Regelungen zu einer Verbesserung der Qualität. Ein wunderbares Beispiel hierfür findet sich bei der Zubereitung von Plasmaersatzlösungen für die Plasmapherese – insbesondere für Albumin-Elektrolyt-Gemische. Im Jahre 2015 wurden einige Klinikapotheken von den Apothekerkammern angewiesen, das Anmischen von Albuminlösungen als Dienstleistung für die Nephrologie im selben Klinikum zu unterlassen. Die Begründung hierfür war eine 2-fache: Erstens sei die Mischung von Albumin mit Elektrolytlösungen generell nicht erlaubt. Die Apothekerkammer Niedersachsen glaubt: „In den Fachinformationen der Hersteller von Humanalbumin wird explizit auf Inkompatibilitäten von Humanalbumin mit anderen Arzneimitteln,

Vollblut und Erythrozytenkonzentraten sowie anderen Lösungs- und Verdünnungsmitteln hingewiesen. Da die möglicherweise auftretenden Inkompatibilitäten nicht abzuschätzen sind, ist unklar, ob ggf. ein bedenkliches oder ein in der Qualität nicht unerheblich gemindertes Arzneimittel entsteht. Im Rahmen der, gemäß §7 ApBetrO (Apothekenbetriebsordnung, d. Verf.), durchzuführenden Plausibilitätsprüfung vor der Herstellung der Rezeptur wäre die Anfertigung einer solchen Rezeptur (gemeint ist: Albuminlösung für die Plasmapherese, d. Verf.) abzulehnen.“ Beim Blick in die Fachinformation findet sich jedoch folgender Text: „Humanalbumin kann unverdünnt oder nach Verdünnung in einer isotonen Lösung (z. B. 5 % Glukose oder 0,9 % Natriumchlorid) intravenös verabreicht werden.“ [6].

Der zweite genannte Grund für das letztendlich ausgesprochene Verbot der Apothekerkammer zur Herstellung der Plasmaphereselösung durch die Apotheken war die Tatsache, dass das Mischen von Albumin mit Elektrolytlösungen aus der Sicht des Gesetzes die Neuproduktion eines Blutproduktes darstellt. Gemäß § 13 des Arzneimittelgesetzes ist hierfür eine Herstellungsgenehmigung erforderlich, da die Ausnahmen nach § 13 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes – Herstellung im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebes – nicht für Blutprodukte gelten, wozu Albumin zählt.

Was nun tun, wenn man Teil der (Albumin-) Lösung und nicht Teil des (Albumin-) Problems sein möchte? Hierfür hat der Gesetzgeber wohl eine legale Lücke gelassen. In der Praxis bedeutet dies im Falle unseres Klinikums, dass durch die Regularien, die die Patienten schützen und die Qualität in der Medizin verbessern sollen, die Anmischung von Albuminlösungen für die Plasmapherese von der GMP-Facility (GMP: Good Manufacturing Practice) in den Geräteraum der Nephrologie verlegt werden dürfte.

Wer jedoch Verantwortung für Patienten übernimmt und sich nicht elegant auf (begrenzte) Zuständigkeiten beziehen kann und will, versucht so wie wir Standards für die „bettseitige“ Mischung von Plasma und Albumin sowie für die Schulung des damit betrauten Personals zu entwickeln. Der damit verbundene Aufwand geht aus der exemplarisch dargestellten Verfahrensanweisung unserer Klinik und der Liste der hierfür benötigten Verbrauchsmaterialien hervor (siehe Kasten weiter hinten in diesem Beitrag). Bereits an dieser Stelle bedanken sich die Autoren für die Anregungen und Kommentare zu dieser Verfahrensanweisung/SOP (Standard Operating Procedure), die wir dann gern in die Version 2.0 einfließen lassen.

Während viele Kliniken versuchen, die Qualität der Plasmapheresetherapie gegen alle Widrigkei-

Verfahrensweisung P-Vorbereitung Humanalbumin 5% zur Plasmapherese NEPH (Klinikum Braunschweig)

1. Zweck

- Beschreibung des Standards zur Vorbereitung einer Humanalbuminlösung 5% für Plasmapheresehandlungen.
- Nach Absprache mit der Apotheke soll und darf die Zubereitung der 5-prozentigen Humanalbuminlösung unmittelbar vor Gebrauch in den Räumen und durch das Personal der Medizinischen Klinik V erfolgen.

