





# Rolle von Plasmapherese und Immunadsorption in der Rescue-Therapie rheumatologischer Erkrankungen

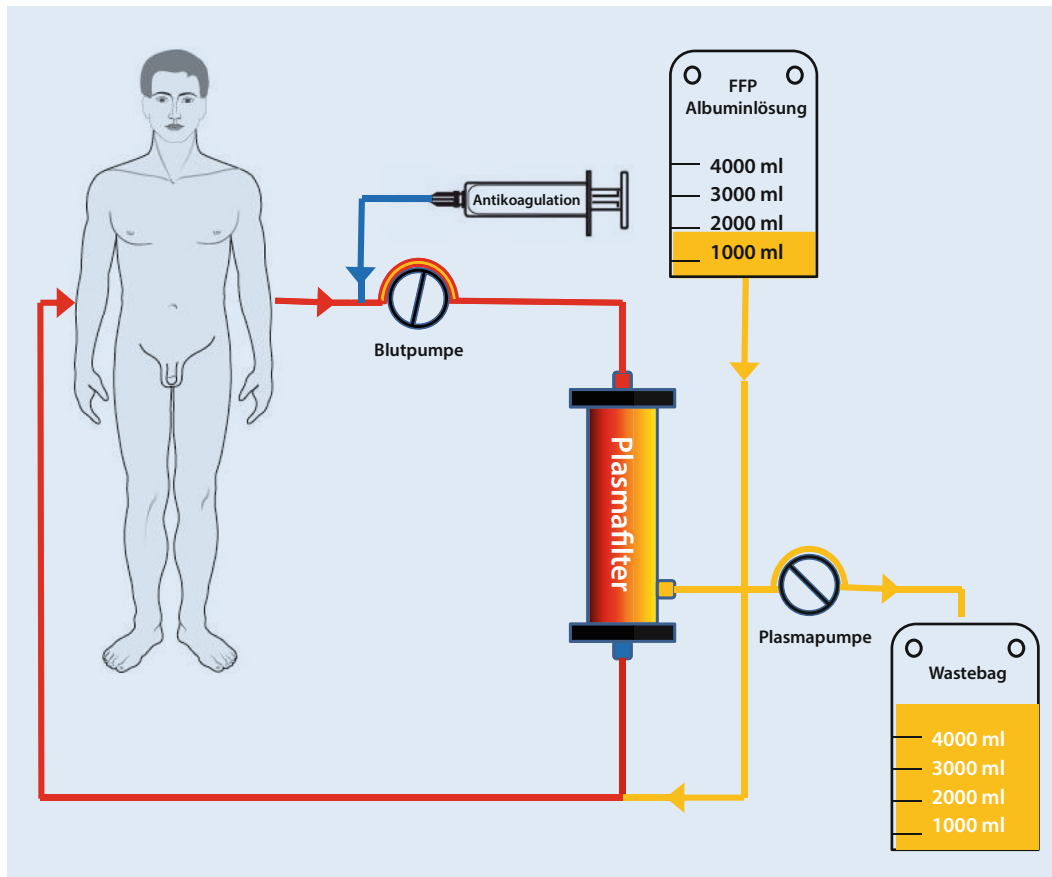
Eine 49-jährige Patientin mit bekanntem systemischem Lupus erythematoses (SLE) wurde wegen einer erstmaligen renalen Beteiligung des SLE in unsere Klinik eingewiesen. Die Erkrankung hatte sich über die letzten 20 Jahre gut mit Chloroquin, Azathioprin, Methotrexat (MTX) und Steroiden behandeln lassen. Unter einer Steroidbolustherapie kam es zu einem komplizierten Verlauf (schwere systemische Kryptokokkose, Hämolyse, Polyserositis, Hautvaskulitis). Nachdem sich darüber hinaus noch ein generalisierter Krampfanfall mit nosokomialer Pneumonie und kardiopulmonaler Dekompensation einstellte, der die Intensivtherapie der Patientin erforderlich machte, führten wir neben einer Cyclophosphamid-Bolustherapie auch 7 Plasmapheresebehandlungen durch. Bei fortbestehender hoher Lupus-Aktivität (Optikusneuropathie) wurde nach der zweiten Bolusgabe die Cyclophosphamid-Therapie auf orale Gabe umgestellt. Trotz therapiebedingter Komplikationen (isolationspflichtige Neutropenie, rezidivierende Harnwegsinfekte, Herpes zoster Th3 mit Neuralgien) konnte die Patientin letztlich nach knapp 3 Monaten mit guter Nierenfunktion in die Rehabilitationsklinik verlegt werden. Dies ist abseits der randomisierten prospektiven Studien ein mögliches Einsatzgebiet extrakorporaler Immuntherapie bei rheumatologischen Erkrankungen, die Gegenstand der nachfolgenden Übersichtsarbeit sein sollen.

## Plasmapherese

Als im Jahre 2011 die EHEC (enterohämorrhagische *Escherichia coli*)-Krise über Deutschland hereinbrach, tauchte der Begriff „Plasmaaustausch“ auch in der Laienpresse regelhaft auf [1]. Was verbirgt sich hinter dieser Form der extrakorporalen Therapie? Diese in ihren Grundzügen bereits 1913 von Vadim A. Yurevich erstmals in St. Petersburg eingesetzte Therapiemethode bekam ihren bis heute verwendeten Namen 1914 von John Abel [2]. So alt wie die Methode selbst ist auch das Grundprinzip, was durchaus an die Krasenlehre erinnert, also eine Krankheitslehre, die der Mischung von Körpersäften grundlegende Bedeutung für Gesundheit und Krankheit beimisst. Beim Plasmaaustausch („therapeutic plasma exchange“, TPE) wird über einen peripheren oder zentralen venösen Zugang Blut entnommen und anschließend mittels eines Filters oder einer Zentrifuge in Blutplasma und korpuskuläre Bestandteile aufgetrennt ([3];  **Abb. 1**). Das entfernte Plasma wird entweder durch ein Albumin-Elektrolyt-Gemisch oder durch Frischplasma ersetzt und zusammen mit den korpuskulären Bestandteilen reinfundiert [1]. Die Plasmapherese entfernt hochmolekulare Substanzen wie Antikörper, Antigen-Antikörper-Komplexe oder Paraproteine, aber auch inflammatorische Mediatoren und Blutfette wie die Triglyzeride ( **Tab. 1**; [4–7]).

Die Menge des auszutauschenden Plasmas ist genau definiert und richtet sich nach dem individuell berechneten

Plasmavolumen jeder Patientin und jedes Patienten. Nach den ASFA-Guidelines soll das 1,0- bis 1,5-Fache des individuell berechneten Plasmavolumens pro Behandlung ausgetauscht werden. Legt man dieses Plasmaaustauschvolumen zugrunde, reicht das Zusatzentgelt für die Plasmapherese im G-DRG-System noch nicht einmal, um das notwendige Albumin für die Plasmapherese eines 100-kg-Patienten mit einem Hämatokrit von 30 % zu erwerben [8], von Arbeitszeit, Gerätemiete und Verbrauchsmaterialien ganz zu schweigen. Daher gilt in vielen Kliniken ein One-size-fits-all-Vorgehen, bei dem jede Patientin und jeder Patient unabhängig von Gewicht und Hämatokrit die gleiche Menge Plasma ausgetauscht bekommt. Selbst deutsche Unikliniken berichten freimütig, dass sie nur Austauschvolumina vom 0,4- bis 1,0-Fachen des errechneten Plasmavolumens austauschen [9]. Diese Entwicklung nehmen wir mit besonderer Sorge zur Kenntnis, auch wenn sie ökonomisch nachvollziehbar ist und daher in vielen (auch zertifizierten) Kliniken praktiziert wird. Auch in Deutschland sollte die andernorts übliche getrennte Vergütung der Prozedur der Plasmapherese von der Erstattung der Kosten für die Blutprodukte erfolgen. Der Plasmaaustausch hat also 2 gravierende Nachteile: zum einen die fehlende Spezifität, da das gesamte entfernte Plasma verworfen wird, zum anderen die ökonomische Komponente, die diese Therapie (eine Guideline-orientierte Therapieintensität vorausgesetzt) zum Zuschussgeschäft macht.



**Abb. 1** ◀ Flussdiagramm einer Plasmapherese. (Abdruck mit freundl. Genehmigung von J. Kielstein)

Nicht unerwähnt bleiben soll die Kaskadenfiltration, die z. B. bei Morbus Waldenström eingesetzt wird. Hierbei wird das separierte Plasma erneut mittels eines zweiten Filters (Sekundärfilter mit „cut-off“ ~700 kD) abermals filtriert. Durch diesen zweiten Filtrationsschritt können dann LDL-Cholesterin oder IgM eliminiert werden.

## Immunadsorption

Die Immunadsorption (oder Immunapherese) ist ein Blutreinigungsverfahren, bei dem über einen peripheren oder zentralen venösen Zugang Blut entnommen und anschließend mittels eines Filters oder einer Zentrifuge in Blutplasma und korpuskuläre Bestandteile aufgetrennt wird. Anders als bei der Plasmapherese wird dieses Plasma jedoch nicht verworfen, sondern durch einen Adsorber geführt. Das gereinigte Plasma wird dann zusammen mit den korpuskulären Blutbestandteilen dem Patienten wieder reinfundiert (▣ **Abb. 2**), der Pati-

ent erhält also sein eigenes, gereinigtes Plasma zurück.

Der Adsorber enthält immobilisierte Aminosäuren, Peptide oder Proteine bis hin zu spezifischen Antikörpern. In Abhängigkeit vom Adsorbentmaterial werden entweder spezifische Antikörper oder Proteinklassen (z. B. IgG) aus dem Plasma gefiltert. Beispiele für nichtselektive Adsorber sind Tryptophan- oder Phenylalanin-basierte Adsorber, semi-selektiv sind Protein A oder Schaf-anti-humanes Ig. Man unterscheidet ferner Adsorber, die für einmalige Anwendung, und solche, die für wiederholte Behandlungen konzipiert sind. Letztere müssen wieder aufbereitet werden.

» Bei der Immunadsorption wird das Plasma durch einen Adsorber geführt und reinfundiert

Leider bestehen auch bei der Immunadsorption erhebliche Unsicherheiten

zu Art und Umfang der eliminierten Substanzen bei verschiedenen Adsorbentmaterialien. Auch die Menge des behandelten Plasmas, die auch von der Art des Adsorbentmaterials abhängig ist, ist nicht standardisiert. Vereinzelt beschrieben sind auch Folgeerkrankungen durch die Antigenität der im Adsorbentmaterial entstehenden Aggregate [10], wie z. B. sekundäre Vasculitiden oder Glomerulonephritiden. Zu beachten ist weiterhin, dass die negativ geladene Oberfläche von Adsorbentmaterialien in Verbindung mit ACE-Hemmern zum lebensbedrohlichen Bradykinin-Syndrom führen kann. ACE-Hemmer müssen daher vor der Immunadsorption abgesetzt werden. AT-1-Blocker sind diesbezüglich unbedenklich.