2. Geltungsbereich

- Medizinische Klinik V

3. Ablauf

- Die Durchführung der nachfolgend beschriebenen Maßnahme ist nur von Mitarbeitern nach Beendigung der strukturierten Einarbeitung in die Hämodialyse und die damit verbundene Freigabe durch den festgelegten Mentor erlaubt.
- Nur examinierte Pflegekräfte und Med. Fachangestellte mit Zusatzausbildung Dialyse, die ihr Einverständnis schriftlich zur Durchführung gegeben haben, sind berechtigt, diese Maßnahme durchzuführen.
- Die Zusammensetzung der Lösung erfolgt nach der ärztlich angeordneten Menge (Patientenbogen „Nephro4 Vorbereitung Humanalbumin Plasmapherese“ im Nephro 7) an Gesamtaustauschvolumen entsprechend der nachfolgenden Tabelle (Austausch des 1-fachen Plasmavolumens):

Gesamtaustauschvolumen =	Menge multiBic 4K	+ Menge Humanalbumin 20%
4800 ml	3600 ml	1200 ml
4000 ml	3000 ml	1000 ml
3600 ml	2700 ml	900 ml
3200 ml	2400 ml	800 ml
2800 ml	2100 ml	700 ml
2400 ml	1800 ml	600 ml
2000 ml	1500 ml	500 ml

Vorgehensweise:

- Benötigtes Material:
  - 5-l-Beutel Fresenius multiBic 4K (= CVVH-Beutel)
  - Humanalbumin 20%-Flaschen (i. d. R. 100 ml)
  - 2 Infusionsständer
  - 1 Metallwagen
  - 1 steriles Tuch
  - sterile Untersuchungshandschuhe
  - Mundschutz
  - 3-l-Messgefäß
  - 7 Infusionsaufhänger

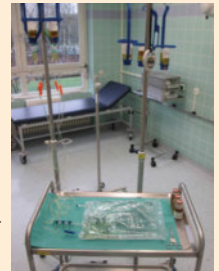
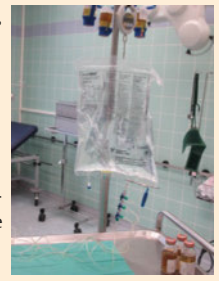


- 1 Schlauchklemme
- Federwaage 5 kg
- 4 Infusionssysteme
- 3 3-Wege-Hähne
- 1 gelber Verschlussstopfen
- Patientenbogen „Nephro4 Vorbereitung Humanalbumin Plasmapherese“ im Nephro 7
- Patienten-Infusionsklebchen
- Herstellung der Lösung in designierten Räumen auf Station Nephro 4
  - sterile Arbeitsweise
  - Türen/Fenster verschließen
  - Eintrittsverbot (Schild „Eintritt verboten! Vorbereitung Plasmapherese“ an die Tür)
  - Flächendesinfektion
- Vervollständigen (Ausrechnen der Mengenangaben) des vom Arzt ausgefüllten Patientenbogens „Nephro4 Vorbereitung Humanalbumin Plasmapherese“ (patientenbezogen im Nephro 7)
- Plastikdeckel von Humanalbuminflaschen entfernen, Sprühdeseinfektion (Einwirkzeit beachten!)
- multiBIC 4K-Beutel auspacken, vermischen, wiegen (Gewicht auf Patientenbogen notieren), Beutel verbleibt an Federwaage
- Messbecher unter Ablaufschlauch (weiße Kappe) stellen (kein Kontakt, auf Sterilität achten!)
- Sterile Handschuhe anziehen
- Weißen Verschluss anbrechen, Schlauchklemme setzen, weiße Verschlusskappe entfernen, Klemme öffnen, Abfließen lassen von multiBIC 4K bis zur berechneten Menge (auf Sterilität achten!)
- Steriles Tuch auf Metallwagen legen
- Humanalbuminflaschen in die 7 Infusionsaufhänger stecken, 4 Flaschen mit Infusionssystem verbinden und entlüften, diese Infusionssysteme mit 3 3-Wege-Hähnen verbinden
- Ablauf des multiBIC 4K-Beutels im Auge behalten und bei gewünschter Menge Schlauchklemme setzen