## Weitere Unterschiede zwischen Plasmapherese und Immunadsorption

Die beim Plasmaaustausch notwendige Gabe einer Fremdproteinlösung birgt die Risiken einer allergischen Reaktion, die insbesondere bei Frischplasma bis in den

zweistelligen Prozentbereich ansteigen kann [11]. Aber auch Viren und Prionen können durch den Plasmaaustausch übertragen werden [12]. Neben diesen selten auftretenden, jedoch gravierenden Folgen eines Plasmaaustausches gibt es einen bei jeder Behandlung auftretenden Einfluss auf die Gerinnung. Wird Albumin als Austauschflüssigkeit genutzt und das 1,2-fache Plasmavolumen ausgetauscht, fällt das mediane Fibrinogen im Durchschnitt um 61 % ab (von 2,30 [1,52–3,10] g/l vor Behandlung auf 0,90 [0,63–1,10] g/l). Im Median werden bei einer Behandlung 4,42 (3,20–6,30) g Fibrinogen entfernt [3]. Selbst bei subtherapeutischen Austauschvolumina vom 0,4- bis 1,0-Fachen des errechneten Plasmavolumens reduziert der Plasmaaustausch mit Albumin als Austauschflüssigkeit die Antithrombinaktivität um 48 % und verlängert die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) um 60 %. Auch die „international normalized ratio“ (INR) wird um 32 % erhöht. In der Thrombelastographie und „rotational thromboelastometry“ (ROTEM) – funktionellen Tests der Gerinnung – führt dies in der Summe zu einer um 43 % verlängerten „clot formation time“ und einer um 12 % reduzierten „clot firmness“ [9]. Im Gegensatz hierzu reduziert die Immunadsorption das Fibrinogen nur um ca. 26 %, und die Rate von klinisch relevanten Blutungen lag in einer Studie mit 1,3 % deutlich niedriger als die beim Plasmaaustausch (2,3 %) [13]. Ein Vergleich beider Verfahren findet sich in **Tab. 2**.

Auf diesem Hintergrund hat die gewählte Antikoagulation im Rahmen der Therapie eine besondere Bedeutung. Insbesondere bei Thrombopenie und (pulmonaler) Blutung empfiehlt es sich, der regionalen Antikoagulation mittels Citrat den Vorzug zu geben und – wenn möglich – auf eine systemische Heparinisierung zu verzichten.

### Welche Erkrankung wird wann mit welchem Verfahren behandelt?

Weder Plasmapherese noch die Immunadsorption sind Standardverfahren bei der Erstlinientherapie rheumatologi-

Z Rheumatol DOI 10.1007/s00393-016-0219-7  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

M. Boser · J. T. Kielstein

## Rolle von Plasmapherese und Immunadsorption in der Rescue-Therapie rheumatologischer Erkrankungen

### Zusammenfassung

Zahlreiche rheumatologische Erkrankungen werden entweder durch spezifische, bekannte Proteine, wie z. B. Antikörper, verursacht oder durch eine Vielzahl von Mediatoren vermittelt. Sowohl die spezifischen Interventionen mit Biologika als auch die unspezifische Immunsuppression benötigen häufig längere Zeit bis zum Wirkungseintritt. Aus diesem Grund werden bei einigen besonders schwer verlaufenden rheumatologischen Erkrankungen oder bei Unverträglichkeit bzw. zu hohem Risiko einer immunsuppressiven Medikation extrakorporale Verfahren eingesetzt. Mithilfe der Plasmapherese können pathologische Substanzen wie Autoantikörper und Immunkomplexe, aber auch Zytokine entfernt werden. Das entfernte Plasma muss hierbei durch Blutprodukte (Humanalbumin oder Frischplasma) ersetzt werden. Frischplasma kommt immer dann zum Einsatz, wenn fehlende Substanzen im Plasma von Patienten substituiert werden sollen, wie z. B. ADAMTS-13 bei thrombotisch-

thrombozytopenischer Purpura. Wird das separierte Plasma erneut mittels eines Sekundärfilters („cut-off“ ~700 kD) abermals filtriert, können auf diese Weise LDL-Cholesterin oder IgM eliminiert werden. Diesen Vorgang bezeichnet man als Kaskadenfiltration, die z. B. bei Morbus Waldenström eingesetzt wird. Eine spezifischere Form der Entfernung von Antikörpern stellt die Immunadsorption dar, bei der eine möglichst selektive Entfernung von Antikörpern mittels eines Adsorbers erfolgt. Für dieses Verfahren sind keine Blutprodukte erforderlich. Die nachfolgende Übersicht vermittelt die Grundlagen beider Verfahren, ihre Vor- und Nachteile und fasst darüber hinaus den Kenntnisstand bezüglich der Einsatzgebiete beider Verfahren im Bereich rheumatologischer Erkrankungen zusammen.