- Nach Ablauf der gewünschten Menge aus dem multiBIC 4K-Beutel nochmalige Gegenkontrolle mittels Federwaage
- Sprühdeseinfektion des Beutelschlusses (Einwirkzeit beachten!)
- Anschluss der 3-Wege-Hähne an den Ablaufschlauch
- multiBIC 4K-Beutel von der Federwaage nehmen und auf das sterile Tuch legen

- Alle Klemmen öffnen, Beutel mit Humanalbumin befüllen (Infusionssysteme bei leeren Flaschen umstecken)
- Nach den letzten Flaschen Humanalbumin Infusionssysteme vollständig entleeren
- Klemme setzen, Ablaufschlauch mit gelbem Verschlussstopfen verschließen
- Beutel wiegen, Gewicht auf Patientenbogen dokumentieren
- Beutel mit Patientennamen und Inhalt beschriften (Patienten-Infusionsklebchen)
- Nochmalige Kontrolle der Mengen und Abzeichnen auf Patientenbogen „Nephro4 Vorbereitung Humanalbumin Plasmapherese“
- Kopie des Bogens ins „Rote Buch“, Originalbogen zum Plasmaphereseprotokoll
- Sofortige Verwendung der Lösung zur Plasmapherese



4. Mitgeltende interne Dokumente

- Hygieneplan Medizinische Klinik V
- Patientenbogen „Nephro4 Vorbereitung Humanalbumin Plasmapherese“ im Nephro 7
- AA Durchführung Plasmapherese Multifiltrate NEPH
- AA Anlegen Dialyse Akutdialysekatheter
- AA Bestimmung 1-faches Plasmavolumen NEPH

5. Mitgeltende externe Dokumente

- keine

Ersteller: Dr. Mathias Boser, Oberarzt

Prüfer: Dr. Mathias Boser, Oberarzt; Thomas Türke, Stationsleitung

Freigeber: Prof. Dr. Jan T. Kielstein, Chefarzt; Birgit Walther, stellv. PD

gültig ab: 15.09.2015



ten zu verteidigen oder sogar zu erhöhen, gibt es auch Kliniken, in denen komplett auf das Anmischen von Albuminlösungen verzichtet wird – denn nirgends im DRG-System (DRG: Diagnosis-Related Groups) steht geschrieben, wie die Plasmaaustauschflüssigkeit beschaffen sein soll. Diese Lücke nutzen vereinzelt Anwender, um auf das kostengünstige HAES (Hydroxy-Aethyl-Stärke) auszuweichen, welches auch in Mexiko, der Türkei und Russland hierfür Verwendung findet [7, 8]. HAES ist übrigens wegen der mit seiner Verwendung assoziierten erhöhten Mortalität und erhöhten Rate von Nierenversagen auf den Intensivstationen Europas 2013 durch die EMA (European Medicines Agency) verboten worden [9]. Für die Plasmapherese sucht man ein solches Verbot der Verwendung vergebens.

### Negative Erlössituation bei Plasmapherestherapie – ein zunehmendes Problem

Die Vergütung der Plasmapherese bleibt trotz eines rasanten Preisanstiegs der hierfür notwendigen Blutprodukte konstant. Es sei daran erinnert, dass das Zusatzentgelt für die Plasmapherese noch nicht einmal ausreicht, um das notwendige Albumin für die Plasmapherese eines 100-kg-Patienten mit einem Hämatokritwert von 30% zu erwerben – zumindest nicht, wenn man den Anspruch hat, mehr als das 1-Fache des Plasmavolumens auszutauschen und wenn man den offiziellen Apothekenpreis für Albumin zugrunde legt [10].

Daher gilt in vielen Kliniken das Vorgehen „one size fits all“, bei dem jeder Patient unabhängig

von Gewicht und Hämatokritwert die gleiche Menge an Plasma ausgetauscht bekommt. Es ist an der Zeit, Mindeststandards für die Qualität der Plasmapherese zu definieren und die Vergütung der Prozedur der Plasmapherese von der Erstattung der Kosten für die Blutprodukte zu trennen: „It's time for a change in plasma exchange“.