### Schlüsselwörter

Zytokine · Mediatoren · Adsorber · Nephrologie · Antikörper

## Role of plasmapheresis and immunoadsorption in salvage therapy of rheumatological diseases

### Abstract

Many rheumatological diseases are either caused by specific known proteins, such as antibodies or mediated by a plethora of cytokines. Both the unspecific immunosuppressive therapy and the specific action of biologics usually require time to be effective; therefore, extracorporeal forms of treatment are increasingly being employed in severe forms of rheumatological diseases as well as in patients who cannot tolerate pharmacological treatment or where the risk of pharmacological treatment may outweigh the potential benefits. Therapeutic plasma exchange (TPE) removes not only pathogenic substances, such as autoantibodies, lipoproteins and circulating immune complexes from the plasma but also cytokines. The removed plasma that is discarded has to be substituted by blood products, e.g. human albumin or fresh frozen plasma. Fresh frozen plasma is always used when missing plasma components must be replenished, such as

ADAMTS-13 in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). The separated plasma can be further processed by pumping into a hollow fiber filter (cut-off of ~700 kD) and in this way low-density lipoprotein cholesterol and IgM can be eliminated. This treatment mode, called cascade filtration is used to treat diseases, such as Waldenström's macroglobulinemia and cryoglobulinemia. A specific way to remove antibodies is by immunoadsorption in which the antibodies are specifically removed by an adsorber. For this procedure there is no need to substitute blood products. This review article describes the principles of the two different treatment methods, the advantages and disadvantages and also summarizes the current evidence for their use in rheumatological diseases.

### Keywords

Cytokines · Mediators · Adsorber · Nephrology · Antibodies

**Tab. 1** Was entfernt die Plasmapherese (PE)?

Substanz	Reduktion Prä- vs.- Post-PE (%)	Entfernte Menge	Ausgetauschtes Plas- mavolumen (PV)	Referenz
IgG	65	12,3 ± 1,1 g (SEM)	1,2-faches PV	[3]
IgM	54	0,39 ± 0,04 g (SEM)	1,2-faches PV	[3]
CRP	64	~10 mg	1,2-faches PV	[7]
sICAM-1	50	1,3 ± 0,9 mg	1,2-faches PV	[5]
	45	210,2 ± 20,3 ng/ml	1,0-faches PV	[6]
sTNF-R	30	21,3 ± 18,6 µg	1,2-faches PV	[5]
IL-1β	+8	3,12 ± 0,15 pg/ml	1,0-faches PV	[6]
IL-1ra	+62	1020 ± 210 pg/ml	1,0-faches PV	[6]
IL-8	+92	205,2 ± 75,6 pg/ml	1,0-faches PV	[6]
VCAM-1	45	710,4 ± 40,0 pg/ml	1,0-faches PV	[6]

SEM standard error of mean

**Tab. 2** Vergleich der Plasmapherese und Immunadsorption

	„Therapeutic plasma ex- change“	Immunadsorption
Verfügbarkeit	Gut	Spezialisierte Zentren
Humanalbumin/„fresh frozen plasma“	Erforderlich	Nicht erforderlich
Behandlungsdauer	1,5–3 h	2–10 h
Behandeltes Plasmavolumen	1,0- bis 1,5-faches Plasma- volumen	3,0–10,0 l Plasma- volumen
Gefäßzugang	Periphere Venen/ zentraler Katheter	Periphere Venen/ zentraler Katheter
Antikoagulation	Heparin/Citrat	Heparin
Effekt auf Gerinnung	Ausgeprägt	Gering
Kostendeckende Vergütung	Nein	Ja

scher Erkrankungen. Dennoch werden diese Verfahren bei unterschiedlichen Erkrankungen – häufig in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung – eingesetzt. Die **Tab. 3** gibt einen Überblick über die aktuellen ASFA-Guidelines. Betrachtet man die Häufigkeit des Einsatzes, ergibt sich im nationalen Register Kanadas folgendes Bild: Etwa 56 % aller Plasmapheresen werden bei der TTP durchgeführt, gefolgt von ANCA-assoziiierter Vaskulitis mit 7,5 % und Kryoglobulinämie mit 6,7 % [14]. Beide Therapieverfahren können nur einen Teil der vorhandenen Immunglobuline oder Mediatoren entfernen. Um eine Nachproduktion zu verhindern, ist eine begleitende immunsuppressive Therapie erforderlich.

Die Rolle extrakorporaler Verfahren bei der Therapie rheumatischer Erkrankungen sollte auch immer im Lichte der generell und im spezifischen Fall einsetzbaren Pharmaka neu evaluiert wer-

den. So ist z. B. die Immunadsorption (Zyklus von 12 Behandlungen) bei therapierefraktärer rheumatoider Arthritis eine Leistung, die sogar von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen wird, spielt aber in der Praxis durch die Verfügbarkeit von Biologika kaum eine Rolle mehr. An 2 Erkrankungen wird nachfolgend die Rolle dieser extrakorporalen Verfahren exemplarisch aufgezeigt.

### ANCA-Vaskulitis

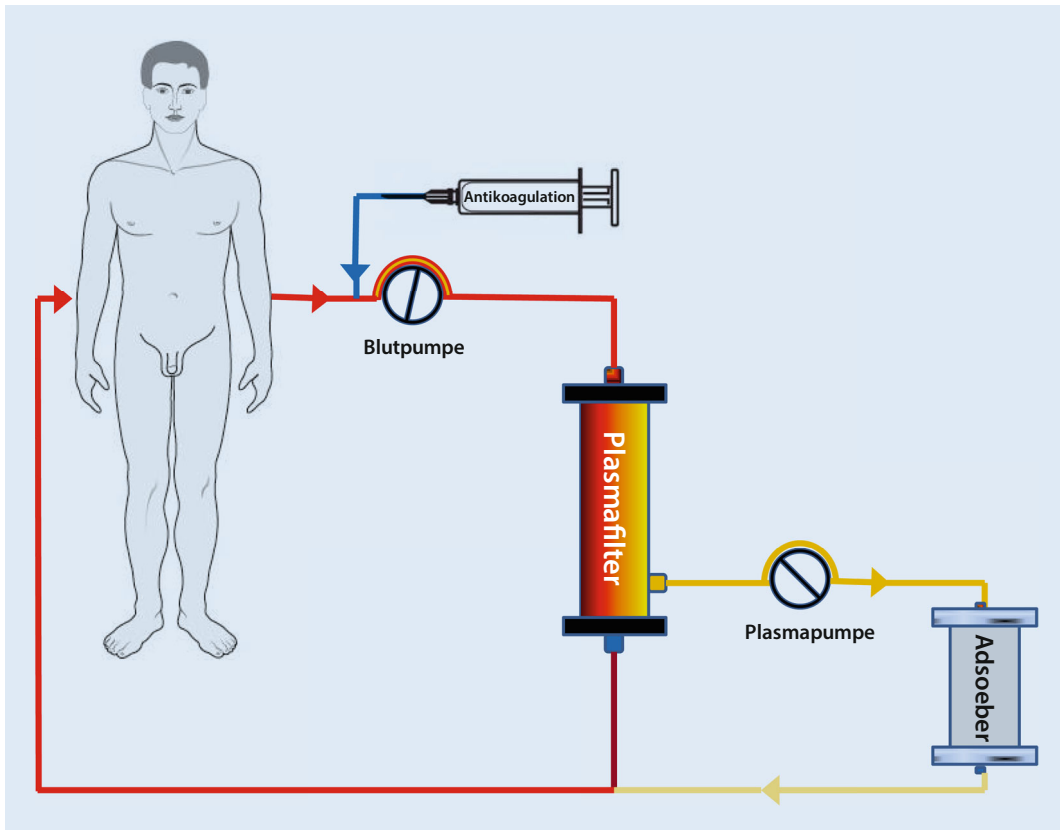
Die aktuellen EULAR (European League Against Rheumatism)-Leitlinien zur Therapie der ANCA (antinukleäre zytoplasmatische Antikörper)-Vaskulitis empfehlen, Plasmaaustausch bei Patienten mit einem Serumkreatinin von  $\geq 500 \mu\text{mol/l}$  (5,7 mg/dl) im Rahmen einer rapid progressiven Glomerulonephritis zu erwägen (Evidenzgrad 1B, Empfehlungsgrad B, Stärke der Stimmen 77 % [16]). Diese Empfehlung gilt sowohl

für die Erstmanifestation als auch für Rezidive der Erkrankung. Ein deutlich geringerer Evidenzgrad 3 mit Empfehlungsgrad C (Stärke der Stimmen 88 %) wird der Plasmapherese bei diffuser alveolärer Hämorrhagie zugesprochen [16].

Im klinischen Alltag werden aber durchaus auch Patienten mit weniger schwerer Nierenschädigung (Kreatinin  $< 500 \mu\text{mol/l}$ ) mit Plasmaaustausch behandelt, da es sich um eine arbiträre Grenze handelt und es pathophysiologisch nicht zu erklären ist, warum ein Patient mit einem Serumkreatinin von  $450 \mu\text{mol/l}$  im Gegensatz zu einem Patienten mit einem Serumkreatinin von  $500 \mu\text{mol/l}$  nicht von der Behandlung profitieren sollte. Die MEPEX-Studie hatte bei 137 Patienten mit ANCA-Vaskulitis gezeigt, dass Plasmapherese die terminale Niereninsuffizienz, d. h. die Dialysepflichtigkeit, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Methylprednisolon 3 Monate nach Erkrankungsbeginn signifikant reduziert [17]. In der Langzeitbeobachtung dieser Patienten konnte dieser signifikante renoprotektive Effekt der Plasmapherese nach knapp 4 Jahren medianen Follow-ups nicht mehr gesehen werden [18].

In der gegenwärtig noch Patienten rekrutierenden PEXIVAS-Studie („plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis“) wird in einem globalen Setting geprüft, ob auch Patienten mit einer geringgradigeren Nierenfunktionseinschränkung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]  $< 50 \text{ ml/min}$ ) im Rahmen einer ANCA-Vaskulitis vom Plasmaaustausch profitieren [19]. Es sei erwähnt dass im Rahmen dieser Studie  $60 \text{ ml/kg}$  Körpergewicht (KG) an Plasma ausgetauscht werden, was dem ca. 1,4-Fachen des Plasmavolumens bei florider ANCA-Vaskulitis entspricht.

In Anbetracht der laufenden Studie ist es fraglich, ob neue extrakorporale Therapieprinzipien wie die Doppelfiltrationsplasmapherese [20] oder die anekdotisch berichtete Immunadsorption [21] sich im Alltag durchsetzen werden. Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass Plasmapherese – und zwar unabhängig von der Nieren-



**Abb. 2** ◀ Flussdiagramm einer Immunadsorption. (Abdruck mit freundl. Genehmigung von J. Kielstein)

funktion – auch eine vielversprechende Therapie für die Patienten mit ANCA-Vaskulitis ist, die zusätzlich Anti-GBM-Antikörper haben – insbesondere jene, die eine lineare Ablagerung von IgG an der glomerulären Basalmembran aufweisen [22].