### Literatur

- 1 Kielstein JT, Beutel G, Fleig S et al. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3807–3815
- 2 Ius F, Sommer W, Tudorache I et al. Preemptive treatment with therapeutic plasma exchange and rituximab for early donor-specific antibodies after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 50–58
- 3 Hadem J, Hafer C, Schneider AS et al. Therapeutic plasma exchange as rescue therapy in severe sepsis and septic shock: retrospective observational single-centre study of 23 patients. *BMC Anesthesiol* 2014; 14: 24
- 4 Winters JL; American Society for Apheresis. American Society for Apheresis guidelines on the use of apheresis in clinical practice: practical, concise, evidence-based recommendations for the apheresis practitioner. *J Clin Apher* 2014; 29: 191–193
- 5 Hafer C, Golla P, Gericke M et al. Membrane versus centrifuge-based therapeutic plasma exchange: a randomized prospective crossover study. *Int Urol Nephrol* 2016; 48: 133–138
- 6 Gebrauchs- und Fachinformation Human-Albumin 20% Behring. Im Internet: [http://www.csibehring.de/docs/285/106/Fachinformation\\_Humanalbumin\\_20\\_Behring.pdf](http://www.csibehring.de/docs/285/106/Fachinformation_Humanalbumin_20_Behring.pdf); Stand: 08.11.2016
- 7 Tek I, Arslan O, Arat M et al. Effects of replacement fluids on coagulation system used for therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci* 2003; 28: 3–7
- 8 Agreda-Vásquez GP, Espinosa-Poblano I, Sanchez-Guerrero SA et al. Starch and albumin mixture as replacement fluid in therapeutic plasma exchange is safe and effective. *J Clin Apher* 2008; 23: 163–167
- 9 Mayor S. EMA confirms that hydroxyethyl starch solutions should not be used in critically ill, sepsis, or burns patients. *BMJ* 2013; 347: f6197
- 10 Schmidt JJ, Kielstein JT. [Three shades of fluids: Bergstrom 2.0 / Furosemide stress test / replacement fluid for therapeutic plasma exchange]. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 897–899

10.1055/s-0042-120467

**Dialyse aktuell** 2016; 20 (10): 497–500

© Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York  
ISSN 1434-0704

### Plasma exchange – It's time for a change

Therapeutic plasma exchange (TPE) removes pathogenic substances such as autoantibodies, lipoproteins and circulating immune complexes from the plasma and plays a key role in the management of various diseases. It also replenishes missing plasma components like ADAMTS13 in TTP. Due to the ever expanding indications for TPE, treatment numbers are increasing dramatically throughout the developed world. Especially in selected neurological disease, TPE has become the cornerstone of treatment, even above and beyond the acute phase of the disease. There are 2 available means to separate plasma from the cellular blood components, i.e. membrane-based and centrifugal-based techniques. Both techniques offer advantages and have drawn backs that should be known especially for centers with high treatment numbers. The costs of components of replacement fluid for TPE, i.e. albumin or fresh frozen plasma, have skyrocketed over the last years. Centers adhering to current guidelines exchanging 1.0–1.5 times the calculated plasma volume per TPE lose money, at least under the current reimbursement in Germany. A separate reimbursement of replacement fluid and procedure costs must be instituted to avoid a decline in treatment quality, so that in some cases it can be considered as „pseudopheresis“.

### Key words

therapeutic plasma exchange – autoantibodies – lipoproteins – immune complexes – treatment quality



### Korrespondenz

Prof. Dr. Jan T. Kielstein  
Medizinische Klinik V  
Chefarzt Städtisches Klinikum  
Braunschweig  
Salzdahlumer Straße 90  
38126 Braunschweig  
[j.kielstein@klinikum-braunschweig.de](mailto:j.kielstein@klinikum-braunschweig.de)

### Autorenerklärung

JTK hat Vortragshonorare und Forschungsförderung von Fresenius Medical Care und Terumo BCT erhalten. MB erklärt, dass er in den letzten 3 Jahren keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma hatte, deren Produkt in dem Beitrag eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).