### Systemischer Lupus erythematoses

Seit den 1970er-Jahren werden extrakorporale Verfahren bei der Therapie des SLE eingesetzt. Eine rezente Übersichtsarbeit fasst unseren diesbezüglichen Wissensstand zusammen [23]. Nachdem eine randomisierte kontrollierte Studie keine Überlegenheit der Plasmaaustauschtherapie gegenüber einer Standardtherapie in Bezug auf die renale Beteiligung des SLE zeigen konnte, gibt es jedoch immer wieder Szenarien, wie das am Beginn dieser Übersicht geschilderte, in denen extrakorporale Verfahren eingesetzt werden. Dies betrifft vor allen Dingen Fälle, in denen es kein Ansprechen auf die Standardtherapie gibt, oder aber auch die Therapie von Schwangeren mit einem

Antiphospholipidsyndrom, bei dem die Plasmapherese auch wegen des Einflusses auf das Gerinnungssystem und das Komplementsystem gern verwendet wird (s. oben). Anekdotische Berichte gibt es auch zur Behandlung eines SLE in Kombination mit einer thrombotischen Mikroangiopathie [24]. Auch die Immunadsorption (Protein-A-Säulen) scheint im Rahmen einer Rescue-Therapie für SLE-Patienten ein Erfolg versprechendes Verfahren zu sein [25]. Interessant für Patienten, die eine Immunsuppression ablehnen, ist auch die längerfristige (>5 Jahre) regelmäßige Immunadsorption als Erfolg versprechende Therapieoption [26].

Alles in allem bleibt der Evidenzgrad zum Einsatz extrakorporaler Therapien bei rheumatischen Erkrankungen gering [27]. Die methodisch am saubersten belegte Indikation für extrakorporale Verfahren im Bereich der Rheumatologie, die rheumatoide Arthritis, die in einer Sham-kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Studie durch Immunadsorption gebessert werden konnte [28], spielt wegen der Verfügbarkeit effektiver Pharmakotherapien heute

keine Rolle mehr. Große z. T. globale Studien wie die PEXIVAS-Studie wären notwendig, um die Rolle der extrakorporalen Therapie bei unterschiedlichen rheumatologischen Erkrankungen zu klären. Auch nationale Register, in denen alle Plasmaaustauschbehandlungen und deren Ergebnisse erfasst werden, wären hilfreich [29]. In Deutschland wurde ein solches Register, das kurz vor der Wende in der DDR etabliert wurde, leider nicht fortgeführt [30].

### Nihil nocere – was bei extrakorporalen Behandlungen beachtet werden muss

Neben der Infektionsgefahr, der Möglichkeit teils schwerwiegender Reaktionen auf Blutprodukte und dem bereits geschilderten Einfluss auf die Gerinnung sei noch auf den Effekt von Plasmapherese und Immunadsorption auf Medikamentenspiegel hingewiesen. Wenn der Plasmaaustausch 24 h nach Gabe von Rituximab durchgeführt wird, vermindert sich damit die „area under the curve“ um 26 % [31]. Die Plasmapherese, die bis zu 75 %

**Tab. 3** Aktuelle ASFA-Guidelines zur Rolle der Apherese bei rheumatologischen Erkrankungen

Krankheit	TPE/IA	Behandlungsstadium	Kategorie	Evidenzgrad
ANCA-assoziierte rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN)	TPE	Dialysepflichtigkeit	I	1 A
Goodpasture-Syndrom	TPE	Dialysepflichtigkeit	I	1 B
Antiphospholipidantikörpersyndrom	TPE	–	II	2 C
Kryoglobulinämie	TPE IA	–	I II	2 A 2 B
Dermatomyositis oder Polymyositis	–	–	IV	2 A
Purpura Schönlein-Henoch	TPE	Symptomatisch	I	1 B
Einschlusskörperchenmyositis TPE IV	TPE	–	IV	2 C
Nephrogene systemische Fibrose	TPE	–	III	2 C
Sklerodermie (mit progressiver systemischer Sklerose)	TPE	–	III	2 C
„Stiff-person syndrome“	TPE	–	III	2 C
SLE	TPE	Schwer	II	2 C
TTP	TPE	–	I	1 A

TPE „therapeutic plasma exchange“, IA Immunadsorption, SLE systemischer Lupus erythematodes, TTP thrombotisch-thrombozytopenische Purpura [15]

des applizierten Rituximab eliminieren kann, hat also einen erheblichen Einfluss auf die Pharmakokinetik dieser Substanz. Pharmakodynamische Messungen hierzu gibt es aber nicht, sodass bei einem innerhalb von Stunden einsetzenden Effekt von Rituximab auf die B-Zellen eine Plasmapheresepause von 24 h nach Gabe von Rituximab als ausreichend angesehen wird.

### » Proteinbasierte Therapien sollten mindestens 24 h vor dem extrakorporalen Verfahren appliziert werden

Auch Cyclophosphamid, Biologika, Antibiotika und Antimykotika können mehr oder weniger stark durch Plasmapherese und Immunadsorption entfernt werden – Daten dazu gibt es aber kaum [32]. Rein pragmatisch empfiehlt es sich, proteinbasierte Therapien (Antikörper, intravenös verabreichte Immunglobuline [IVIG]) mindestens 24 h vor dem extrakorporalen Verfahren zu applizieren oder – wenn dies nicht möglich ist – eine Zusatzdosis nach der extrakorporalen Therapie zu geben. Antibiotika sollten eher nach der Therapie gegeben werden, es sei denn, es handelt sich um die Erstgabe im Rahmen einer Sepsis, die natürlich

unverzüglich erfolgen muss. Da es nur in Zentren mit großer Erfahrung gelingt, die Therapie fast ausschließlich über periphere Venen durchzuführen, müssen auch die Risiken der Anlage eines zentralen Venenkatheters/Dialysekatheters in die Nutzen-Risiko-Abwägung mit einbezogen werden.

### Ausblick

Sowohl die Plasmapherese als auch die Immunadsorption ist aus der Behandlung rheumatischer Erkrankungen nicht wegzudenken. Sie stellen einen wesentlichen Teil des Argumentariums zur Therapie dar. Ihre Rolle hängt wesentlich von den verfügbaren Therapiealternativen ab und kann sich daher auch mit Einführung neuer Therapieprinzipien (Biologika) ändern. Kritisch sind nach wie vor der geringe Evidenzgrad extrakorporaler Therapien und die fehlende Standardisierung der Verfahren. Insbesondere die nicht kostendeckende Vergütung der Plasmapherese in Deutschland führt zu einer wohl unbemerkten Absenkung der Therapieintensität mit nicht absehbaren Folgen für die uns anvertrauten Patientinnen und Patienten. Es mangelt an Geld, um z. B. die Prozedur der Plasmapherese und die verwendeten Blutprodukte separat zu vergüten, und es mangelt an

Willen, diese Verfahren und die damit erzielten Therapieergebnisse zu erfassen.

Mit neuen Erkenntnissen zur Pathophysiologie der teils seltenen rheumatischen Erkrankungen besteht die theoretische Möglichkeit, durch selektive Immunadsorption spezifischer in den Krankheitsprozess einzugreifen. Ob dies in Anbetracht geringer Patientenzahlen und hohen logistischen und personellen Aufwands für die Immunadsorption jedoch umgesetzt werden wird, ist mehr als fraglich. Eine interessante Therapieoption könnten auch Zytokinadsorber sein, die pro-, aber auch antiinflammatorische Zytokine eliminieren, jedoch in den wenigen randomisierten Studien außerhalb der Rheumatologie bisher nicht überzeugt haben [33].

### Fazit für die Praxis

- Plasmapherese und Immunadsorption sind für die Behandlung rheumatischer Erkrankungen unentbehrlich.
- Indikationsstellung und Therapieintensität (Zahl der Behandlungen, Art des Verfahrens) sollten für jeden Patienten interdisziplinär zwischen Rheumatologen und Nephrologen abgestimmt werden.
- Die beste Evidenzlage gibt es bisher für die Plasmapherese zur Behandlung der TTP und der ANCA-assoziierten Vaskulitis.
- Eine nationale Datenbank zur Erfassung extrakorporaler Verfahren bei rheumatologischen Erkrankungen sollte in Deutschland (wieder) eingeführt werden.

### Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. J. T. Kielstein**  
Medizinische Klinik V,  
Städtisches Klinikum  
Braunschweig  
Salzdahlumer Str. 90,  
38126 Braunschweig,  
Deutschland  
j.kielstein@klinikum-  
braunschweig.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J.T. Kielstein erhielt Forschungsförderung und Vortragshonorare von Fresenius Medical Care, Diamed und Terumo BCT. M. Boser gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

- Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, Steinhoff J, Meyer TN, Hafer C, Kuhlmann U, Bramstedt J, Panzer U, Vischedyk M, Busch V, Ries W, Mitzner S, Mees S, Stracke S, Nurnberger J, Gerke P, Wiesner M, Sucke B, Abu-Tair M, Kribben A, Klause N, Schindler R, Merkel F, Schnatter S, Dorresteyn EM, Samuelsson O, Brunkhorst R (2012) 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* 27:3807–3815
- Sokolov AA, Solovyev AG (2014) Russian pioneers of therapeutic hemapheresis and extracorporeal hemocorrection: 100-year anniversary of the world's first successful plasmapheresis. *Ther Apher Dial* 18:117–121
- Hafer C, Golla P, Gericke M, Eden G, Beutel G, Schmidt JJ, Schmidt BM, De Reys S, Kielstein JT (2016) Membrane versus centrifuge-based therapeutic plasma exchange: A randomized prospective crossover study. *Int Urol Nephrol* 48:133–138
- Eden G, Gradaus F, Brown K, Gauer I, Sass C, Kielstein JT (2016) Plasmapherese zur Behandlung der Hypertriglyceridämie bedingten Pancreatitis. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. doi:10.1007/s00063-016-0219-z
- Schmidt JJ, Jahn J, Golla P, Hafer C, Kielstein JT, Kielstein H (2015) Effect of therapeutic plasma exchange on plasma levels and total removal of adipokines and inflammatory markers. *BMC Obes* 2:37. doi:10.1186/s40608-015-0067-z
- Tesar V, Jelinkova E, Masek Z, Jirsa M Jr, Zabka J, Bartunkova J, Stejskalova A, Janatkova I, Zima T (1998) Influence of plasma exchange on serum levels of cytokines and adhesion molecules in ANCA-positive renal vasculitis. *Blood Purif* 16:72–80
- Tutarel O, Golla P, Beutel G, Bauersachs J, David S, Schmidt BM, Lichtinghagen R, Kielstein JT (2012) Therapeutic plasma exchange decreases levels of routinely used cardiac and inflammatory biomarkers. *PLOS ONE* 7:e38573
- Schmidt JJ, Kielstein JT (2015) Three shades of fluids: Bergstrom 2.0/Furosemide stress test/Replacement fluid for therapeutic plasma exchange. *Dtsch Med Wochenschr* 140:897–899
- Tholking G, Mesters R, Dittrich R, Pavenstadt H, Kumpers P, Reuter S (2015) Assessment of hemostasis after plasma exchange using Rotational Thrombelastometry (ROTEM). *PLOS ONE* 10:e0130402
- Deodhar A, Allen E, Daoud K, Wahba I (2002) Vasculitis secondary to staphylococcal protein A immunoadsorption (prosorba column) treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 32:3–9
- McGuckin S, Westwood JP, Webster H, Collier D, Leverett D, Scully M (2014) Characterization of the complications associated with plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathic anaemias: A single institution experience. *Vox Sang* 106:161–166
- Smyth CM, Manning DS, Byrne MF, Murray FE (2002) Hepatitis C infection in plasmapheresis donors: An overlooked risk factor for transmission? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14:891–892
- Zollner S, Pablik E, Druml W, Derfler K, Rees A, Biesenbach P (2014) Fibrinogen reduction and bleeding complications in plasma exchange, immunoadsorption and a combination of the two. *Blood Purif* 38:160–166
- Clark WF, Huang SS, Walsh MW, Farah M, Hildebrand AM, Sontrop JM (2016) Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. *Kidney Int*. doi:10.1016/j.kint.2016.06.009
- Schwartz J, Padmanabhan A, Aquilino N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH (2016) 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* 31(3):149–162. doi:10.1002/jca.21470
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mills J, Mooney J, Segelmark M, Tesar V, Westman K, Vaglio A, Yalcindag N, Jayne DR, Mukhtyar C (2016) EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 75:1583–1594
- Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, Mirapeix E, Savage CO, Sinico RA, Stegeman CA, Westman KW, van der Woude FJ, de Lind van Wijngaarden RA, Pusey CD (2007) Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 18:2180–2188
- Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Högglund P, Pusey C, Jayne DR (2013) Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int* 84:397–402
- Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, deZosya J, Ives N, Clark WF, Quillen K, Winters JL, Wheatley K, Jayne D (2013) Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): Protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 14:73. doi:10.1186/1745-6215-14-73
- Chen Y, Yang L, Li K, Liu Z, Gong D, Zhang H, Liu Z, Hu W (2016) Double filtration plasmapheresis in the treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis with severe renal failure: A preliminary study of 15 patients. *Ther Apher Dial* 20:183–188
- Matic G, Michelsen A, Hofmann D, Winkler R, Tiess M, Schneidewind JM, Müller W, Ramlow W (2001) Three cases of C-ANCA-positive vasculitis treated with immunoadsorption: Possible benefit in early treatment. *Ther Apher* 5:68–72
- Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD (2004) Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 66:1535–1540
- Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, Jayne DR (2016) Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev* 15:38–49
- Okubo M, Shoda H, Bannai E, Kubo K, Kanda H, Fujio K, Yamamoto K (2016) Systemic lupus erythematosus with ADAMTS13 inhibitor-negative thrombotic microangiopathy treated with combination of mycophenolate mofetil, plasma exchange and steroid. *Lupus*. doi:10.1177/0961203316659547
- Braun N, Erley C, Klein R, Kotter I, Saal J, Risler T (2000) Immunoadsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 15:1367–1372
- Stummvoll GH, Schmaldienst S, Smolen JS, Derfler K, Biesenbach P (2012) Lupus nephritis: Prolonged immunoadsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity. *Nephrol Dial Transplant* 27:618–626
- Hohenstein B, Bornstein SR, Aringer M (2013) Immunoadsorption for connective tissue disease. *Atheroscler Suppl* 14:185–189
- Felson DT, LaValley MP, Baldassare AR, Block JA, Caldwell JR, Cannon GW, Deal C, Evans S, Fleischmann R, Gendreau RM, Harris ER, Matteson EL, Roth SH, Schumacher HR, Weisman MH, Furst DE (1999) The Prosorba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Arthritis Rheum* 42:2153–2159
- Huart A, Josse AG, Chauveau D, Korach JM, Heshmati F, Bauvin E, Cointault O, Kamar N, Ribes D, Pourrat J, Faguer S (2016) Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: A nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis. *J Autoimmun* 73:24–29. doi:10.1016/j.jaut.2016.05.015. Epub 2016 Jun 4
- Schmitt E, Kundt G, Klinkmann H (1992) Three years with a national apheresis registry. *J Clin Apher* 7:58–62
- Puisset F, White-Koning M, Kamar N, Huart A, Haberer F, Blasco H, Le GC, Lafont T, Grand A, Rostaing L, Chatelut E, Pourrat J (2013) Population pharmacokinetics of rituximab with or without plasmapheresis in kidney patients with antibody-mediated disease. *Br J Clin Pharmacol* 76:734–740
- Spriet I, Bruggemann RJ, Annaert P, Meersseman P, Van WE, Lagrou K, Willems L (2013) Pharmacokinetic profile of voriconazole in a critically ill patient on therapeutic plasma exchange. *Ther Drug Monit* 35:141–143
- Bernardi MH, Rinoesl H, Dragosits K, Ristl R, Hoffelner F, Opfermann P, Lamm C, Preissing F, Wiedemann D, Hiesmayr MJ, Spittler A (2016) Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery—a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent. *Crit Care* 20:96. doi:10.1186/s13054-016-1270-0